

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

ЗОЕВА Аделя Ренатовна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПРИ АНОМАЛЬНЫХ
МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОК С
ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Дикарева Людмила Васильевна

Астрахань – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА I. Обзор литературы	20
1.1. Понятие термина «аномальные маточные кровотечения»	20
1.2. Роль хронического эндометрита в этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений и способы его диагностики	21
1.3. Диагностические аспекты изучения акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей	28
1.4. Диагностическое значение изучения менструальных выделений при гинекологической патологии	38
ГЛАВА 2. Клинико-статистическая характеристика обследованных женщин	46
2.1. Факторы риска развития и частота аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте по результатам ретроспективного анализа	46
2.2. Клиническая характеристика больных проспективной группы	59
ГЛАВА 3. Собственные исследования	67
3.1. Оценка уровней гормонов сыворотки периферической крови – фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и эстрадиола	67
3.2. Особенности структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом клиновидной дегидратации	70
3.3. Особенности структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом краевой дегидратации	87
3.4. Результаты биохимических исследований биологических жидкостей пациенток проспективной группы	94
3.5. Результаты корреляционного анализа данных гистологического исследования эндометрия, клиновидной и краевой дегидратаций и белков острой фазы воспаления у пациенток проспективной группы исследования	99
ГЛАВА 4. Заключение	104
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	142
ПРИЛОЖЕНИЕ	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются широко распространенной медицинской и социальной проблемой среди женщин репродуктивного периода (РП) в большинстве развитых стран мира [4, 11, 12, 16, 35, 61, 127, 137, 145, 176, 191, 200]. Доля АМК, по данным разных авторов, варьирует от 5 [107] до 30 % [7, 170] в структуре экстренной гинекологической заболеваемости. В последние десятилетия отмечается рост частоты АМК, этиология и патогенез которых недостаточно изучены.

В связи с высокой встречаемостью в популяции, полиэтиологичностью, многообразием форм данной патологии, тяжестью течения заболевания, а также стойкой тенденцией к рецидивированию проблема диагностики и лечения АМК РП привлекает внимание врачей акушеров-гинекологов всего мира [117, 122, 123, 125, 148, 156, 169, 196, 207]. Исследователи, изучавшие АМК, отметили ведущую роль в инициации токсического и иммуносупрессивного прямого и опосредованного влияния микробных агентов на фоне возникновения или обострения воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации (частые ОРВИ, тонзиллиты, бронхиты, пиелонефриты и т.д.) [7, 12, 73, 83, 94].

Особую роль в формировании АМК играют заболевания женских половых органов, в том числе и воспалительного характера. Так, по данным Г.Т. Сухих (2013), у 60 % пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) интенсивность кровянистых выделений отличалась от нормальных значений [81].

Поэтому современная медицина нуждается в создании новых методов обследования пациенток с АМК, которые позволили бы в короткие сроки и с минимальными материальными затратами и высокой диагностической точностью [109] определять причины, вызывающие кровотечение. Такой подход способствовал бы выбору правильной тактики лечения женщин и снижению их нетрудоспособности.

Степень разработанности. Причины АМК многогранны и до конца не изучены. Понимание этиологии и механизмов развития аномальных маточных кровотечений будет способствовать рационально назначенному лечению, что приведет к снижению числа рецидивов и тяжелых осложнений, в том числе и нарушений репродуктивной функции женщины.

В современных реалиях полное обследование пациенток, страдающих АМК, возможно не во всех медицинских учреждениях, а зачастую требует госпитализации с целью диагностики с применением хирургических методов – гистероскопии и/или отдельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала. Подобные манипуляции, к сожалению, являются весьма травматичными и дорогостоящими. Кроме того, они могут приводить к ряду тяжелых осложнений, в том числе перфорации матки, которая впоследствии может стать причиной репродуктивной несостоятельности пациентки.

До настоящего времени не существовало четко обоснованных рекомендаций по обследованию женщин, страдающих АМК, направленных на выявление воспалительных факторов с позиций минимальной травматичности и максимальной достоверности метода. Выбор алгоритма обследования во многом обусловлен оснащенностью медицинских учреждений, а также навыками врача в выполнении различных диагностических манипуляций.

Данное исследование позволило разработать комплекс обследования пациенток, с помощью которого стало возможным атравматично и с минимальными материальными затратами на любом этапе оказания медицинской помощи диагностировать предполагаемые причины, вызывающие АМК, в том числе и ХЭ. Помимо широко используемых диагностических методов, предложено применение различных биологических жидкостей (сыворотки периферической крови и менструальных выделений) для их изучения с помощью технологии «Литос»-система, а также определения в них уровней белков острой фазы воспаления – церулоплазмينا и С-реактивного белка. Предлагаемые

методики позволили увеличить эффективность обследования пациенток с АМК и в дальнейшем назначить этиотропную терапию.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику хронического эндометрита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность аномальных маточных кровотечений и основные факторы риска их развития у женщин репродуктивного возраста г. Астрахани.

2. Изучить методами клиновидной и краевой дегидратаций структурные особенности сыворотки крови, менструальных выделений здоровых женщин и пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

3. Определить и сравнить уровни церулоплазмينا в сыворотке периферической крови, менструальных выделениях у здоровых женщин и пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

4. Определить и сравнить уровни С-реактивного белка в сыворотке периферической крови, менструальных выделениях у здоровых женщин и пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

5. Оценить диагностическую эффективность предложенного комплексного обследования пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

Научная новизна исследования. Впервые у пациенток с аномальными маточными кровотечениями доказана высокая диагностическая информативность исследования менструальных выделений, свидетельствующих о состоянии локального гомеостаза матки.

Впервые показана возможность идентификации в менструальных выделениях церулоплазмينا и С-реактивного белка как маркеров хронического эндометрита в генезе аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста (Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с аномальными маточными кровотечениями. Пат 2587720 МПК G01N33/48, заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава

России. №2014149540 от 08.12.2014, заявл. 08.12.2014; опубл. 20.06.2016. Бюл. №17).

Впервые у пациенток с аномальными маточными кровотечениями применен метод клиновидной дегидратации, который позволил выявить комплекс патологических структур в фациях биологических жидкостей, свидетельствующий о выраженных патологических изменениях в матке (Способ определения причины аномального маточного кровотечения. Пат. 2554824 МПК G01N33/48, заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2013153542/15; заявл. 03.12.2013; опубл. 27.06.2015. Бюл. № 16).

Впервые показано, что у пациенток с аномальными маточными кровотечениями, возникшими на фоне хронического эндометрита, в фациях биологических жидкостей ведущим является комплекс патологических элементов в виде единичных или множественных языковых структур.

Впервые апробирован и внедрен в клиническую практику новый комплексный клинико-лабораторный подход к диагностике хронического эндометрита у женщин с аномальными маточными кровотечениями.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронический эндометрит имеет ведущее значение в этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста.

2. Исследование уровней церулоплазмينا и С-реактивного белка в менструальных выделениях позволяет с высокой точностью выявить наличие хронического эндометрита у пациенток репродуктивного периода с аномальными маточными кровотечениями.

3. Структурный анализ фаций менструальных выделений позволяет выявить комплекс патологических структур, свидетельствующих о выраженных локальных изменениях в матке, являющихся причиной развития аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте.

Теоретическая и практическая значимость работы. Представленный в работе комплексный диагностический подход позволяет одновременно при-

менять биохимические и морфологические методы исследования биологических жидкостей.

Получен ряд объективных критериев, позволяющих уточнить особенности локальных изменений в матке. Представлены результаты исследования уровней С-реактивного белка и церулоплазмينا, в исследуемых биологических жидкостях. Дана оценка структурным особенностям фазий менструальных выделений, свидетельствующих о выраженных изменениях локального гомеостаза матки при АМК.

При применении комплекса предложенных методов повышается чувствительность диагностики ХЭ на 24,3 % по сравнению с рутинным применением гистологического метода.

Важной особенностью предлагаемого комплексного способа диагностики является неинвазивность и атравматичность забора исследуемого материала, возможность его многократного выполнения для оценки эффективности проводимого лечения в условиях женских консультаций, проведение анализов силами лабораторий лечебно-профилактических учреждений.

Методология и методы исследования. Материалами для настоящего исследования послужили клинические, лабораторные и инструментальные данные обследования 101 пациентки, из которых 68 человек – женщины репродуктивного возраста (РВ) с диагнозом «Аномальные маточные кровотечения», находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани (ГБУЗ АО АМОКБ) с 2011 по 2015 гг. включительно (руководитель – д-р мед. наук, доцент Л.В. Дикарева).

Для решения поставленных задач исследование проводили в несколько этапов. На рис. 1 представлен дизайн исследования.

На I этапе работы с целью изучения распространенности и основных факторов риска развития АМК РП проведен ретроспективный анализ 996 историй болезни женщин РВ, получавших экстренную медицинскую помощь с диагнозом «АМК».

На II этапе выполнено проспективное комплексное обследование 101 пациентки с диагнозом «АМК», а также практически здоровых женщин с физиологическим менструальным циклом (МЦ), не имеющих гинекологических заболеваний. Для этого обследованные пациентки были разделены на 2 подгруппы

Контрольную группу составили 33 практически здоровые женщины с физиологическим МЦ, не имевшие гинекологической патологии и добровольно согласившиеся на участие в исследованиях.

В основную группу вошли 68 женщин РВ, которые поступили в гинекологическое отделение ГБУЗ АО АМОКБ для получения экстренной медицинской помощи по поводу АМК. Всем пациенткам было проведено исследование морфологии биологической жидкости (МБЖ), по итогам которой были выделены две подгруппы: 1) 33 пациентки РВ с АМК, имеющие маркеры ХЭ; 2) 35 больных РВ с АМК, не имеющих признаков ХЭ.

В основную группу пациентки были отобраны по определенным критериям.

Критерии включения пациенток с АМК в основную группу: детородный возраст (от 18 до 44 лет), наличие маточного кровотечения более 8 дней, и/или объемом более 80 мл, и/или с интервалом менее 24 дней или более 4 эпизодов за 90 дней [103].

Критерии исключения: изменение уровней гормонов в сыворотке периферической крови (СПК) – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), эстрадиола (Е2), послеродовой период, наличие на момент исследования беременности, травм мочеполовой системы, диагностированных злокачественных процессов женской половой сферы, системных нарушений свертывания крови, признаков перименопаузы, а также ВИЧ-инфицирование, хронические вирусные гепатиты, туберкулез, отказ женщины от участия в исследовании.

Для достижения сопоставимости сравниваемых групп в наиболее полном объеме распределение женщин с АМК по подгруппам проводили методом случайной выборки.

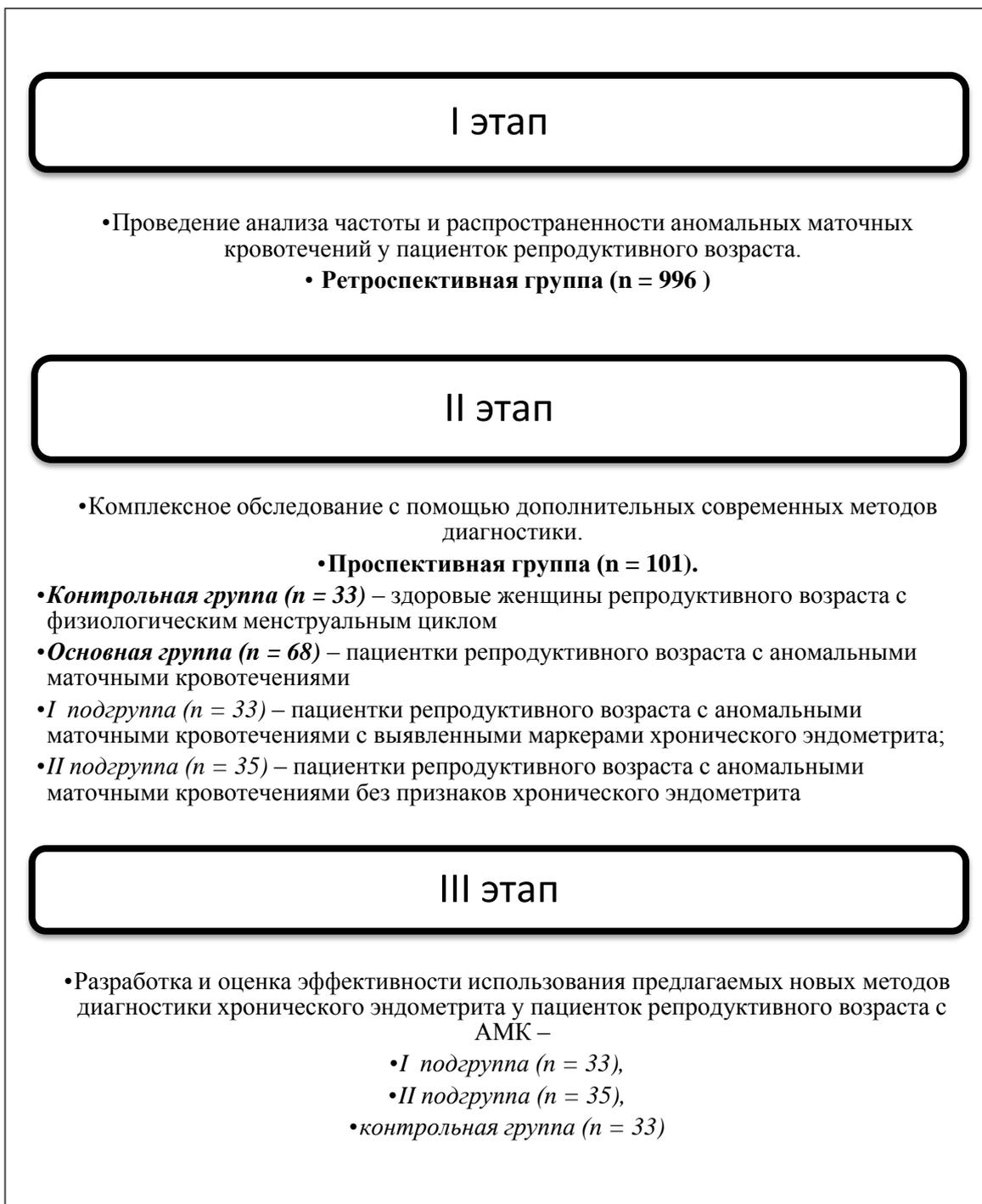


Рис. 1. Дизайн исследования

Клинико-статистический анализ анамнеза пациенток исследуемых групп. Всем пациенткам проводили обследование согласно стандартам, поступающих в стационар с АМК. Полученные данные общего и гинекологического осмотров, клинико-лабораторных методов диагностики, сведения о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезах, а также данных о характере менструальной функции заносили в специально разработанную «Карту обследования».

При проведении общего осмотра обращали внимание на телосложение, состояние молочных желез, степень развития подкожно-жировой клетчатки; рассчитывался массо-ростовой показатель – индекс массы тела (ИМТ) по Кетле: масса (в кг) / рост² (в м), состояние костно-мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, органов дыхания, пищеварения, мочевыделения. Кроме того, оценивали цвет кожных покровов, показатели температуры тела, частоту, ритмичность и наполнение пульса, частоту дыхания, величину артериального давления.

Большое внимание уделяли исследованию характера МЦ. Обследование включало в себя опрос и сбор анамнеза, позволяющих установить возраст наступления менструаций (М), длительность МЦ и менструальных кровотечений, объем и характер теряемой крови, наличие альгоменореи.

Объем менструальной кровопотери оценивали с помощью выяснения размеров и количества гигиенических прокладок, которыми пользуется женщина (ГОСТ Р 52483-2005 «Прокладки (пакеты) женские гигиенические»). Общие технические условия: полное влагопоглощение в граммах прокладок для критических дней со средней впитывающей способностью не менее 44–50 г, с высокой впитывающей способностью – 47–50 г, для ночных прокладок и использования при обильных выделениях со средней впитывающей способностью не менее 60–65 г, с высокой впитывающей способностью – 70 г.

При сборе анамнеза у пациентки выясняли объем прокладок, которыми пользуется женщина, а также частоту их смены и процент заполнения.

Таким образом, если пациентка отмечала, что за ночь она сменила 2 ночные прокладки с высокой впитывающей способностью, одна из которых была заполнена полностью, а вторая на 50 %, а за день она сменила 4 прокладки для критических дней с высокой впитывающей способностью, 2 из которых заполнены полностью, а 2 - наполовину, то расчет производился следующим образом:

$$70 \text{ г} \times 1 \text{ прокладку} + 70 \text{ г} \times 0,5 \text{ прокладки} + 50 \text{ г} \times 2 \text{ прокладки} + \\ 50 \text{ г} \times 0,5 \text{ прокладки} + 50 \text{ г} \times 0,5 \text{ прокладки} = 255 \text{ г.}$$

Следовательно, предположительный объем кровопотери у данной больной составлял 255 мл.

Учитывая большую погрешность метода, так как объем и степень заполнения гигиенических прокладок оценивались только со слов пациенток, данную методику расчета использовали не с целью точного определения объема кровопотери, а как критерий включения пациенток в группу исследования.

Функциональные методы исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки проводили с помощью цифровой диагностической системы ультразвукового сканирования SonoScape – SSI 8000 (Китай, SonoScape Co. Ltd.) с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 Гц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц, работающих в режиме реального времени, имеющих качественную серую шкалу, режим цветного доплеровского картирования и режим импульсно-волновой доплерометрии. Исследование осуществляли всем обследуемым при поступлении в стационар для исключения или подтверждения наличия внутриматочной патологии.

Лабораторные методы исследования

Определение наличия хорионического гонадотропина в моче с помощью экспресс тест-полоски «BeSure» (Россия, Производитель ФАКТОР-МЕД ООО) с чувствительностью к концентрации в 25 mME/ml. Тестирование проводили с целью исключения маточного кровотечения, связанного с самопроизвольным выкидышем. Тест-полоску погружали в порцию утренней

мочи до определенной отметки на 20–30 с, после чего ее оставляли на горизонтальной поверхности в течение 5 мин, затем оценивали результат. Одна красная полоска – беременности нет, две красные полоски – наличие беременности, что служило поводом для исключения из исследования.

Определение уровней ФСГ, ЛГ и E₂ в СПК проводили с помощью наборов реагентов фирмы ХЕМА (Россия, Хема-Medica Co. Ltd.) – тест ФСГ-ИФА, тест ЛГ-ИФА, тест эстрадиол-ИФА для количественного определения уровней указанных гормонов в СПК методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием автоматического планшетного анализатора для ИФА (Германия, Human GmbH). В основе метода определения концентрации ФСГ, ЛГ и E₂ лежит принцип твердофазного ИФА, который включает в себя иммунологическую реакцию антиген-антитело по сэндвич-принципу и ферментативную реакцию, приводящую к развитию изменения окраски раствора хромогена в зависимости от концентрации.

Периферическую кровь получали путем пункции кубитальной вены, которая затем центрифугировалась в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту. Надосадочную жидкость в количестве 1,5 мл переливали в пробирку Эппендорфа.

Постановка всех проб осуществлялась аналогично, в два этапа:

- 1) внесение калибровочных проб, контрольной сыворотки, исследуемых образцов и конъюгата, инкубация 60 мин при 37 °С, промывка;
- 2) внесение субстратно-хромогенного раствора, инкубация 15 мин при 37 °С; остановка реакции стоп-реагентом.

Результаты выдавались в автоматическом режиме на мониторе компьютера.

Морфологическое исследование СПК и менструальных выделений (МВ) проводили методами краевой и клиновидной дегидратаций. Периферическую кровь получали путем пункции кубитальной вены, а МВ получали путем аспирации содержимого из полости матки во время менструального кровотечения зондом Пайпеля в количестве 5 мл. Указанные биологические жид-

кости (БЖ) центрифугировались в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту.

Для исследования методом клиновидной дегидратации 0,2 мл БЖ наносили на поверхность стандартного предметного стекла 75 x 25 мм и высушивали при комнатной температуре в течение суток, а для краевой дегидратации капли, полученные по вышеуказанной методике, накрывали покровными стеклами. Предварительно стекла замачивали на 24–48 часов в растворе детергента, затем промывали проточной водой в течение 10 мин и помещали в смесь Никифорова, состоящую из равных частей спирта и эфира на 30 мин. Перед нанесением пробы стекла протирали сухой безворсовой тканью.

Изучение структурообразующих элементов дегидратированной капли (фации и аналитические ячейки) проводили при увеличениях от `10 до `80 с помощью бинокулярного микроскопа Leica ICC 50 (Германия, Leica Microsystems GmbH) и цветной цифровой камеры Pixera 120es (Япония, Pixera Corporation). В ходе исследования оценивали структуропостроение фации в целом (системная организация) и локальных структур.

Фации исследуемых БЖ описаны по следующему плану:

- наличие зон, ширина периферической зоны, четкость ее границы;
- наличие трещин, их количество, расположение (радиальное, циркулярное, беспорядочная сеть) и форма (аркообразные, прямые, трехлучевые) по зонам;
- наличие и форма конкреций;
- наличие аномальных структур.

В оптических ячейках, полученных при проведении краевой дегидратации, описывалось наличие физиологических и патологических текстур.

Определение уровня церулоплазмينا (ЦП) в СПК и МВ. Периферическую кровь получали путем пункции кубитальной вены, а МВ получали путем аспирации содержимого из полости матки во время менструального кровотечения зондом Пайпеля в количестве 5 мл. Указанные БЖ центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту. Надосадочную

жидкость в количестве 1,5 мл переливали в пробирку Эппендорфа. Определение уровня ЦП осуществляли с помощью набора реагентов (Италия, SENTINEL DIAGNOSTICS) для количественного определения ЦП в сыворотке и плазме крови иммунотурбиметрическим методом и автоматического планшетного анализатора для ИФА (Германия, Human GmbH). Для калибровки использовали калибратор плазменных белков Plasmoproteins Cal (Италия, SENTINEL DIAGNOSTICS) в разведениях 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8. Автоматизировано измеряли оптическая плотность проб и выстраивали калибровочную зависимость путем откладывания по оси X значения концентраций для каждого разведения калибратора, а по оси Y – значения оптической плотности соответствующего разведения. Концентрацию в пробах определяли при помощи калибровочного графика по значению оптической плотности пробы.

Качественное определение содержания С-реактивного белка (СРБ) в СПК и МВ методом латекс-агглютинации проводили с помощью набора реагентов для качественного и полуколичественного определения содержания СРБ в сыворотке крови методом латекс-агглютинации (Россия, ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ»). Периферическую кровь получали путем пункции кубитальной вены, а МВ получали посредством аспирации содержимого из полости матки во время менструального кровотечения зондом Пайпеля в количестве 5 мл. Указанные БЖ центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3 000 оборотов в минуту. Полученную надосадочную жидкость и реагенты раскапывали по 20 мкл в лунки тест-пластин следующим образом:

- в лунки № 1–10 – исследуемые образцы БЖ;
- в лунку (+) – реагент № 3 (положительный контроль);
- в лунку (-) – реагент № 4 (отрицательный контроль).

Рядом с первой каплей во всех лунках наносили по 20 мкл реагента № 1 (латекс суспензия). Содержимое 2 капель в лунке перемешивали до гомогенного состояния, охватывая всю поверхность лунки. Для каждой лунки использовали одноразовый шпатель. Тест-пластину вращали вручную со скоростью 80–100 об/мин в течение 2 мин. Развитие процесса агглютинации на-

блюдали в промежутке со 2 по 3 мин от момента начала вращения тест-пластины. Четко видимые агрегаты латексных частиц свидетельствовали о концентрации СРБ более 10 мг/л – результат положительный; мелкие агрегаты и равномерно-гомогенная молочная суспензия указывала на концентрацию СРБ ниже 10 мг/л – результат отрицательный.

Морфологическое исследование эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании стенок полости матки и цервикального канала, фиксировали в 15 % растворе формалина и окрашивали гематоксилином-эозином. Затем проводили их дальнейшее гистологическое изучение.

Статистические методы исследования

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 7.0).

Результаты описания количественных признаков представлены в виде ($M \pm \sigma$), где M – выборочная средняя величина, σ – выборочное стандартное отклонение.

При оценке значимости количественных показателей использовали непараметрический аналог t-теста – тест Манна-Уитни. Оценку значимости различий между тремя группами количественных показателей проводили с помощью рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса.

Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для выявления различий между двумя группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 (с поправкой Йетса – df) при помощи составления таблиц сопряженности 2 x 2. При оценке значимости различий между тремя группами по качественным признакам применяли критерий χ^2 с построением произвольных таблиц сопряженности. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

RR – *risk ratio* - «относительный риск» определяли как отношение риска наступления исхода в группе патологии к риску наступления исхода в сравниваемой группе.

OR – *odds ratio* - «отношение шансов» и NNT (*number needed to treat*) - число пациентов, которых необходимо пролечить, указывают, сколько больных необходимо пролечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода. Их рассчитывали с помощью таблиц сопряженности.

EER – *experimental event rate* - «абсолютный риск» определяли как долю больных от общего количества людей в группе.

CI – *confidence interval* – доверительный интервал позволил определить диапазон колебаний истинных значений.

Связь между количественными и качественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена ($\pm r$).

Чувствительность диагностического метода (*Se, sensitivity*), которая характеризует процент достоверных результатов среди всех проведенных тестов, рассчитывали по формуле:

$$Se = x/(x + y) \times 100 \%,$$

где:

x – количество человек с положительным результатом теста в подгруппе пациенток с АМК на фоне ХЭ;

y – количество человек с отрицательным результатом теста в той же подгруппе.

Специфичность (*Sp, specificity*) метода - доля истинно отрицательных результатов среди пациенток с АМК без ХЭ, определяли по формуле:

$$Sp = b/(b + z) \times 100 \%,$$

где:

b – количество человек с отрицательным результатом теста у пациенток с АМК без ХЭ;

z – количество человек с положительным результатом теста в той же подгруппе.

PVP – *positive predictive value*) - вероятность заболевания при положительном результате теста, рассчитывали по формуле:

$$PVP = x/(x + z) \times 100 \%,$$

где:

x – количество человек с положительным результатом теста в подгруппе пациенток с АМК на фоне ХЭ;

z – количество человек с положительным результатом теста у женщин с АМК без признаков ХЭ.

PVN – negative predictive value - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста, рассчитывали по формуле:

$$PVN = b/(y + b) \times 100 \%,$$

где:

b – количество человек с отрицательным результатом теста в подгруппе пациенток с АМК без ХЭ;

y – количество человек с отрицательным результатом теста в подгруппе женщин с АМК на фоне ХЭ.

Степень достоверности и апробация результатов. Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно, внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Участие автора в сборе первичного материала и его обработке составляет более 90 %, при обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные результаты, представленные в диссертации, автором получены лично. Данное исследование проведено в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Работа выполнена в период 2011–2016 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующая кафедрой – д-р мед. наук

Л.В. Дикарева), в гинекологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ (руководитель областного перинатального центра (по акушерско-гинекологической помощи) – канд. мед. наук Н.А. Булах). Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ АО АМОКБ.

Результаты исследования представлены на XII межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека», посвященной 95-летию Астраханской государственной медицинской академии (Астрахань, 2013); на Межрегиональной (с международным участием) научно-практической конференции «Высокотехнологические и инновационные методы диагностики и лечения – в практику здравоохранения», посвященной 95-летию Астраханской государственной медицинской академии (Астрахань, 2013); на VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2013); на XIV Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2013); на международной научной конференции «Современные проблемы клинической медицины» (Ямайка, 2013); на VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2014); на научно-практической конференции «Биофизические методы в клинической лабораторной диагностике» (Санкт-Петербург, 2015); на научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов «Пути сохранения здоровья матери и ребенка» (Волгоград, 2015); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной онкологии» (Астрахань, 2015), посвященной 70-летию онкологической службы Астраханской области; на IX общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и педиатрического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликовано 16 работ, в том числе 2 статьи - в зарубежных изданиях, 5 статей - в рецензируемых научных журналах ВАК РФ. Кроме того, получено 2 патента на изобретение. Принято участие в 9 научно-практических конференциях, в том числе в 4-х в очной форме.

Диссертация изложена на 147 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание клинической характеристики и методик исследования пациентов, главы с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список принятых сокращений. Библиография содержит 114 отечественных и 103 зарубежных источника. В иллюстративный материал работы вошли 18 таблиц и 57 рисунков.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Понятие термина «аномальные маточные кровотечения»

Чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (интервал менее 24 дней или более 4 эпизодов за 90 дней) кровотечения определяются как «аномальные маточные кровотечения» (АМК) [103].

Понятие АМК включает в себя тяжелое менструальное кровотечение (*heavy menstrual bleeding*), подразумевающее более обильную по объему или длительности менструацию, а также нерегулярные (*irregular menstrual bleeding*) и длительные менструальные кровотечения (*prolonged menstrual bleeding*) [87].

Ранее применяемый термин «дисфункциональные маточные кровотечения» (ДМК) в 2005 г. был обсужден в Совете экспертов в области гинекологии (Вашингтон), где эксперты 35 стран пришли к заключению о его несостоятельности. В различных государствах термин ДМК интерпретировался по-своему, в некоторых регионах он был диагнозом, в других же лишь симптомом. Все это приводило к затруднению во взаимопонимании специалистов и некорректной интерпретации данных. В итоге было выдвинуто предложение о необходимости пересмотра термина ДМК [87, 135, 136].

В 2011 г. под руководством FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) была принята новая классификация маточных кровотечений – PALM-COEN, а термин ДМК заменен на АМК [174, 176, 182]. Система номенклатуры маточных кровотечений была разработана таким образом, чтобы можно было включать все выявленные категории в характеристику причин АМК у конкретной женщины. Унифицированные подходы в терминологии и классификации маточных кровотечений позволяют провести адекватные диагностические исследования, сформировать этапность в проведе-

нии лечебных и профилактических мероприятий, улучшить качество жизни пациенток [50, 121, 147].

Обозначенная классификация подразделяет этиологические факторы АМК на две группы:

- PALM – структурные изменения: полип (*polyp*); аденомиоз (*adenomyosis*); лейомиома (*leiomyoma*); малигнизация (*malignancy*) и гиперплазия (*hyperplasia*);
- COEIN – неорганические причины: коагулопатия (*coagulopathy*); овуляторная дисфункция (*ovulatory dysfunction*); эндометриальные (*endometrial*); ятрогенные (*iatrogenic*) и еще не классифицировано (*not yet classified*) [182].

Правильное понимание причин и механизмов развития АМК позволит выработать наиболее рациональный алгоритм обследования, лечения и профилактики пациентов с данным заболеванием.

1.2. Роль хронического эндометрита в этиопатогенезе аномальных маточных кровотечений и способы его диагностики

За последние годы появилось множество публикаций о значении и роли воспалительного фактора в этиопатогенезе АМК [7, 12, 17, 39, 49, 73, 81, 94, 99, 102, 124, 134, 143, 146, 157, 159, 206], хотя некоторые авторы отвергают эту концепцию [194]. В настоящее время, несмотря на практику применения современных методов диагностики и антибактериальных препаратов широкого спектра действия, частота воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) не только не снижается, но и растет у женщин РВ [24, 26, 33, 71, 72, 81, 88] и составляет более 60 % среди пациенток РП [23, 33, 57, 84, 96, 114, 150]. Зачастую ХЭ становится основной причиной развития нарушений со стороны женской репродуктивной системы: нарушений МЦ, бесплодия, невынашивания беременности, тазовых болей и перинатальных потерь [9, 60, 65, 66, 67, 74, 79, 81, 84, 113, 128, 158, 177, 216].

В основе этиопатогенеза ХЭ лежит персистирующее воздействие на ткань эндометрия микробных агентов, относящихся не только к патогенам, но и к нормальной микрофлоре организма [33, 65, 81, 201, 206, 213].

Менструальный цикл – это сложный процесс, который находится под строгим контролем эндокринной, иммунологической и гемостатической систем, взаимодействующих на молекулярном уровне для обеспечения его успешного функционирования, в том числе и адекватного гемостаза при менструальных кровотечениях [138, 146]. Неполноценная циклическая трансформация эндометрия на фоне воспалительного процесса, нарушения процессов десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия приводят к повреждению ткани, вызывая формирование многоуровневого каскада патологических реакций, нарушение нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани с развитием АМК [14, 37, 81, 116]. Показано, что неэффективность гормонотерапии при простой типичной гиперплазии эндометрия (ГЭ) и/или ХЭ обусловлена десентизацией рецепторов половых стероидных гормонов вследствие их повреждения воспалительным процессом и нарушением соотношения в различные фазы МЦ [89, 99].

Di Pietro С. и соавт. (2013) изучали экспрессию 25 генов, кодирующих белки, участвующих в воспалительной реакции, пролиферации и апоптозе. У женщин с ХЭ был повышен профиль IGFB1, BCL2 и BAX, в то время как IL11, CCL4, IGF1 и CASP8 были подавлены. Выраженные изменения в экспрессии генов могут объяснять ГЭ у женщин, страдающих ХЭ [142].

Клиническая картина у пациенток РП с АМК зачастую не соответствует наличию ВЗОМТ [95], а в большинстве случаев генитальная инфекция протекает бессимптомно [41, 65, 81]. Это приводит к недооценке клинической ситуации и неадекватно назначенному лечению [69]. Поэтому проблема диагностики ХЭ у пациенток с АМК в современной медицине остается по-прежнему актуальной и требует пересмотра существующих подходов [24, 61, 139, 144, 159].

По международным рекомендациям ученых [117, 203], лабораторная диагностика пациенток с АМК должна включать в себя: определение уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина в СПК, клинический анализ крови, коагулограмму [29], определение стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы, ПАП-тест, исследование на хламидийную инфекцию [103]. А по минимальным критериям CDC (*Centr for Disease Control*, США), проводится исследование микроциноза влагалища и эхография [129]. Исследование микроциноза влагалища с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) является перспективным методом исследования сложных микробных ассоциаций, позволяет проводить многофакторный количественный анализ условно патогенной микрофлоры урогенитального тракта в реальном времени [48]. Но проблема заключается в том, что микробиоциноз влагалища зачастую не соответствует спектру возбудителей в полости матки [44], а это требует дополнительных методов исследования, направленных на изучение микробного спектра непосредственно в очаге воспаления – в эндометрии.

В рекомендациях Американской и Канадской коллегий акушеров-гинекологов приведен алгоритм обследования пациенток с АМК [203], включающий в себя трансвагинальное УЗИ и доплерометрию (ДПМ) органов малого таза, соногистерографию, гистероскопию и биопсию эндометрия [57, 103, 119, 127, 160, 169].

При УЗИ органов малого таза у пациенток с ХЭ функциональный слой, как правило, представлен эхо-позитивной полоской неоднородной толщины, стенки матки – повышенной эхогенностью с нечеткими границами между Э и миометрием. А при ДПМ регистрируется нарушение кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений, преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий [56, 57, 65, 81, 189].

В настоящее время для выявления внутриматочной патологии широко применяют гистероскопию. Характерными признаками ХЭ являются рассеянные очаги гиперемии со светлой центральной зоной – «симптом клубники». Преимуществом данного метода является возможность взятия прицель-

ной биопсии ткани измененного эндометрия [68, 118, 127, 133, 134, 147, 151, 154, 207, 216].

Наиболее распространенным в России методом диагностики причин АМК, в том числе и ХЭ, остается гистологическое исследование эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании стенок полости матки и цервикального канала [6, 23, 45, 82, 99]. Объектом исследования служат фрагменты фиксированного эндометрия, из которых готовят гистологические препараты, микроскопируемые после окраски гематоксилином и эозином. Метод достаточно информативен и точен, особенно учитывая тот факт, что исследуется непосредственно пораженный материал [122, 142, 144, 162, 179, 196, 202, 209]. Однако при изучении биоптата, полученного в фазу секреции, отек стромы, наличие эндометриальных гранулоцитов, лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов может быть ошибочно расценено как признаки ХЭ, а применение Пайпель-биопсии в фазу пролиферации может привести к получению ложноотрицательных результатов в случае развития очаговой формы эндометрита [81, 115], хотя некоторые исследования показали достоверные результаты в 97 % случаев [161, 198].

В настоящее время учеными активно ведется поиск иммуногистохимических маркеров ХЭ, которые позволили бы с наибольшей точностью говорить о наличии ВЗОМТ. Метод дает возможность не только установить тип инфекционного агента, но и определить фазу патологического процесса, что очень важно для определения тактики лечения. Особая роль отводится иммуногистохимическому методу при выявлении ХЭ вирусной этиологии, так как этот метод позволяет достоверно выявить наличие антигенов [41].

Исследования, проведенные в Научном центре акушерства и гинекологии им. В.И. Кулакова, показали, что при рецидивирующих маточных кровотечениях в лимфогистиоцитарных инфильтратах в эндометрии был обнаружен CD-138, являющийся маркером клеток плазматического ряда и подтвердивший наличие воспалительного процесса в ткани [17].

А.А. Лузин (2009) отметил, что особенностью ткани эндометрия пациенток с АМК, ассоциированными с ХЭ, являлось снижение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену как в строме, так и в железах, что сочеталось с повышением сывороточной концентрации ИЛ-4 и, вероятно, являлось фактором, способствующим персистенции микроорганизмов в эндометрии [49].

По данным А.К. Боронбаева (2011), ХЭ сопровождался повышением в гистологическом материале количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток CD56+, CD16+ и маркер активации HLA-DR(II)+, участвующих в распознавании антигенов [9].

Американские ученые отметили более высокую диагностическую эффективность определения иммунных клеток CD138 в тканях эндометрия по сравнению с рутинным гистологическим исследованием для подтверждения острого или ХЭ [210].

В последние годы появляется все больше работ об уровнях ЦП как маркера острой фазы воспаления (ОФВ) и нарушений в механизмах прооксидантных/антиоксидантных реакций при различных патологических состояниях. ЦП – белок фракции альфа-2-глобулинов плазмы, в котором содержится около 95 % общего количества меди сыворотки крови. Синтезируется ЦП преимущественно паренхиматозными клетками печени и в меньшей степени – макрофагами и лимфоцитами. Основная физиологическая роль ЦП – участие в окислительно-восстановительных реакциях. Действуя как ферроксидаза, ЦП выполняет важнейшую роль в регуляции ионного состояния железа – окислении Fe^{2+} и Fe^{3+} , что делает возможным включение железа в трансферрин (ТФ) без образования токсических продуктов. Вместе с тем высказывается предположение, что в организме человека ЦП выступает в качестве прооксиданта, окисляя липопротеины низкой плотности, нежели антиоксидантом. Это связано с тем, что концентрация больше 100 мкг/мл ЦП эффективно индуцирует окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности, при этом удаление из молекулы одного атома меди отменяет способность к окислению. ЦП является белком острой фазы, его концентрация в крови по-

вышается во время воспаления, воздействия инфекции, травматических состояний в результате активации транскрипции гена ЦП гамма-интерфероном и цитокинами. Наследственно обусловленные повышение внутриклеточного содержания меди, а также снижение концентрации ЦП в плазме ассоциируются с повышением частоты опухолевых процессов и хронических воспалений [1, 5, 47, 51].

В настоящее время публикуются труды, посвященные исследованиям уровня ЦП при физиологических и патологических состояниях в акушерстве и гинекологии. Так, при наступлении беременности уровень ЦП возрастает на 62–81 %, а при угрозе прерывания, напротив, регистрируется его понижение [31], хотя имеются данные, свидетельствующие о повышении показателей ЦП в СПК при угрозе преждевременных родов [180].

Ряд публикаций свидетельствует о достоверно значимом повышении ЦП при возникновении преэклампсии [140, 141, 181], связанном, по мнению некоторых авторов, с дефицитом микроэлементов антиоксидантного действия – меди, селена, цинка и марганца [181].

Высокий уровень ферритина и ЦП в СПК беременной женщины может расцениваться как один из факторов риска развития задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов, хотя авторы отмечают, что существует недостаточно клинических данных, чтобы рекомендовать их использование в качестве скрининг-теста в рутинной практике, и требуют дальнейших исследований [187].

В научных публикациях содержатся сведения о том, что уровень ЦП в СПК несет информацию даже о хромосомных аномалиях плода. Так, у матерей, беременных детьми с синдромом Дауна, активность ЦП была достоверно выше в сравнении с женщинами, вынашивающими здоровое потомство [214].

В результате изучения ЦП у гинекологических больных был сделан вывод о том, что при затяжном хроническом течении ВЗОМТ и нарастании синдрома эндогенной интоксикации уровень ЦП начинает снижаться, что свидетельствует об угнетении системы антиоксидантной защиты организма и

объясняется его потреблением в реакциях сдерживания окислительного стресса [13].

Однако другие авторы получили противоположные результаты: определение активности таких маркеров воспалительной реакции, как ЦП и миелопероксидазы у пациенток с клинико-анамнестическими данными о хронических ВЗОМТ в сочетании с фолликулярными кистами, кистами желтого тела, эндометриоидными кистами и мультифолликулярными яичниками показало их достоверно значимое превышение в сравнении с контрольной группой [52].

Нарушение баланса в системе оксидант/антиоксидант и развитие окислительного стресса у пациенток с эндометриозом подтверждает и работа Л.В. Адамян и соавт. (2014), где показано повышение концентрации в крови активной формы ЦП и снижение концентрации активной формы ТФ (повышение показателя ЦП/ТФ), а также значительное снижение NO-связывающей способности крови [2]. Увеличение уровня ЦП в СПК у больных с тяжелыми формами эндометриоза было зафиксировано и зарубежными учеными [208].

Кроме исследования СПК, уровень ЦП у пациенток с эндометриозом определялся и в перитонеальной жидкости, где наблюдалось его достоверное повышение при тяжелом течении [195].

При изучении содержания ЦП в СПК у больных миомой матки (ММ) было выявлено достоверное увеличение данного показателя. Авторы связывают это с более активным запуском окислительного стресса фиброзной тканью по сравнению с миометрием [211].

Тенденция роста активности ЦП сохраняется и при малигнизации опухолевых процессов яичников и увеличивается при рецидивировании злокачественного новообразования [80]. В научной литературе имеются публикации иностранных авторов, предлагающие использовать определение уровня ЦП для ранней диагностики рака яичников [163].

Антиоксидантные и диагностические характеристики ЦП представляют интерес в выявлении не только ВЗОМТ, но и ХЭ у пациенток с АМК. Суще-

ствуют работы, подтверждающие нарушения в функционировании системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при данной патологии [27, 70, 192]. Кроме того, высокий уровень ЦП в реализации воспалительного процесса обладает способностью снижать проагрегантные свойства тромбоцитов [30], что может являться одним из патогенетических механизмов развития АМК при ХЭ.

1.3. Диагностические аспекты изучения акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей

В последние годы для решения проблем диагностики и контроля эффективности проводимого лечения при различных заболеваниях стали широко применяться исследования, основанные на изучении особенностей твердой фазы БЖ, сформированной при их высушивании в определенных стандартных условиях.

Работа в этом направлении продолжается уже более 80 лет, с момента, когда появились первые зарубежные публикации о поверхностном натяжении в биологии [167, 168] и кристаллизации солей в СПК людей и животных [204]. В 1936 г. был разработан аналитический метод на основе кристаллизации хлорида меди для исследования СПК при диагностике онкозаболеваний [193]. А чуть позже опубликована работа, в которой диагностика рака с помощью метода кристаллизации достигла 91 % [152].

Существенным вкладом в развитие этого направления явилось создание специальной технологии «Литос-система», включающей в себя методы клиновидной и краевой дегидратации [104, 105, 108].

Технические приемы клиновидной дегидратации основаны на испарении капли исследуемой БЖ, лежащей на горизонтальной плоскости. Полная потеря воды тест-капель приводит к образованию на поверхности предметного стекла тонкой пленки – фации (от латинского *faciens* – наружность,

форма), на которой фиксируется рисунок взаимодействия элементов, входящих в состав жидкости.

При краевой дегидратации капля исследуемого материала помещается между предметным и покровным стеклами для создания аналитической (оптической) ячейки, в которой обеспечивается постепенное (в течение 48–72 часов) испарение воды из данного образца. В этих условиях белково-липидные комплексы, содержащиеся в БЖ, остаются неподвижными, создают центры кристаллизации и трансформируются в структуры определенной конфигурации и размера [42, 43].

В ходе многочисленных исследований, проведенных с использованием технологии «Литос-система», убедительно показано, что структурная форма твердой фазы БЖ представляет собой информационный комплекс, позволяющий отличить физиологическую картину от патологической, установить характер происходящих в организме изменений, определить его устойчивость к внешним воздействиям и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий.

На основе полученных результатов были разработаны новые способы диагностики активности, тяжести и прогноза патологических процессов, контроля ответных реакций организма на применяемую терапию при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, онкопатологии, при некоторых инфекционных болезнях и др. [32, 34, 36, 40, 42, 43, 106]. Авторы данных разработок указывают на их высокую информативность, чувствительность, техническую доступность и экономичность, что дает возможность использовать предлагаемые методы в лабораториях лечебно-профилактических учреждений разного уровня.

В акушерской практике анализ морфологических особенностей твердой фазы БЖ был применен с целью создания новых технологий динамического наблюдения за течением беременности, прогнозирования ее исхода и родов, оценки состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных. Объек-

тами изучения при этом являлись сыворотка периферической крови, околоплодные воды и моча.

Т.В. Кузнецова (2003), Л.И. Трубникова и соавт. (2001, 2005), изучив морфологическую картину СПК здоровых беременных, установили, что фации данной БЖ при нормально протекающей беременности в 83,8 % случаев характеризовались радиальной симметрией расположения и правильной геометрией (прямоугольные отдельности, круглые конкреции небольшого размера) основных элементов. Значительно реже (в 16,9 % наблюдений) отмечались фации с частично радиальной симметрией элементов, которые, по мнению авторов, свидетельствовали об адаптационном состоянии гомеостаза [46, 91, 93].

При исследовании локальной организации (в аналитических ячейках) СПК здоровых беременных были определены два ее основных структурных морфотипа: папоротникообразный – 94,6 % случаев и переходный – 100 % наблюдений [46, 91, 92, 93]. Подобную картину в своих исследованиях наблюдала и С.В. Чермных (2011). Такое структуропостроение твердой фазы СПК было охарактеризовано автором как физиологическое [101].

А.Ю. Скобенников и соавт. (2011) установили отличительные особенности структурных композиций фаций СПК в различные сроки беременности. Было выявлено, что дегидратированные капли СПК женщин на ранних сроках беременности (до 7 недель) и небеременных имели сходные структурные характеристики. К 10 неделе беременности основным структурным элементом становилась отдельность. При этом на фоне сохранения радиального рисунка фации количество других ее основных элементов, секторов и конкреций, заметно уменьшалось. К концу I триместра беременности происходила полная смена радиального типа фации на круговой. Данные изменения морфологической картины СПК сохранялись на протяжении всей последующей беременности [76].

При изучении мочи с помощью «Литос-системы» Л.И. Трубникова и соавт. (2001, 2005), а также Т.В. Кузнецова (2003) установили, что у здоровых беременных в 78,4 % случаев наблюдалась картина нормы, представлен-

ная двумя зонами: центральной – солевой и краевой – белковой. В 21,6 % фаций определялся феномен патологической кристаллизации солей в белковой зоне в виде единичных мелких кристаллов, что свидетельствовало о слабой степени активности процесса камнеобразования в органах мочевой системы [46, 91, 93].

При исследовании околоплодных вод у здоровых беременных методами клиновидной и краевой дегидратации были определены основные структурные показатели твердой фазы данной БЖ в норме. Установлено, что для фаций околоплодных вод при нормально протекающей беременности характерным являлось наличие двух зон: краевой, имеющей мелкие аркадные трещины и центральной, содержащей кристаллы солей в виде листьев папоротника. Для локальной организации свойственно присутствие двух морфотипов: папоротникообразного (91,9 %) и переходного (100 %) [46, 91, 93].

Изучая особенности морфологической картины СПК у женщин с плацентарной недостаточностью на фоне урогенитальной инфекции (УГИ), Т.В. Кузнецова (2003) в 93,1 % случаев наблюдала маркер воспаления, представленный в виде языковых структур различной степени выраженности: от четко сформированных (61,0 %) до «стертых», представленных в виде отдельных фрагментов языковых «полей» (39,0 %). Отмечено, что у беременных со «стертым» маркером воспаления в фациях СПК выявлялся также маркер интоксикации, токсические бляшки с вертикальной складчатостью (100 %), и маркер нарушения микроциркуляции, ангиоспазма – штриховые трещины и «гребешковые» структуры в краевой зоне (67 %). При исследовании локальной организации СПК беременных с плацентарной недостаточностью и УГИ определялись паутинчатый (31,0 %) и пластинчатый (72,4 %) морфотипы, свидетельствующие, по мнению авторов, о некробиотических процессах и выраженных нарушениях окислительно-восстановительного баланса в организме [46].

При изучении мочи Т.В. Кузнецова (2003) наблюдала у 17,2 % беременных с плацентарной недостаточностью и УГИ феномен кольцевых тре-

щин в краевой зоне, характерный для кандидозного поражения урогенитального тракта, а у 18,9 % беременных при бактериальном инфицировании мочевого тракта – полукольцевые трещины. В 48,8 % случаев регистрировалась патологическая кристаллизация солей в белковой зоне, образующаяся в результате жизнедеятельности микроорганизмов, распада клеток и других субстанций [46].

При исследовании околоплодных вод беременных с УГИ в 91,4 % определялась широкая белковая зона с наличием в ней мелких трехлучевых трещин, поля пигментации, неравномерная граница между краевой и центральной зонами, хаотично расположенные мелкие кристаллы солей в центральной зоне. У 12,1 % беременных в краевой зоне фаций околоплодных вод обнаружен феномен кольцевых трещин, свидетельствующий об остром кандидозе плододместилища. У 27,6 % пациенток в околоплодных водах выявлены споры грибов, а у 5,2 % женщин в краевой зоне обнаружены полукольцевые трещины, указывающие на бактериальное инфицирование плододместилища. При исследовании локальной организации околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью и УГИ в 79,3 % случаев обнаружен пластинчатый морфотип, характеризующийся как признак деструктивных процессов, а в 27,6 % случаев – паутинчатый морфотип, являющийся прогностическим маркером гипоксического состояния плода [46].

Изучая плацентарную недостаточность, возникшую на фоне преэклампсии, Т.В. Кузнецова (2003) и Л.И. Трубникова с соавт. (2005) в фациях СПК, выявили структурные маркеры нарушения микроциркуляции и ангиоспазма, которые были особенно выражены у женщин с гипертензией. У 38,6 % женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии обнаружен маркер нарушения церебральной гемодинамики в виде жгутовых трещин в центральной зоне. Было замечено, что при водянке данные структуры не выявлялись, при легком течении этот маркер присутствовал в 41,7 % фаций, при преэклампсии средней степени тяжести и тяжелой - в 87,5 % и 100 % случаев соответственно. При метаболических нарушениях, гипопроотеинемии, высо-

кой протеинурии, отеках в 79,5 % фаций СПК обнаружены токсические бляшки и дугообразная складчатость, при тяжелых формах преэклампсии регистрировалась «двойная фация». Исследование локальной организации СПК беременных с плацентарной недостаточностью с преэклампсией выявило паутинчатые структуры – маркеры нарушений окислительно-восстановительных процессов [46, 93].

Исследуя фации мочи беременных с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии, Т.В. Кузнецова (2003) и Л.И. Трубникова и соавт. (2005) наблюдали штриховые трещины в краевой зоне, присутствие которых авторы связывали с гипоксически-ишемическим поражением почек [46, 93].

В фациях околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью и преэклампсией отмечены существенные отклонения от морфологической картины нормы. Определялась узкая белковая зона без трещин и отдельные конгломераты кристаллов солей в центральной зоне. При исследовании локальной организации околоплодных вод регистрировался паутинчатый морфотип, свидетельствующий о нарушении обменных процессов в тканях плода и плаценте [46, 93].

Л.И. Трубникова и соавт. (2004), изучая твердую фазу СПК у беременных с сахарным диабетом, выявили нарушения в ее системной организации. У большинства обследованных женщин регистрировали маркеры застойных явлений (трехлучевые трещины), гипоксии (извитые жгуты в центре фаций и жгуты по ходу радиальных трещин) и воспаления (единичные или множественные языковые структуры). В отдельных случаях у обследованных женщин с гипергликемией фиксировали фацию СПК с признаками аморфизации.

У беременных с нарушением толерантности к глюкозе в 54,5 % случаях описаны жгутовые структуры, в 27,2 % случаев наблюдались трехлучевые трещины, в 63,6 % – языковые поля, что указывало на гипоксию тканей и наличие воспалительного процесса [92].

Л.И. Трубникова и соавт. (2004) установили, что при выраженных клинических проявлениях сахарного диабета 1 типа, осложненного преэкламп-

псией, значительной гиперхолестеринемии, повышении уровня атерогенных фракций липидов и активизации перекисного окисления липидов при локальной организации сыворотки крови определялся пластинчатый морфотип [92].

Анализируя картины фаций мочи беременных с сахарным диабетом, Л.И. Трубникова и соавт. (2004) выявили у 38,4 % женщин языковые поля и жгутовые структуры, которые были классифицированы как проявления длительного воспалительного заболевания почек с повреждением паренхимы. При кандидозе урогенитального тракта в 40,4 % наблюдений авторами были обнаружены специфические кольцевые структуры [92].

При исследовании фаций СПК беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени С.В. Чермных (2011) в 82,35 % случаев наблюдала отсутствие радиально-симметричного рисунка, доминирование асимметричных отдельностей и появление двойных фаций. У беременных с преэклампсией тяжелой степени отмечалась полная дезорганизация морфологической картины фаций СПК: полностью отсутствовали основные структурные элементы, а все поля фации занимали глыбчатые структуры. Автор связывала эти изменения с явлениями эндогенной интоксикации, метаболическими нарушениями, дезорганизацией белковых, липидных и электролитных комплексов [101].

Согласно данным А.Ю. Скобенникова и соавт. (2011), изучавших структуропостроение фаций СПК при герпетической инфекции, в 22 % случаев регистрировались гребешковые структуры – маркеры ангиоспазмов. Существует мнение, что появление гребешковых структур в фации СПК беременной женщины с обострением вируса простого герпеса обусловлено наличием токсических продуктов, способных приводить к ангиоспазму. На основании этого А.Ю. Скобенников и соавт. (2011) высказали точку зрения о том, что данные изменения свидетельствовали о плацентарной недостаточности, а степень выраженности гребешковых структур позволяла оценить ее тяжесть [76].

С.П. Синчихиным (2005) был предложен способ прогнозирования родовой деятельности, основанный на изучении структуропостроения СПК беременных за 3–5 дней до родов с использованием метода клиновидной дегидратации. Так, при обнаружении морфологического типа фации СПК с умеренным уровнем структуропостроения и радиально-симметричным рисунком прогнозировали хорошую родовую деятельность. При низком уровне структурирования фации и отсутствии радиально-симметричного рисунка прогнозировали возникновение некорректируемых нарушений родовой деятельности, требовавших оперативного завершения родов [75].

Не меньшие перспективы изучения морфологии БЖ открываются и для диагностики гинекологических заболеваний.

Изучая тизеографию крови здоровых женщин, М.А. Феофилова (2013) описывала в структуропостроении фации СПК наличие светлой краевой полосы, отражающей начало кристаллизации жидкости, с последующим формированием трех зон – краевой, средней и центральной [97].

Имеются многочисленные работы, исследовавшие функцию яичников, а именно: процесс овуляции и формирование желтого тела. Так, кристаллизация цервикальной слизи и обнаружение в ней папоротникообразных структур соответствовали периовуляторному периоду МЦ [132] с последующим образованием желтого тела [217].

Исследования ряда авторов доказали, что наличие в кристаллизованной слюне феномена папоротника соответствовало периоду овуляции [3, 153, 197], а результаты дальнейших работ выявили взаимосвязь между активностью эстрогена и кристаллизацией слюны [197]. Считается, что причиной этого является изменение концентрации электролитов в слюне во время МЦ [3].

Для выявления ГЭ различной степени выраженности Л.В. Дикаревой и соавт. (2006, 2009) впервые было предложено проведение структурного анализа МВ и эндометриальных смывов, установлены три морфотипа фаций: радиальный, смешанный и трехлучевой. Показано, что патогномичным маркером формирования патологии эндометрия являлось уменьшение в исследу-

дуемом материале площади радиальных при одновременном нарастании таковой трехлучевых трещин [18, 21].

Российскими учеными проведено изучение структуропостроений фаций СПК и МВ у женщин с ВЗОМТ. Установлено, что в 38 % случаях у этой группы пациенток отмечено появление языковых структур в периферической зоне фации, а в 62 % эпизодов наблюдалось их сочетание с трехлучевыми трещинами, располагающимися в центральной зоне фации [20, 109].

В работе Д.Л. Оводенко и соавт. (2009) было продемонстрировано, что присутствие в фациях эндометриальных смывов и МВ трехлучевых трещин, увеличение их площади указывало на вероятность наличия у пациентки опухолей яичников, а появление языковых структур свидетельствовало об обострении хронического аднексита [54].

Нарастание количества белка в содержимом полостей новообразований яичников и формирование «кристаллического» морфотипа фаций характерно для доброкачественных опухолей яичников: «промежуточного» – для пограничных и «радиального» – для рака данной локализации [20, 54, 110].

Н.В. Хрулевой (2009) впервые изучена морфологическая картина фолликулярной жидкости у женщин при экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Проведенное исследование позволило установить отличительные особенности в структуре фации данной БЖ при различных исходах ЭКО [100].

А.А. Олина и соавт. (2008), изучая морфологию цервикальной слизи (ЦС) с использованием метода клиновидной дегидратации, выявили, что расширение периферической зоны и наличие папоротникообразных структур характерны для бактериального вагиноза, а отсутствие четкой зональности и наличие диффузно распределенных сферолитовых кристаллов с концентрацией в центральной зоне – для неспецифического вагинита [55].

И.В. Кожемятовой (2010) установлено, что структуропостроение фаций ЦС у женщин, имеющих физиологический менструальный цикл, находилось в четкой фазовой зависимости. Так, в ранней фолликулярной фазе и в перио-

вуляторном периоде белковая зона бывает светлой, плоской, с тонкими радиальными и симметричными трещинами. Перед овуляцией в промежуточной зоне фиксировались трехлучевые трещины, центральная зона была светлой с отдельными клеточными элементами, а в момент эстрогенного пика содержала папоротникообразные структуры. В лютеиновую фазу МЦ структуропостроение ЦС было иным: белковая зона узкая, валикообразно утолщена, количество радиальных симметричных трещин увеличено. Солевая зона была более широкой, с большим количеством клеточных элементов [38].

И.В. Кожемятовой (2010) было определено, что при вагинитах и цервицитах циклические закономерности структуропостроения ЦС нарушались. При острых воспалительных процессах ее фации содержали специфические структуры: валикообразно утолщенная белковая зона, редкие, симметричные П-образные трещины, мелкие, тонкие трехлучевые трещины, не выходящие за пределы промежуточной зоны. При хроническом воспалении белковая зона была светлее, более широкой и плоской, П-образные трещины становились частыми с поперечными перегородками. Количество трехлучевых трещин, указывающих на нарушение микроциркуляции, возрастало, их присутствие регистрировалось не только в промежуточной, но и в солевой зоне. Солевая зона при остром воспалении была глыбчатой, структурной, при хроническом – светлой, с небольшим количеством глыбок солей.

Кроме того, были выявлены морфологические критерии, позволявшие предположить наличие кандидоза и уреаплазменной инфекции. Так, при кандидозе наблюдались более частые и округлые П-образные трещины, структуры, светящиеся в темном поле, а при исследовании аналитических ячеек отмечались пластинчатые структуры. При уреаплазмозе в белковой зоне фаций ЦС определялись радиальные трещины [38].

При изучении структуропостроения ЦС у женщин с патологией шейки матки И.В. Кожемятова (2010) отметила, что при лейкоплакии фации ЦС характеризовались наличием жгутовых и поперечных трещин, чередованием крупных и мелких трехлучевых трещин в белковой зоне. При дисплазии

(CIN I, II, III) белковая зона была широкой, светлой и плоской, в ней определялись широкие П-образные трещины, между которыми были беспорядочно разбросаны У-образные структуры, не выявляемые ранее при другой патологии шейки матки, а также штриховые трещины, округлые включения, листовые структуры, жгутовые структуры и «рамки». Выявлена важная закономерность – «двойная фация» у всех женщин была ассоциирована с вирусом папилломы человека. При краевой дегидратации ЦС женщин с CIN выявлены пластинчатые морфотипы – показатель деструктивных процессов в тканях шейки матки [38].

Исследование О.Г. Тишковой (2014) СПК и аспирационной жидкости больных с неразвивающейся беременностью выявило особые образования в виде чужеродных полиморфных включений округлой формы – «дискообразные» структуры, которые регистрировались в 73,3 % случаев, тогда как у здоровых женщин данные структуры не встречались [90].

1.4. Диагностическое значение изучения менструальных выделений при гинекологической патологии

Менструация – физиологически обусловленное, циклически повторяющееся кровоизлияние из слизистой оболочки полости матки, наблюдаемое у женщин и самок некоторых млекопитающих животных с момента наступления половой зрелости и до конца РП жизни.

Менструации чаще всего начинаются в возрасте 12–14 лет (*menarche*), устанавливаются сразу или через несколько месяцев, продолжаются 3–5 (реже до 7) дней. Появление первых менструаций в 15 лет и позже, их болезненность, а также длительный (свыше 5–6 месяцев) срок до установления регулярного МЦ позволяет предположить неполноценность системы ее регуляции, что часто наблюдается при инфантилизме и гипоплазии половых органов.

Величина кровопотери во время менструации обычно не превышает 70,0–80,0 мл. Изменение количества теряемой крови, а также периодичности

менструации может свидетельствовать о наличии некоторых гинекологических заболеваний.

Нормальный МЦ характеризуется последовательной сменой в эндометрии четырех фаз: десквамации, которая и проявляется менструальным кровотечением, регенерации, пролиферации и секреции.

В первые дни фазы десквамации в составе МВ преобладает слизь, богатая эпителиальными клетками с незначительной примесью крови, содержание которой постепенно увеличивается. К моменту окончания менструации в выделениях вновь преобладает эндометриальный секрет.

Характерным морфологическим признаком фазы десквамации является наличие в составе МВ спавшихся, пронизанных кровоизлияниями эндометриальных желез звездчатой формы и клубков спиральных артерий. В первый день менструации в компактном слое среди участков кровоизлияний могут быть еще различимы отдельные группы прецидуальных клеток и мельчайшие частицы эндометрия, сохраняющие жизнеспособность и способность к имплантации.

Накапливающиеся, а затем вытекающие из полости матки МВ, смешанные с эндометриальным секретом, имеющим щелочную среду, как правило, не подвергаются свертыванию и приобретают характерную темную окраску.

Значительный интерес к исследованию МВ отмечен с середины 50-х гг. XX века, когда впервые Н. Kirchoff (1955) опубликовал данные о возможности высевания туберкулезной палочки из указанной БЖ при подозрении на туберкулез гениталий [164]. После усовершенствования этой методики Н. Kirchoff и Н. Kraubig (1964) добились положительных диагностических результатов практически в 97 % наблюдений [164, 165].

Большой интерес для диагностики патологии репродуктивной функции женщин представляют биохимические маркеры МВ. Наиболее изученным среди них является α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), представляющий собой димерный гликопротеин с молекулярной массой от 42 до 56 Кд. Используя метод иммунодиффузного анализа, Д.Д. Петрунин и соавт. (1976)

обнаружили АМГФ в экстрактах тканей секреторного Э и в МВ при овуляторных МЦ. Установлено, что АМГФ синтезируется в эпителии желез эндометрия в лютеиновую фазу, а также в децидуальной ткани плаценты в первом триместре беременности [53, 58, 64, 85, 86].

По уровню содержания АМГФ в МВ Л.В. Посисеева (1991) предложила оценивать функциональное состояние эндометрия. Так, количество АМГФ в МВ женщин с двухфазным МЦ в сотни раз выше, чем в СПК и у большинства женщин (81,7 %) и находится в пределах от 16 000 до 70 000 нг/мл [62].

Определение уровня АМГФ в МВ может быть одним из способов диагностики особой формы женского бесплодия – привычного невынашивания в ранние сроки от 2 до 4 недель беременности. Эта форма бесплодия, выявление которой требует специальных методов исследования, к сожалению, далеко не всегда объективно оценивается в повседневной клинической практике. В ранних случаях, с субклиническим вариантом течения самопроизвольных абортс концентрация АМГФ в МВ в 50–100 раз превышает концентрацию этого белка в нормальных МВ, достигая 80 000 нг/мл и более [62].

Анализ связей между особенностями МЦ, функциональными изменениями эндометрия и содержания АМГФ в МВ послужил основой для диагностики неполноценной лютеиновой фазы и неполноценности эндометрия. Установлено, что уровень АМФГ в МВ в таких случаях снижается и находится в пределах 2 000–12 000 нг/мл [8, 62].

Оценка содержания АМГФ в МВ женщин с нарушенным гормональным статусом, имевших в анамнезе перинатальные потери, показала, что средний уровень АМГФ был в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. При проведении корреляционного анализа отмечена прямая связь между количеством АМГФ в МВ, уровнем прогестерона во вторую фазу цикла, ЛГ в перiovуляторном периоде и обратная зависимость между содержанием АМГФ и уровнем пролактина [62].

Е.Г. Шваревым (1993) показано, что в МВ фертильных женщин, как правило, определялся АМГФ в отличие от образцов эндометриальных смыв-

вов у женщин с ГЭ и раком эндометрия [111]. Ресинтез АМГФ в эндометриальных смывах больных раком эндометрия второго патогенетического варианта [10], находящихся в постменопаузе, является ранним маркером чувствительности аденокарциномы к проводимой гормонотерапии [15].

В 1982 г. российскими учеными впервые был описан растворимый антиген лейкоцитов-2 (РАЛ-2). В эндометрии, МВ и слизи цервикального канала РАЛ-2 обнаруживался в небольшом количестве, причем его показатели не были связаны с фазой МЦ и особенностями функции яичников. Важным свойством РАЛ-2 являлась его высокая устойчивость к ферментативным воздействиям. Имея высокую резистентность к действию протеолитических ферментов, РАЛ-2 может выполнять свою биологическую функцию в очагах деструкции и воспаления, где концентрируются лизосомальные протеолитические ферменты из лейкоцитов [59, 112].

Л.В. Посисеева и соавт. (1995) предложили способ диагностики ХЭ на основе определения уровня РАЛ-2 в МВ. Так, содержание РАЛ-2 в МВ равное или превышающее 640 мкг/мл указывало на наличие у обследуемых ХЭ [63].

Другие авторы, например С. Totorella et al. (2014), в качестве маркера ХЭ в МВ исследовали уровни IL-6, IL-1 β и фактор некроза опухоли- α . Было доказано, что уровни данных показателей значительно превышали таковые в МВ здоровых женщин, а диагностическая чувствительность достигала 100 % [205].

В ряде публикаций приводятся данные об исследовании фибринолитических белков в составе МВ. Так, S.A. Cederholm-Williams et al. (1984) изучали содержание фибринолитических белков в МВ и СПК у женщин с нормальной менструальной кровопотерей (до 80 мл) в 1–2 день фазы десквамации. При этом активный плазмин, который замедляет агрегацию тромбоцитов и формирование волокон фибрина, отсутствовал в СПК, тогда как в МВ его концентрация достигала 1,8 мМоль/л. Авторы указывали на отсутствие в МВ α_2 -антиплазмина, который препятствует связыванию плазминогена с фибрином и оказывает антиплазминозное действие. Было показано, что в СПК его концентрация не превышала 1 мкМ [130].

Концентрация α_2 -макроглобулина, участвующего в физиологической регуляции свертывающей системы крови, лизисе сгустка и комплемента, практически не отличалась в МВ и СПК (3,49 мМоль/л и 3,68 мМоль/л, соответственно) [130].

Кроме изучения фибринолитической активности белков, исследователи сравнивали концентрации альбумина, IgG и α_2 -антиплазмина, показатели которых оказались близкими как в МВ, так и в СПК.

С.Ю. Сотникова и соавт. (2001) предложили способ диагностики внутреннего эндометриоза путем определения количества CD95+ лимфоцитов в МВ. При этом в МВ женщин определяли относительное количество CD95+ лимфоцитов, и при значении этого показателя, равном 15 % и менее, с 80 % точностью выявлялся внутренний эндометриоз [78].

В немногочисленных работах, посвященных изучению перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков при акушерской и гинекологической патологии, объектом исследования чаще всего была СПК. Исследований, касающихся содержания маркеров окислительного стресса в МВ – в БЖ, отекающей непосредственно от матки, в научной литературе практически нет.

Необходимо отметить, что в случае развития окислительного стресса не бывает изолированного повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот, так как в биомембранах клеток между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие. При этом в процесс вовлекается и антиоксидантная защита организма, регулирующая перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков. Увеличение содержания активных форм кислорода в клетке сопровождается относительным снижением уровня основных ферментных и неферментных компонентов антиоксидантной защиты [1, 25, 51, 98].

В патогенезе как доброкачественных, так и злокачественных новообразований значительное место отводится процессам перекисного окисления липидов. Учитывая нестабильность первичных продуктов перекисного окис-

ления липидов, объектом исследования чаще явились вторичные или конечные продукты, в том числе малоновый диальдегид, оказывающий наибольшее повреждающее действие на клетку.

Исследования Л.В. Дикаревой и соавт. (2008, 2009) показали, что патогенетически важным при формировании ГЭ являлось состояние окислительного стресса, характеризующееся истощением потенциала антиоксидантной, в том числе уровня каталазы и показателя общей антиокислительной активности. У больных ММ с нормальным строением эндометрия (при медленном темпе роста) уровень каталазы в МВ приближался к аналогичному показателю группы здоровых женщин. В группе больных ММ в сочетании с ГЭ показатель каталазы в МВ имел отчетливую тенденцию к снижению – $0,7 \pm 0,03$ у.е. ($p < 0,001$) [18, 19, 22].

У больных ММ с нормальным строением эндометрия при сочетании с доброкачественными опухолями яичников величина малонового диальдегида в МВ увеличивалась до $1,7 \pm 0,04$ нмоль, а у больных ММ в сочетании с ГЭ этот показатель достигал максимальных значений ($2,8 \pm 0,08$ нмоль) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых женщин.

Увеличивалось и содержание карбонильных групп белка в МВ больных ММ при сочетании с ГЭ: от 4,3 до 8,2 нмоль/мг ($5,7 \pm 0,63$ нмоль/мг), что оказалось выше по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля [18].

В последние десятилетия активно изучаются свойства стволовых клеток. Стволовые клетки эндометриального происхождения имеют большой потенциал для поиска новых факторов, определяющих дифференцировку прогениторных клеток, применения генно-инженерных технологий для реализации требуемых клеточных свойств. Ряд характеристик клеток-предшественниц эндометрия выгодно отличает их от стволовых клеток иного происхождения. Источник данного вида прогениторных клеток является легкодоступным, технология получения стволовых клеток из МВ требует минимальных финансовых затрат, а стволовые клетки эндометриального проис-

хождения обладают высокой скоростью пролиферации. Кроме того, мезенхимальные стволовые клетки, свойствами которых обладают и эндометриальные стволовые клетки, оказывают антипролиферативное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [131, 149, 166, 171, 172, 173, 178, 188, 190, 199].

Самым привлекательным свойством эндометриальных стволовых клеток является их пластичность. Доказана их способность развиваться в хондрогенном, адипогенном, остеогенном, кардиогенном, нейрогенном направлениях *in vitro* под действием стимулов среды. В исследованиях на животных и человеке, посвященных безопасности использования данного вида мезенхимальных стволовых клеток, осложнений и побочных действий выявлено не было [120, 183, 215].

Исследования эффектов эндометриальных стволовых клеток в эксперименте при следующих патологических состояниях: инфаркте миокарда, инсульте, критической ишемии конечностей, болезни Паркинсона - показали менее выраженное формирование патологических изменений в органах, более быстрое развитие репаративных процессов [120, 126, 155, 183, 212].

Резюме

Одним из актуальных вопросов современной гинекологии являются диагностика причин и тактика ведения пациенток с АМК РП. Представленный литературный обзор свидетельствует, что АМК являются широко распространенной проблемой во всем мире, поскольку до конца не известны этиологические и патогенетические механизмы развития. На сегодняшний день не выработано четких рекомендаций по обследованию, лечению и профилактике развития АМК.

Проблема диагностики ХЭ, являющегося одной из основных причин развития АМК, остается нерешенной. Современная медицина нуждается в поиске новых диагностических технологий, которые с максимальной точно-

стью и минимальными материальными и временными затратами могли достоверно даже в поликлинических условиях выявить наличие ХЭ.

Литературные данные последних лет свидетельствуют о высокой диагностической способности ЦП как маркера острой фазы воспаления. Учитывая результаты многочисленных исследований в области акушерства и гинекологии, приведенных в литературном обзоре, ЦП может быть использован в качестве маркера воспаления и для диагностики ХЭ у женщин с АМК в РП.

Анализ литературы показал, что твердая фаза жидких сред организма, сформированная в процессе дегидратации, несет в себе большой объем информации о состоянии репродуктивной функции женщин. Исследование морфологической картины БЖ с помощью технологии «Литос-система» позволяет получить интегральную оценку как локального, так и системного гомеостаза при физиологических и патологических процессах гениталий, в том числе и для определения этиопатогенетических факторов развития АМК.

Использование МВ в диагностике гинекологической патологии дает возможность неинвазивно на малых объемах БЖ с минимальными материальными затратами в условиях женской консультации и в короткие сроки получить объективную информацию о состоянии женской репродуктивной системы. Атравматичность забора материала, простота его обработки и хранения открывают широкие возможности проведения эффективной диспансеризации женщин. На сегодняшний день МВ – это малоизученная, но несущая большой объем информации о функциональном и морфоструктурном состоянии женских гениталий БЖ. Умение расшифровывать получаемую информацию – одна из задач современной практической гинекологии.

Таким образом, учитывая данные, полученные при анализе литературных источников последних лет, выявлена потребность в поиске новых способов диагностики причин АМК. В качестве таковых могут быть использованы различные БЖ, а именно: СПК и МВ, исследованные с помощью технологии «Литос-система», а также определение в них уровней маркеров острой фазы воспаления, в том числе и ЦП.

ГЛАВА 2. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

2.1. Факторы риска развития и частота аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте по результатам ретроспективного анализа

Для решения вопроса о частоте АМК был проведен ретроспективный анализ статистических карт пациенток, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ за период 2009–2014 гг. Всего проанализировано 17 026 карт, из них с АМК – 2 159 (12,6 %) (рис. 1).

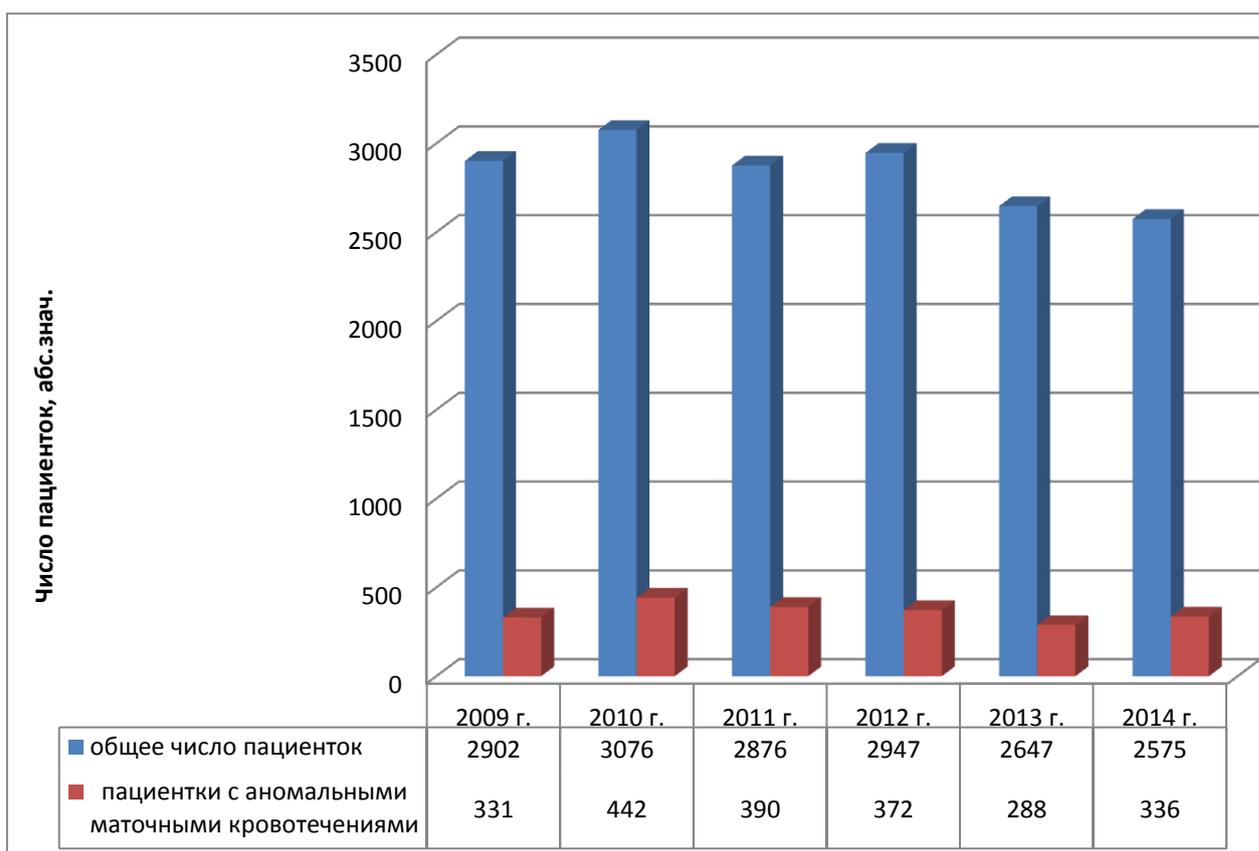


Рис. 1. Пациентки гинекологического отделения ГБУЗ АО АМОКБ, 2009–2014 гг.

Установлено, что удельный вес пациенток с АМК в структуре гинекологической заболеваемости ГБУЗ АО АМОКБ имеет тенденцию к росту. Так,

если в 2009 г. больные с АМК составили 11,4 % от числа всех пролеченных в гинекологическом отделении, то в 2014 г. этот показатель составил 13,1 %, хотя достоверно значимого отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

Кроме того, был проанализирован возрастной состав пациенток с АМК (рис. 2).

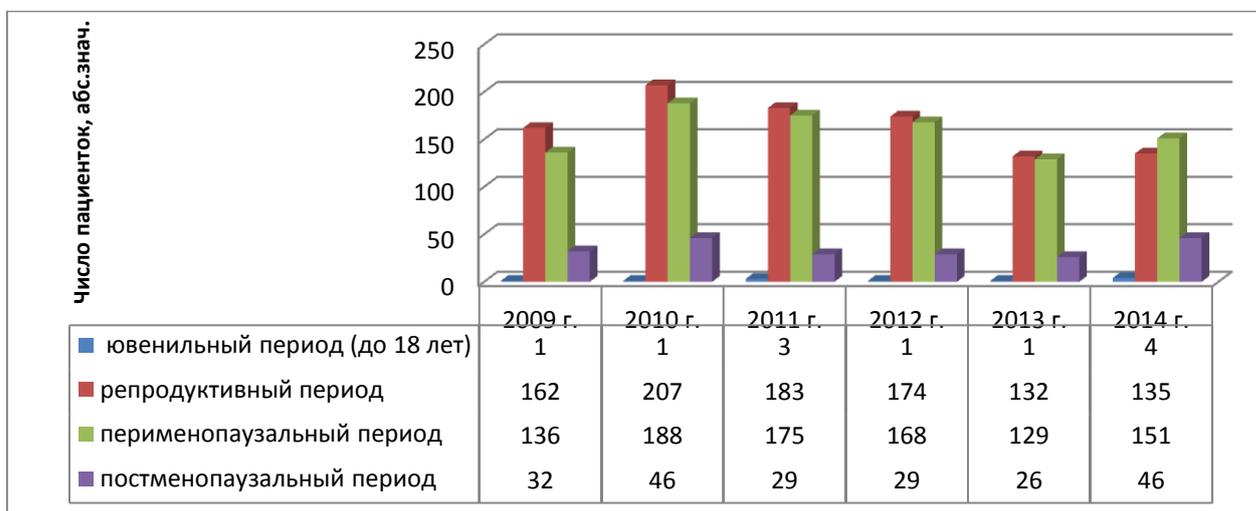


Рис. 2. Число пациенток с АМК в различных возрастных периодах

Согласно критериям STRAW + 10, этапы старения репродуктивной системы делятся на три большие группы: репродуктивный, перименопаузальный и постменопаузальный. В данной классификации критериями для определения периода являются регулярность МЦ и состояние гипоталамо-гипофизарной системы. В настоящем исследовании за РП принят возраст в диапазоне от 18 до 44 лет. В этом возрастном периоде фиксируется установленный МЦ и наблюдается наибольшая репродуктивная активность. Поэтому более рационально руководствоваться критериями STRAW + 10 и достоверными этиопатогенетическими оценками времени наступления менопаузы, по результатам которых средний возраст естественной менопаузы у женщин развитых странах составляет 48–52 года. По определению ВОЗ, РВ женщин находится в возрастном интервале от 15 до 49 лет, перименопаузальный период может продолжаться от 45 до 54 лет, а с 55 лет происходит вступление в постменопаузу.

Как видно на рис. 2, наибольшее количество больных с АМК зарегистрировано в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Кроме того, у женщин РВ был оценен удельный вес АМК за период с 2011 по 2015 гг. по двум гинекологическим отделениям наиболее крупных клинических учреждений, оказывающих экстренную медицинскую помощь в г. Астрахани: ГБУЗ АО АМОКБ и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Городская клиническая больница №3».

За исследуемые годы было зафиксировано снижение количества женщин в возрасте от 18 до 44 лет, проживающих в г. Астрахани, с 111 097 человек в 2011 г. до 110 620 человек в 2015 г. (рис. 3).

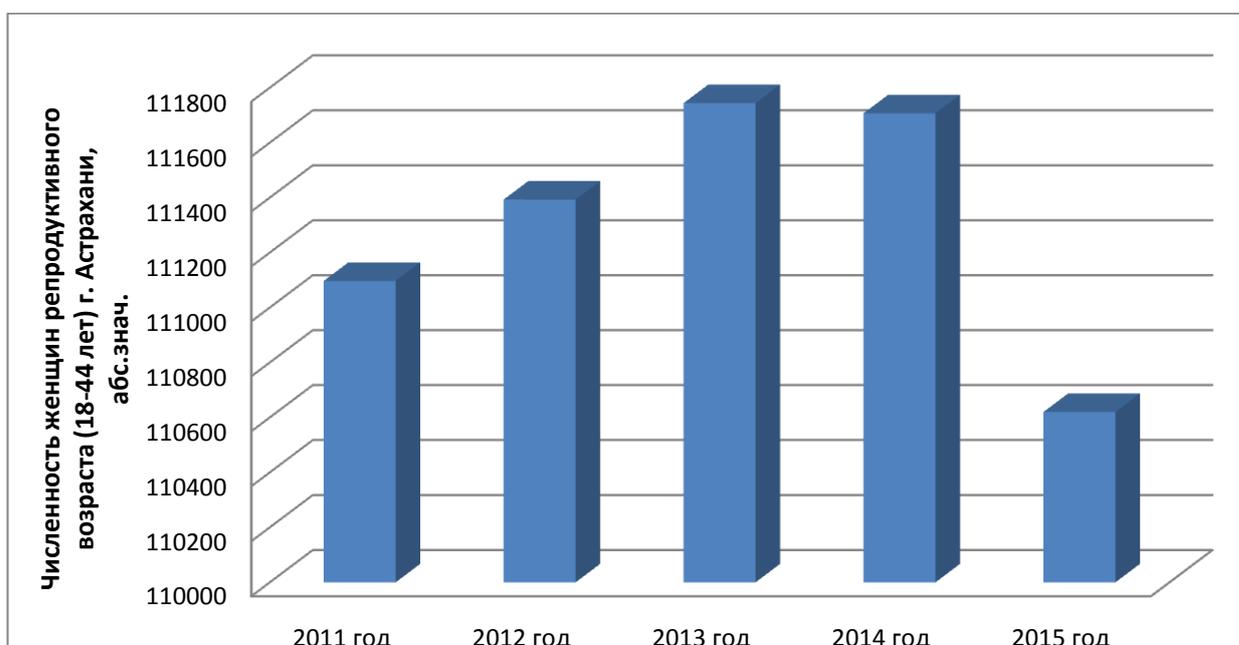


Рис. 3. Численность женщин репродуктивного возраста (18–44 лет) г. Астрахани, 2011–2015 гг.

Показатель заболеваемости АМК, рассчитанный на 100 000 женщин РВ, напротив, имел отчетливую тенденцию к росту: 2011 г. – 442,9 ‰; 2012 г. – 480,3 ‰; 2013 г. – 491,3 ‰; 2014 г. – 652,60 ‰; 2015 – 732,24 ‰ (рис. 4).

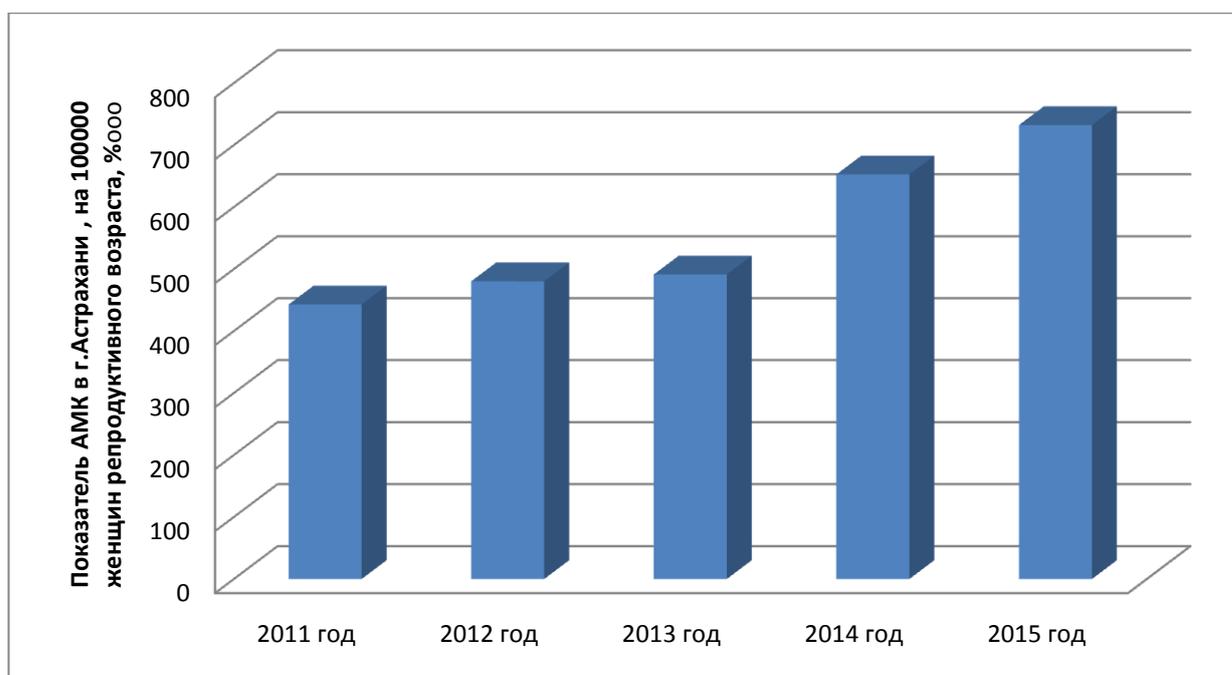


Рис. 4. Показатель АМК на 100 000 женщин репродуктивного возраста по г. Астрахани, 2011–2015 гг.

С целью проведения более глубокого исследования доминирующих этиологических факторов АМК среди пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом стационаре, был осуществлен ретроспективный анализ 996 карт стационарных больных (учетная форма 003/у) с АМК, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ АО АМОКБ, и 500 индивидуальных карт женщин РВ, имевших нормальный МЦ (контрольная группа).

Для выявления особенностей течения и этиопатогенеза АМК в различные возрастные периоды была проведена сравнительная оценка в следующих группах пациенток: больных с АМК РП, пациенток с АМК в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, женщин РВ с нормальным МЦ.

Таким образом, больные с АМК были представлены в данном исследовании четырьмя группами:

- I группа (n = 441) – пациентки с АМК РВ (18–44 лет);
- II группа (n = 448) – больные с АМК в перименопаузальном периоде (45–54 года);

- III группа (n = 101) – пациентки с АМК в постменопаузе (от 55 лет и старше);
- IV группа (n = 500) – контрольная группа, женщины с нормальным МЦ. 6 карт стационарных больных в возрасте до 18 лет были исключены из статистической обработки в виду нерепрезентативности группы.

Возраст пациенток I группы колебался от 18 до 44 лет, составив в среднем $35,1 \pm 7,39$ лет. Возраст контрольной группы – $34,8 \pm 7,41$ года ($p > 0,05$).

Возраст пациенток с АМК в перименопаузальном периоде варьировал от 45 до 54 лет, составив в среднем $48,9 \pm 2,55$ лет. В перименопаузе АМК регистрировали в возрасте от 55 до 87 лет, а средняя величина этого показателя оказалась равной $61,4 \pm 6,52$ года (рис. 5). С учетом разных возрастных периодов представленных групп проводили сравнительный анализ I группы по отношению ко II, III и IV группам. Такое исследование необходимо для выявления особенностей формирования АМК РВ в отличие от перименопаузальных и менопаузальных кровотечений. II, III и IV группы между собой не сравнивали.

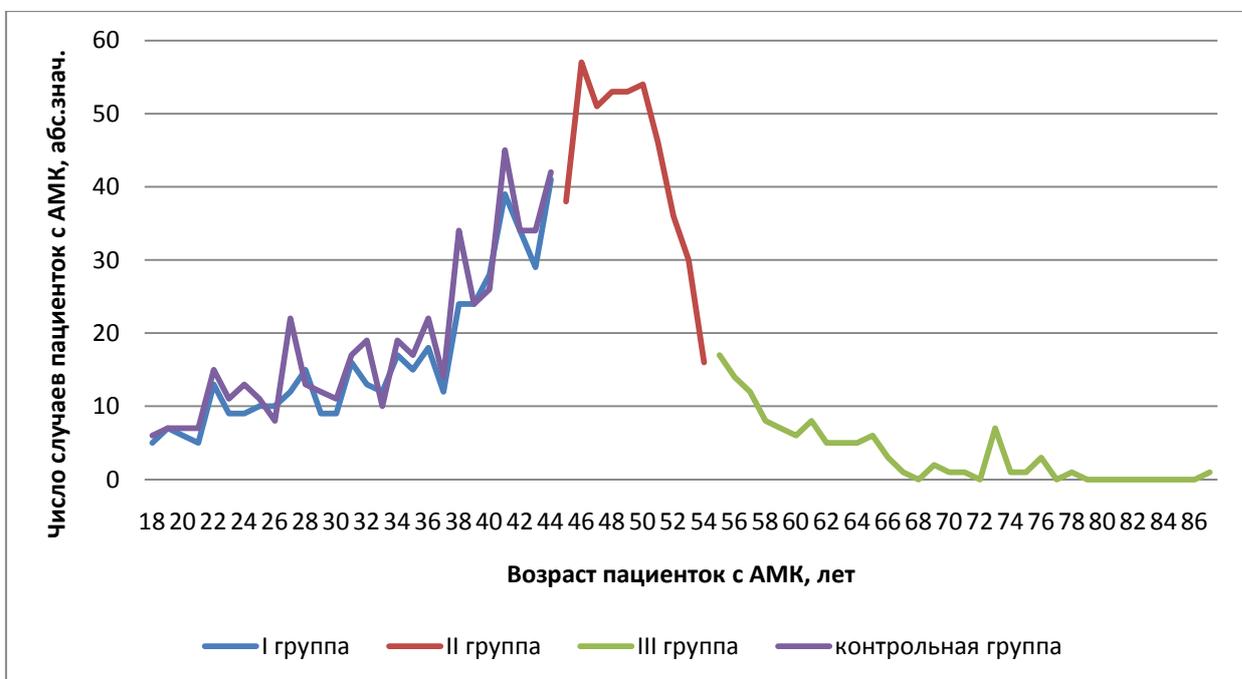


Рис. 5. Возраст пациенток с АМК

Наибольший удельный вес АМК отмечен в возрасте от 27 до 53 лет – 78,8 %. При этом доля пациенток РВ составила 44,5 %.

Необходимость изучения распространенности и основных факторов риска развития АМК у женщин РВ г. Астрахани была продиктована тем фактом, что подобное исследование позволит предусмотреть общую стратегию профилактики данной патологии, улучшить репродуктивный потенциал женщин и снизить нагрузку на гинекологические отделения лечебно-профилактических учреждений.

При анализе сведений о перенесенных заболеваниях (ветряная оспа, корь, краснуха, вирусный паротит, гепатит А, ОРВИ) в контрольной группе и у женщин с АМК РВ статистически значимого различия выявлено не было ($p > 0,05$), как при сравнении I ретроспективной группы со II и III группами ($p > 0,05$).

Результаты анализа и особенностей экстрагенитальной патологии пациенток ретроспективного исследования представлены в табл. 1. Согласно указанным данным, в качестве факторов риска развития АМК в РВ может рассматриваться только часть анамнестических критериев.

При анализе заболеваний сердечно-сосудистой системы было отмечено достоверно значимое увеличение числа пациенток, страдающих гипертонической болезнью в перименопаузальном и постменопаузальном периодах по сравнению с женщинами РВ ($p < 0,01$).

Патологические процессы желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, холецистэктомия, хронический колит, хронический панкреатит) также преобладали у пациенток постменопаузального возраста ($p < 0,01$). Кроме того, хроническое воспаление поджелудочной железы достоверно чаще встречалось у пациенток с АМК в РВ, чем в контрольной группе: χ^2 7,103 ($p < 0,01$); F-тест (ϕ) – 0,096. Абсолютный риск развития АМК на фоне хронического панкреатита в основной группе (EER) составил 0,857; абсолютный риск в контрольной группе (CER) – 0,465; относительный риск (RR) – 1,852 (S0,115; CI: 1,479–2,319); отношение шансов (OR) – 4,972 (S 0,560; CI: 1,660–14,890).

Экстрагенитальная патология пациенток ретроспективной группы

Заболевание	I группа (n = 441)		II группа (n = 448)		III группа (n = 101)		IV группа (n = 500)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы								
Нейроциркуляторная дистония	25	5,7	38	8,5	10	9,9	31	6,2
Гипертоническая болезнь	28	6,4	79	17,6*	60	59,4*	23	4,6
Пролапс митрального клапана	3	0,7	1	0,2	0	0,0	0	0,0
Заболевания дыхательной системы								
Пневмония (в анамнезе)	3	0,7	7	1,6	0	0,0	1	0,2
Туберкулез легких (в анамнезе)	3	0,7	1	0,2	1	1,0	0	0,0
Хронический бронхит	11	2,5	17	3,8	7	6,9	5	1,0
Гайморит (в анамнезе)	2	0,5	4	0,9	0	0,0	0	0,0
Хронический тонзиллит	9	2,0	11	2,5	4	4,0	6	1,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта								
Хронический гастрит	32	7,3	31	6,9	11	10,9	34	6,8
Хронический панкреатит	12	2,7	13	2,9	10	9,9*	2	0,4*
Хронический холецистит	15	3,4	30	6,7	18	17,2*	13	2,6
Холецистэктомия (в анамнезе)	9	2,0	16	3,6	10	9,9*	2	0,4
Хронический колит	3	0,7	3	0,7	5	5,0*	2	0,4
Хронический вирусный гепатит	4	0,9	8	1,8	1	1,0	1	0,2
Заболевания мочевыделительной системы								
Хронический пиелонефрит	46	10,4	56	12,5	9	8,9	26	5,2*
Хронический цистит	17	3,9	6	1,3	1	1,0	4	0,8*
Мочекислый диатез	4	0,9	17	3,8*	5	5,0*	2	0,4
Заболевания эндокринной системы								
Диффузно-узловая струма	12	2,7	12	2,7	6	5,9	6	1,2
Сахарный диабет	7	1,6	17	3,8	18	17,8*	5	10,0
Ожирение	106	24,0	141	31,5*	52	51,5*	13	2,6*
Дефицит веса	20	4,5	0	0,0	0	0,0	17	3,4
Заболевания кроветворной системы								
Анемия	149	33,8	170	38,0	12	11,9*	88	17,6*
• легкой степени	119	27,0	128	28,6	12	11,9*	71	14,2*
• средней степени	28	6,4	34	7,6	0	0,0	17	3,4
• тяжелой степени	2	0,5	8	1,8	0	0,0	0	0,0
Заболевания опорно-двигательного аппарата								
Остеохондроз позвоночника	3	0,7	6	1,3	6	5,9*	4	0,4
Ревматическая болезнь	3	0,7	3	0,7	0	0	0	0,0

Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; * – достоверность различий по сравнению с I группой при $p < 0,05$

Таким образом, можно сделать вывод о том, что хронический панкреатит достоверно чаще наблюдался у пациенток с АМК репродуктивного возраста ($p < 0,05$).

В ходе исследования было установлено влияние на возникновение АМК хронических заболеваний мочевыделительной системы. Помимо дос-

товерно значимых отличий между женщинами с АМК РВ, страдающими мочеислым диатезом, и пациентками в перименопаузе ($p < 0,01$) и менопаузе ($p < 0,05$), хронический пиелонефрит (χ^2 8,349 ($p < 0,01$); ϕ 0,098) и хронический цистит (χ^2 8,671 ($p < 0,01$); ϕ 0,103) чаще наблюдались у поступивших с АМК в РВ, чем в группе контроля.

Хронический пиелонефрит, по данным проведенного анализа, увеличивал риск развития АМК у пациенток РВ: ERR 0,636; CER 0,455; RR 1,406 (S 0,096; CI: 1,164–1,697); NNT 5,425; OR 2,123 (S 0,255; CI: 1,289–3,497).

Для хронического цистита ERR составил 0,810, CER – 0,461, RR – 1,757 (S 0,112; CI: 1,411–2,186), а OR – OR 4,972 (S 0,560; CI: 1,660–14,890). Такая ситуация свидетельствует о том, что риск развития АМК при хроническом цистите выше, чем при его отсутствии, а для предупреждения 1 случая развития АМК необходимо пролечить 3 пациентки (NNT 2,868).

При оценке эндокринной патологии было выявлено преобладание сахарного диабета у женщин в постменопаузе ($p < 0,05$).

По данным последних исследований, существует тесная взаимосвязь между ожирением и развитием АМК [184]. Известно, что почти у трети пациенток с избыточной массой тела отмечаются гормонально-метаболические сдвиги [28], приводящие к патологической трансформации эндометрия и развитию гиперпластических процессов [186]. По результатам данных исследований, ожирение достоверно чаще было выявлено у женщин с АМК в перименопаузальном ($p < 0,05$) и постменопаузальном ($p < 0,01$) периодах, а по сравнению с группой контроля, напротив, чаще наблюдалось в группе пациенток с АМК РВ (χ^2 95,541 ($p < 0,01$); ϕ 0,322) и повышало вероятность его развития: ERR 0,891; CER 0,408; RR 2,186 (S 0,053; CI: 1,970–2,424); NNT 2,096; OR 11,854 (S 0,302; CI: 6,554–21,438).

В большинстве клинических случаев вследствие острой или хронической кровопотери АМК приводит к развитию железодефицитной анемии [77]. Так, в ходе исследований зафиксировано, что анемия у пациенток с АМК в РП наблюдалась чаще, чем в постменопаузальном возрасте ($p < 0,01$)

и группе контроля ($p < 0,01$). RR анемии у пациенток РВ с АМК ($\chi^2 30,303$ ($p < 0,01$); $\phi 0,181$) составил 1,516 (S 0,053; CI: 1,970–2,424); ERR 0,629; CER 0,415; NNT 4,675; OR 2,389 (S2,389; CI: 1,764–3,235). Хотя достоверно значимого отличия зафиксировано не было. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе контроля не было зарегистрировано ни одного случая анемии тяжелой степени тяжести, тогда как у 2 женщин с АМК РП было выявлено данное осложнение.

Различным аспектам состояния менструальной и репродуктивной функций пациенток с АМК всегда уделялось пристальное внимание. Особенно важным это становится при наличии в анамнезе агрессивных акушерско-гинекологических манипуляций, многочисленных искусственных абортов, заболеваний матки и придатков, в том числе воспалительного характера, ведущих к развитию патологии эндометрия (табл. 2).

Таблица 2

Особенности репродуктивной функции у пациенток ретроспективной группы

Признак	I группа (n = 441)		II группа (n = 448)		III группа (n = 101)		IV группа (n = 500)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Роды	343	77,8	415	92,6*	98	97,0*	384	76,8
Один искусственный аборт	82	18,6	74	16,5	19	18,81	31	6,2*
Два и более искусственных аборта	159	36,1	279	62,3*	66	65,4*	6	1,2*
Невынашивание беременности	60	13,6	73	16,3	12	11,9	9	1,8*

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; * – достоверность различий по сравнению с I группой при $p < 0,05$*

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с АМК РВ и контрольной группы выявило, что возраст наступления менархе не имел статистически значимого различия между группами ($p > 0,05$) и составил $13,2 \pm 1,41$ и $13,1 \pm 1,53$ лет соответственно. А такой клинический признак, как «длительность менструальных кровотечений», напротив, в представленных двух группах имел статистически значимое отличие: у пациенток с АМК этот

показатель составил $5,4 \pm 1,49$ дней, а в контрольной группе – $4,5 \pm 1,23$ дней ($p < 0,05$).

Изучение специфики репродуктивной функции среди обследуемых пациенток позволило выделить ряд особенностей. В группах женщин с АМК перименопаузального и постменопаузального периодов количество родов было достоверно больше, чем у пациенток РВ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Заслуживают внимания данные, полученные при оценке показателя искусственного прерывания беременности, который значительно чаще регистрировался в группе больных РВ по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Кроме того, статистически достоверно чаще повторные искусственные аборты были зафиксированы у больных в перименопаузе ($p < 0,01$) и постменопаузе ($p < 0,01$) (табл. 2).

Наличие в анамнезе искусственных прерываний беременности способствует формированию нарушений в состоянии репродуктивной функции женщины и развитию генитальной патологии, в том числе и ХЭ, которые приводят к развитию АМК [185]. Влияние ранее произведенных однократных абортов повышает риск наступления АМК: ($\chi^2 32,903$ ($p < 0,01$); $\phi 0,190$; ERR 0,726; CER 0,434; RR 1,674 (S 0,070; CI: 1,459–1,920); NNT 3,424; OR 3,456 (S 0,222; CI: 2,236–5,342). Еще более выраженное влияние оказывали повторные искусственные аборты: ($\chi^2 194,462$ ($p < 0,01$); $\phi 0,457$; ERR 0,964; CER 0,363; RR 2,652 (S 0,050; CI: 2,405–2,924); NNT 1,666; OR 46,422 (S 0,423; CI: 20,280–106,263).

В анамнезе женщин детородного возраста с АМК чаще имелись сведения об эпизодах невынашивания беременности по сравнению с контрольной группой: ($\chi^2 46,340$ ($p < 0,01$); $\phi 0,226$; ERR 0,870; CER 0,437; RR 1,990 (S 0,060; CI: 1,768–2,240); NNT 2,311; OR 8,591 (S 0,364; CI: 4,210–17,532) (табл. 2).

В ходе исследования была выявлена высокая частота встречаемости гинекологических заболеваний у всех обследованных пациенток. При анали-

зе генитальной патологии установлены достоверно значимые отличия в возрастных группах (табл. 3).

Таблица 3

Гинекологическая патология у пациенток ретроспективной группы

Заболевание	I группа (n = 441)		II группа (n = 448)		III группа (n = 101)		IV группа (n = 500)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Миома матки	185	41,9	340	75,9*	71	70,3*	21	4,2*
Эндометриоз	48	10,9	22	4,9*	0	0,0	0	0,0
Хронический эндометрит	11	2,5	11	2,5	2	1,9	0	0,0
Хронический сальпингоофорит	194	44,0	145	32,4*	23	22,8*	17	3,4*
Фоновые процессы шейки матки	79	17,9	107	23,9*	27	26,7	9	1,8*
Пролапс гениталий	2	0,5	6	1,3	5	4,9*	0	0,0
Опухолевидные заболевания яичников	72	16,3	68	16,1	11	10,9	5	1,0*
Синдром поликистозных яичников	8	1,8	3	0,7	0	0,0	0	0,0
Инфекции, передающиеся половым путем								
<i>Chlamydia trachomatis</i>	120	27,2	83	18,5*	7	6,9*	0	0,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	103	23,4	17	3,8*	8	7,9*	2	0,4*
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	7	1,6	1	0,2	0	0,0	0	0,0
<i>Mycoplasma hominis</i>	41	9,3	21	4,7*	3	2,9	1	0,2*
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	97	22,0	68	1,5*	2	1,9*	6	1,2*
<i>Herpes simplex</i>	46	10,4	26	5,8*	4	3,9	5	1,0*
<i>Human papillomavirus</i>	56	12,7	21	4,7*	0	0,0	12	2,4*

Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; * – достоверность различий по сравнению с I группой при $p < 0,05$

Так, ММ достоверно чаще диагностировалась у больных в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, чем у пациенток РВ ($p < 0,01$). Фоновые процессы шейки матки по сравнению с пациентками I группы наблюдались чаще в перименопаузе ($p < 0,05$). Хронический сальпингоофорит и эндометриоз, напротив, чаще регистрировались в РП, чем у женщин старших возрастных групп ($p < 0,01$).

Было зафиксировано достоверно значимое отличие частоты гинекологических заболеваний в группе больных с АМК РВ и группой контроля по всем представленным параметрам ($p < 0,01$), кроме пролапса гениталий ($p > 0,05$). При анализе гинекологической заболеваемости установлено, что у

больных ММ (χ^2 32,903 ($p < 0,01$); ϕ 0,190) имеется прямая связь с развитием АМК, вследствие которой повышается риск развития кровотечений – RR составил 2,578 (S 0,056; CI: 2,312–2,876); ERR 0,898; CER 0,348; OR 16,483 (S 0,243; CI: 10,239–26,536). Для того чтобы исключить развитие 1 случая АМК, необходимо пролечить 2 пациенток с ММ (NNT 1,819). Эндометриоз также повышал риск развития АМК, а RR составил 2,272 (S 0,038; CI: 2,110–2,447) (χ^2 55,121 ($p < 0,01$); ϕ 0,247); ERR 1,000; CER 0,440; NNT 1,786.

Воспалительные процессы гениталий, по данным статистического анализа, повышали частоту развития АМК. Так, при ХЭ RR соответствовал 2,163 (S 0,035; CI: 2,018–2,318); (χ^2 10,552 ($p < 0,01$); ϕ 0,116) – ERR 0,100; CER 0,462; NNT 1,860, а при сальпингоофорите – RR 2,717 (S 0,056; CI: 2,437–3,030); (χ^2 219,620 ($p < 0,01$); ϕ 0,486) – ERR 0,919; CER 0,338; NNT 1,721; OR 22,315 (S 0,265; CI: 13,281–37,495).

Фоновые процессы шейки матки чаще встречались у больных с АМК по сравнению с контрольной группой (χ^2 69,885 ($p < 0,01$); ϕ 0,276) – ERR 0,898; CER 0,424; RR 2,115 (S 0,054; CI: 1,904–2,350); NNT 2,113; OR 11,906 (S 0,359; CI: 5,896–24,042).

Между опухолевидными образованиями яичников и АМК была выявлена прямая связь – (χ^2 71,237 ($p < 0,01$); ϕ 0,279) – ERR 0,935; CER 0,427; RR 2,189 (S 0,050; CI: 1,987–2,413); NNT 1,969; OR 19,317 (S 0,468; CI: 7,726–48,299). Подобная ситуация наблюдалась и при синдроме поликистозных яичников (χ^2 7,123 ($p < 0,01$); ϕ 0,099) – ERR 1,000; CER 0,464; RR 2,155 (S 0,035; CI: 2,011–2,309); NNT 1,866.

Проведенный анализ частоты перенесенной инфекции, передающейся половым путем, свидетельствовал о том, что патогенная или условно патогенная флора была обнаружена во всех группах, но имелись достоверные статистические различия между представленными группами. Так, *trichomonas vaginalis*, *chlamydia trachomatis*, *ureaplasma urealiticum* и *human papillomavirus* чаще, чем в обеих старших возрастных группах, наблюдались в РВ

($p < 0,01$), а *mycoplasma hominis* и *herpes simplex* значимо реже в сравнении с контролем фиксировалась только в перименопаузе ($p < 0,01$).

В результате сравнения I и контрольной групп в отношении перенесенных инфекций, передающихся половым путем, было зафиксировано статистически достоверное отличие по всем показателям ($p < 0,01$). При проведении оценки бактериальной обсемененности и вирусной инфицированности как фактора риска развития АМК было выявлено, что при наличии *trichomonas vaginalis* относительный риск развития АМК составил 2,426 (S 0,044; CI: 2,225–2,645); (χ^2 222,260 ($p < 0,01$); ϕ 0,364); ERR 0,981; CER 0,404; NNT 1,734; OR 75,879 (S 0,717; CI: 18,597–309,593).

Chlamydia trachomatis повышала риск развития АМК, а RR составил 2,147 (S 0,035; CI: 2,004–2,299); (χ^2 153,504 ($p < 0,01$); ϕ 0,407) – ERR 1,000; CER 0,391; RR 2,558 (S 0,044; CI: 2,348–2,786); NNT 1,642.

Данные, полученные при проведении статистического анализа, свидетельствовали о том, что риск развития АМК при *neisseria gonorrhoeae* выше, чем при их отсутствии – (χ^2 7,996 ($p < 0,01$); ϕ 0,092) – ERR 1,000; CER 0,446; RR 2,147 (S 0,035; CI: 2,004–2,299); NNT 1,872.

При *mycoplasma hominis* RR развития АМК составил 2,194 (S 0,044; CI: 2,011–2,393); (χ^2 43,369 ($p < 0,01$); ϕ 0,220) – ERR 0,976; CER 0,445; NNT 1,882; OR 51,148 (S 1,014; CI: 7,005–373,467), а при *ureaplasma urealyticum* RR – 2,194 (S 0,044; CI: 2,011–2,393); (χ^2 43,369 ($p < 0,01$); ϕ 0,220) – ERR 0,976; CER 0,445; NNT 1,882; OR 51,148 (S 1,014; CI: 7,005–373,467).

Вирусная инфекция также указывала на то, что риск наступления исхода в исследуемой группе выше, чем в контрольной: при *herpes simplex* (χ^2 38,838 ($p < 0,01$); ϕ 0,208) – ERR 0,902; CER 0,500; RR 1,804 (S 0,058; CI: 1,609–2,022); NNT 2,488; OR 11,529 (S 0,476; CI: 4,538–29,290), а при *human papillomavirus* (χ^2 35,549 ($p < 0,01$); ϕ 0,198) – ERR 0,824; CER 0,441; RR 1,867 (S 0,068; CI: 1,635–2,133); NNT 2,614; OR 5,915 (S 0,325; CI: 3,126–11,192).

Заслуживает внимания заключение по результатам гистологического исследования эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала (табл. 4).

Таблица 4

Результаты гистологического исследования эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями ретроспективной группы

Заключение	I группа (n = 441)		II группа (n = 448)		III группа (n = 101)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Простая гиперплазия без атипии	117	26,5	149	33,3*	10	9,0*
Простая гиперплазия с атипией	3	0,7	5	1,1	1	0,9
Полип эндометрия	71	16,1	66	14,7	24	23,8
Лимфоцитарная инфильтрация	71	16,1	51	11,4	10	9,0
Фиброз	5	1,1	4	0,9	5	4,9
Аденокарцинома эндометрия	0	0,0	2	0,5	14	13,9*

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; * – достоверность различий по сравнению с I группой при $p < 0,05$*

Простая гиперплазия без атипии у пациенток с АМК РВ встречалась достоверно реже, чем в перименопаузальном периоде ($p < 0,05$), но чаще чем в постменопаузе ($p < 0,01$). Аденокарцинома эндометрия в РВ не диагностировалась, в перименопаузальном периоде было зафиксировано 2 (0,5 %) случая, а в постменопаузе аденокарцинома выявлена у достоверно большего числа пациенток – 14 (13,9 %) случаев ($p < 0,01$).

2.2. Клиническая характеристика больных проспективной группы

Все пациентки I и II подгрупп основной группы находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении ОПЦ ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани.

Группа контроля была представлена практически здоровыми женщинами, не имеющими гинекологической патологии, которые добровольно согласились на участие в исследовании.

Анализ возрастного состава обследованных выявил преобладание женщин активного РВ: средний возраст контрольной группы составил

32,0 ± 5,21 года, а основной группы – 32,0 ± 6,49 года. Таким образом, женщины всех групп были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Женщины как основной, так и контрольной групп имели широкий спектр перенесенной и соматической патологии (табл. 5). При анализе данных о перенесенных заболеваниях (ветряная оспа, корь, краснуха, вирусный паротит, гепатит А, ОРВИ) в основной группе и группе контроля достоверного статистического различия выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 5

Экстрагенитальная патология у пациенток проспективной группы

Заболевания	Группы обследованных женщин					
	Основная группа (n = 68)				Контрольная группа (n = 33)	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы						
Нейроциркуляторная дистония	6	18,2	6	17,1	7	21,2
Гипертоническая болезнь	2	6,1	6	17,1*	0	0,0
Пролапс митрального клапана	0	0,0	2	5,7	1	3,0
Заболевания дыхательной системы						
Пневмония (в анамнезе)	1	3,0	2	5,7	2	6,1
Хронический бронхит	4	12,1	2	5,7	0	0,0
Хронический тонзиллит	2	6,1	1	2,9	0	0,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта						
Хронический гастрит	9	27,3	9	25,7	4	12,1
Хронический холецистит	0	0,0	3	8,6	0	0,0
Холецистэктомия (в анамнезе)	1	3,0	0	0,0	0	0,0
Заболевания мочевыделительной системы						
Хронический пиелонефрит**	11	33,3*	10	28,6*	2	6,1
Хронический цистит**	5	15,2	1	2,9	0	0,0
Мочекислый диатез	1	3,0	3	8,6	1	3,0
Заболевания эндокринной системы						
Диффузно-узловая струма	1	3,0	2	5,7	0	0,0
Ожирение	3	9,1	3	8,6	0	0,0
Заболевания опорно-двигательного аппарата						
Ревматическая болезнь	0	0,0	1	2,9	0	0,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в подгруппе; * – достоверность различий по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$; ** – достоверность различия трех групп при $p < 0,05$*

Лидирующие позиции в структуре соматической патологии занимало наличие очагов хронической инфекции. Так, было выявлено статистически достоверное различие по частоте встречаемости хронического пиелонефрита как при анализе произвольных таблиц сопряженности для сравнения трех

признаков ($\chi^2 8,003$ ($p < 0,05$)), так и в обеих подгруппах основной группы по сравнению с группой контроля – I ($\chi^2 6,688$ ($p < 0,01$), $\phi 0,351$) и II ($\chi^2 4,928$ ($p < 0,05$), $\phi 0,303$). При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая корреляционная зависимость между АМК и хроническим пиелонефритом ($r = 0,28$). Обращает на себя внимание и превалирование наличия хронического цистита в I и II подгруппах пациенток с АМК – 15,2 и 2,9 % против 0,0 % в группе контроля, однако статистически достоверное различие отмечалось только при выполнении сравнения одновременно всех трех групп ($\chi^2 7,690$ ($p < 0,05$)). При отдельном сравнении подгрупп пациенток с АМК с группой контроля статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Кроме того, была обнаружена более высокая частота встречаемости хронического бронхита у женщин с АМК. Так, в I подгруппе частота составляла 12,2 %, во II – 5,7 %, а в контрольной – 0,0 %, но статистически достоверного различия выявлено также не было ($p > 0,05$).

В результате осуществленного анализа данных выяснилось, что пациентки II подгруппы основной группы имели высокую частоту гипертонической болезни – 17,1 %, что достоверно отличалось от показателей в группе контроля – 0,0 % ($\chi^2 4,257$ ($p < 0,05$), $\phi 0,302$).

В ходе проведенного анализа данных о менструальной функции пациенток всех групп выявлено различие по большинству изучаемых признаков (табл. 6, 7). Отмечено статистически достоверное отличие возраста наступления первых менструаций между всеми группами. Так, средний возраст менархе в обеих подгруппах основной группы был выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Статистически достоверно регулярный менструальный цикл регистрировался чаще у женщин контрольной группы по сравнению с I ($\chi^2 5,753$ ($p < 0,05$), $\phi 0,344$) и II ($\chi^2 2,209$ ($p < 0,05$), $\phi 0,243$) подгруппами; также достоверное отличие отмечалось и при сравнении трех групп: $\chi^2 7,666$ ($p < 0,05$). Более продолжительные менструальные кровотечения были характерны для пациенток с АМК по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$).

Характеристика менструальной функции у пациенток проспективной группы

Признак	Группы обследованных женщин					
	Основная группа (n = 68)				Контрольная группа (n = 33)	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)			
	М	σ	М	σ	М	Σ
Количественные признаки менструального цикла						
Менархе	12,8*	1,36	12,9*	1,43	12,0	0,68
Длительность менструального кровотечения**	5,4*	1,56	5,4*	1,09	4,6	1,09
Продолжительность менструального цикла	27,6	2,84	27,7	2,89	27,8	2,02
Качественные признаки менструального цикла						
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Регулярный менструальный цикл**	26	78,8*	31	88,6*	33	100,00
Менструальная кровопотеря от 30 до 80 мл**	20	60,6*	20	57,1*	33	100,00
Альгоменорея**	9	27,3	15	42,9*	3	9,1

*Примечание: n – число пациенток в группе; М – выборочная средняя величина; σ – выборочное стандартное отклонение; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в подгруппе; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** – достоверность различий трех групп при $p < 0,05$*

Регулярность МЦ и физиологическая кровопотеря (30–80 мл) при менструальном кровотечении чаще наблюдались в группе контроля по сравнению с I ($\chi^2 13,794$ ($p < 0,01$), $\phi 0,495$) и II ($\chi^2 15,738$ ($p < 0,01$), $\phi 0,517$) подгруппами, тогда как альгоменорея, напротив, чаще выявлялась в подгруппах женщин с АМК – $\chi^2 39,514$ ($p < 0,01$). Как показали результаты исследования, между развитием АМК и альгоменореей была выявлена слабая корреляционная зависимость ($r = 0,28$).

Изучение особенностей реализации репродуктивной функции среди исследуемых пациенток позволило выявить ряд особенностей (табл. 7).

В первую очередь, обращает на себя внимание достоверность статистического различия количества беременностей между обеими подгруппами основной группы и группой контроля ($p < 0,05$). Так, среднее количество беременностей в подгруппе женщин с АМК с маркерами ХЭ составило $2,9 \pm 2,17$, в подгруппе пациенток с АМК без признаков ХЭ – $3,4 \pm 3,66$, а в группе кон-

троля – $1,5 \pm 0,90$, но достоверно значимого различия при анализе количества родов выявлено не было ($p > 0,05$). Тогда как при анализе количества искусственных абортов было отмечено, что их количество в I подгруппе основной группы колебалось от 0 до 5 случаев, во II подгруппе – от 0 до 9, а в группе контроля максимальное количество произведенных искусственных абортов не превышало 1 случая.

Таблица 7

Особенности репродуктивной функции у пациенток проспективной группы

Признак	Группы обследованных женщин					
	Основная группа (n = 68)				Контрольная группа (n = 33)	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)			
	М	σ	М	σ	М	σ
Количество беременностей**	2,9*	2,17	3,4*	3,66	1,5	0,9
Роды	1,3	1,02	1,3	0,99	1,3	0,84
Операция кесарева сечения	0,3	0,74	0,2	0,47	0,0	0,00
Искусственные аборты**	1,2*	1,21	1,5*	1,87	0,1	0,30
Самопроизвольный выкидыш	0,2	0,48	0,4	1,37	0,0	0,00
Неразвивающаяся беременность	0,2	0,51	0,1	0,37	0,0	0,00
Внематочная беременность	0,1	0,33	0,1	0,32	0,0	0,00

*Примечание: n – число пациенток в группе; М – выборочная средняя величина; σ – выборочное стандартное отклонение; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; ** – достоверность различий трех групп при $p < 0,05$*

Таким образом, было выявлено статистически достоверное различие по количеству проведенных искусственных абортов между группами ($p < 0,01$). Между развитием АМК и наличием абортов в анамнезе определялась корреляционная связь средней силы ($r = 0,41$).

В ходе подбора пациенток для контрольной группы отбирали женщин, не имеющих гинекологической патологии, поэтому статистический анализ данных по гинекологической заболеваемости проводили только в отношении I и II подгрупп основной группы (табл. 8).

Изучение данных о заболеваниях женских половых органов определило, что лидирующее положение занимали воспалительные процессы, среди которых преобладал хронический сальпингоофорит – 54,6 % наблюдений в I подгруппе и 34,3 % эпизодов во II подгруппе. С высокой частотой наблюдалась ММ – 54,6 % случаев в I подгруппе и 48,6 % наблюдений во II под-

группе, а также фоновые заболевания шейки матки – 30,3 % и 20,0 %, соответственно. Однако статистически достоверных различий по частоте встречаемости вышеуказанных заболеваний между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 8

**Гинекологическая патология
у обследованных пациенток проспективной группы**

Заболевания	Группы обследованных женщин					
	Основная группа (n = 68)				Контрольная группа (n = 33)	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)			
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Миома матки	18	54,6	17	48,6	–	–
Хронический сальпингоофорит	18	54,6	12	34,3	–	–
Опухолевидные образования яичников	4	12,1	5	14,3	–	–
Синдром поликистозных яичников	1	3,0	0	0,0	–	–
Фоновые заболевания шейки матки	10	30,3	7	20,0	–	–
Аномалии развития (седловидная матка)	0	0,0	1	2,9	–	–
Эндометриоз	1	3,0	3	8,6	–	–
Пролапс гениталий	0	0,0	1	2,9	–	–
Инфекции, передающиеся половым путем						
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	33,3	6	17,1	–	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	3	9,1	3	8,6	–	–
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	9	27,3	4	11,4	–	–
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	3,0	0	0,0	–	–
<i>Herpes simplex</i>	5	15,2	3	8,6	–	–
<i>Human papillomavirus</i>	4	12,1	3	8,6	–	–
<i>Trichomonas vaginalis</i>	10	30,3	4	11,4	–	–
Микст-инфекция	13	39,4	3	8,6*	–	–

Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в подгруппе; * – достоверность различий между подгруппами при $p < 0,05$

В ходе проведения корреляционного анализа между АМК и гинекологической патологией была выявлена зависимость различной степени выраженности: средняя с ММ ($r = 0,50$), умеренная с хроническим сальпингоофоритом ($r = 0,45$) и слабая с опухолевидными заболеваниями яичников ($r = 0,22$).

У пациенток с АМК чаще выявлялись инфекции, передающиеся половым путем. Так, наиболее часто отмечалось наличие *chlamydia trachomatis*, которая диагностирована среди пациенток I (33,3 %) и II (17,1 %) подгрупп, несколько реже встречалась *trichomonas vaginalis* в 30,3 и 11,4 % наблюдений соответственно, а также *ureaplasma urealyticum* в 27,3 и 11,4 % случаев. Кро-

ме того, зафиксировано большое количество пациенток с вирусной инфекцией, такой как *herpes simplex* в I (15,2 %) и II (8,6 %) подгруппах, а также *human papillomavirus* в 12,1 и 8,6 % соответственно. Но при проведении статистического анализа достоверных различий между подгруппами выявлено не было ($p > 0,05$).

В ходе исследований было отмечено преобладание так называемой микст-инфекции, которая достоверно чаще встречалась у пациенток с АМК на фоне выявленного ХЭ – 39,4 %, во II группе данный показатель составил 8,6 % ($\chi^2 7,337$ ($p < 0,01$), $\phi 0,363$).

Анализ результатов гистологических исследований фрагментов эндометрия, полученных при отдельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала (табл. 9), позволяет выявить статистически значимое различие в частоте обнаружения лимфоцитарной инфильтрации в препаратах эндометрия ($\chi^2 21,371$ ($p < 0,01$), $\phi 0,595$).

Таблица 9

Результаты гистологического исследования эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями проспективной группы

Заключение	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Простая гиперплазия без атипии	11	33,3	12	34,3
Простая гиперплазия с атипией	0	0,0	2	5,7
Полип эндометрия	3	9,1	3	8,6
Лимфоцитарная инфильтрация	17	51,5*	0	0,0

Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе; * – достоверность различий подгрупп при $p < 0,05$

Причем в подгруппе пациенток с АМК без наличия маркеров ХЭ не было выявлено ни одного случая лимфоцитарной инфильтрации гистологического препарата, тогда как в I подгруппе данный признак был зафиксирован в 51,5 % наблюдений ($p < 0,05$).

Резюме

На основании клинико-статистического анализа соматического и акушерско-гинекологического анамнезов женщин с АМК выявлены:

1) факторы, повышающие риск развития АМК:

- экстрагенитальные заболевания: ожирение (RR 2,186), хронический панкреатит (RR 1,852), хронический цистит (RR 1,757), хронический пиелонефрит (RR 1,406);

- гинекологическая патология: хронический сальпингоофорит (RR 2,717), ММ (RR 2,578), эндометриоз (RR 2,272), опухолевидные заболевания яичников (RR 2,189), синдром поликистозных яичников (RR 2,155), ХЭ (RR 2,163), фоновые заболевания шейки матки (RR 2,11);

- инфекции, передающиеся половым путем: *chlamydia trachomatis* (RR 2,558), *trichomonas vaginalis* (RR 2,426), *mycoplasma hominis* (RR 2,194), *ureaplasma urealiticum* (RR 2,194), *neisseria gonorrhoeae* (RR 2,147), *human papillomavirus* (RR 1,867), *herpes simplex* (RR 1,804);

- особенности репродуктивной функции: многократные искусственные аборты (RR 2,652), невынашивание беременности (RR 1,990), однократный искусственный аборт (RR 1,674);

2) корреляционная зависимость АМК с:

- экстрагенитальными заболеваниями: хронический пиелонефрит ($r = 0,28$);

- нарушениями менструальной функции: гиперменорея ($r = 0,43$), альгоменорея ($r = 0,28$);

- гинекологическими заболеваниями: ММ ($r = 0,50$), хронический сальпингоофорит ($r = 0,45$), опухолевидные заболевания яичников ($r = 0,22$).

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка уровней гормонов сыворотки периферической крови – фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и эстрадиола

Изучение уровней гормонов крови: ФСГ, ЛГ и E_2 выполнено на выборке группы проспективного анализа на 2–5 день менструального цикла с целью исключения из исследования пациенток с АМК, вызванными нарушениями продукции ФСГ, ЛГ и E_2 .

Проведенный ИФА СПК позволил получить сведения об уровнях вышеуказанных гормонов у пациенток с АМК и практически здоровых женщин. Установлено, что значения ФСГ, ЛГ, отношение ЛГ/ФСГ и E_2 в СПК основной группы и группы контроля достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$) (табл. 10).

Таблица 10

Показатели гормонов в сыворотке периферической крови у пациенток проспективной группы

Показатели	Основная группа, (n = 68)		Контрольная группа, (n = 33)	
	М	σ	М	Σ
ФСГ (МЕ/л)	4,6	1,86	3,7	1,11
ЛГ (МЕ/л)	7,4	2,95	6,1	1,88
ЛГ/ФСГ	1,6	0,14	1,6	0,13
E_2 (пмоль/л)	234,6	236,56	171,8	144,88

*Примечание: n – число пациенток в группе; М – выборочная средняя величина; σ – выборочное стандартное отклонение; * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

Уровень ФСГ в СПК у пациенток с АМК колебался в пределах от 1,18 до 7,75 МЕ/л, а в группе контроля – от 2,11 до 6,84 МЕ/л ($p > 0,05$) (рис. 6).

При выполнении оценки содержания ЛГ в СПК проспективной группы также не было выявлено достоверно значимого отличия ($p > 0,05$). Содержание ЛГ в основной группе варьировало от 1,79 до 13,03 МЕ/л, а у здоровых женщин – от 3,48 до 11,68 МЕ/л (рис. 7).

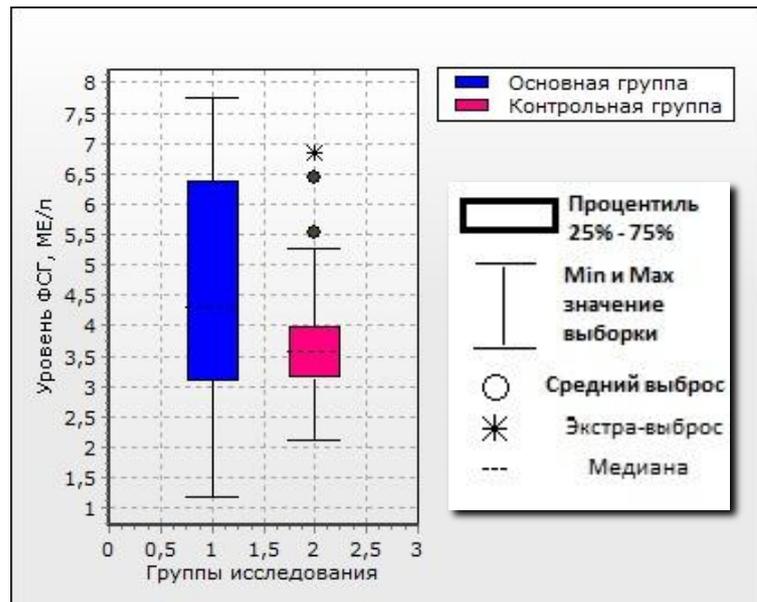


Рис. 6. Межгрупповые различия уровня ФСГ в сыворотке периферической крови

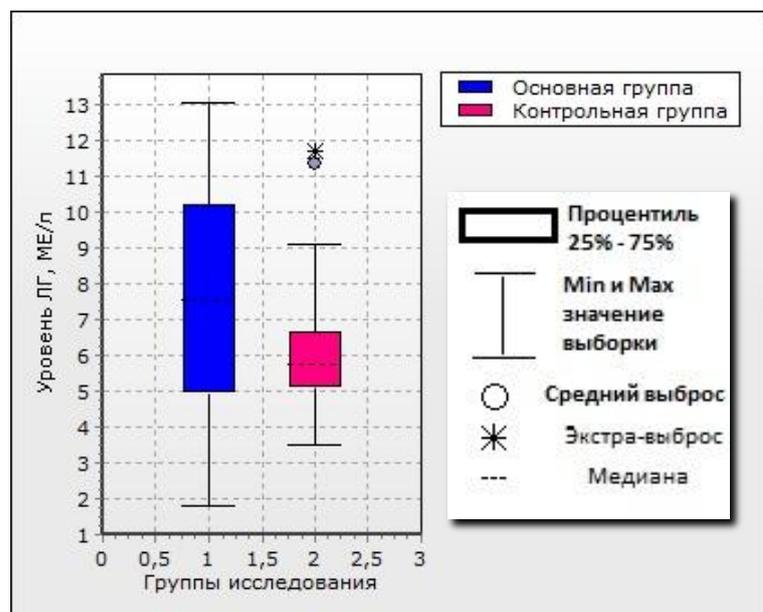


Рис. 7. Межгрупповые различия уровня ЛГ в сыворотке периферической крови

Кроме содержания ФСГ и ЛГ в СПК, для исключения АМК, вызванных гормональными причинами, у обследуемых пациенток важно определить соотношение ЛГ/ФСГ, которое в норме в период от 2 лет после наступления менархе и до менопаузы должно соответствовать от 1,5 до 2. Так, соотношение

ЛГ/ФСГ в группе больных с АМК колебалось от 1,5 до 2,0, а у женщин с физиологическим менструальным циклом – от 1,5 до 1,97 ($p > 0,05$) (рис. 8).

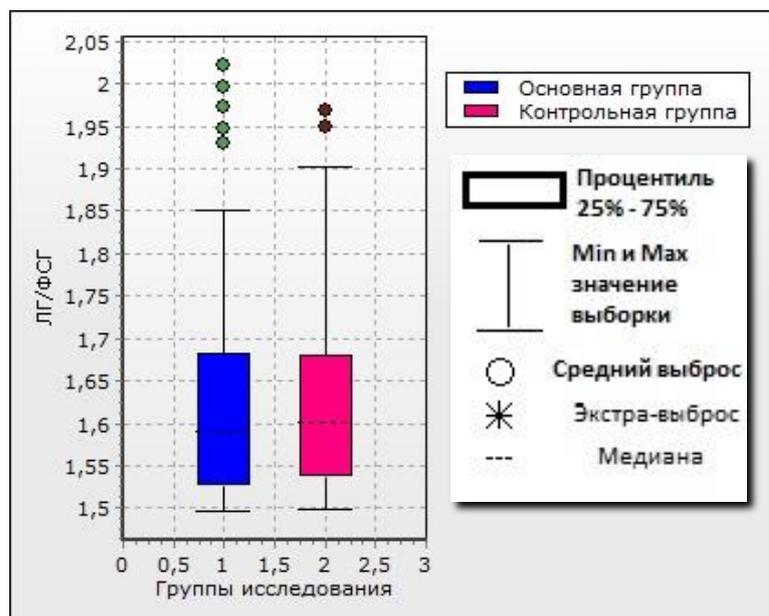


Рис. 8. Межгрупповые различия соотношения ЛГ/ФСГ в сыворотке периферической крови

Также у всех обследуемых женщин был исследован уровень E_2 , который в основной группе варьировал от 70 до 1 250 пмоль/л, а в контрольной группе этот показатель находился в диапазоне от 80 до 950 пмоль/л ($p > 0,05$) (рис. 9).

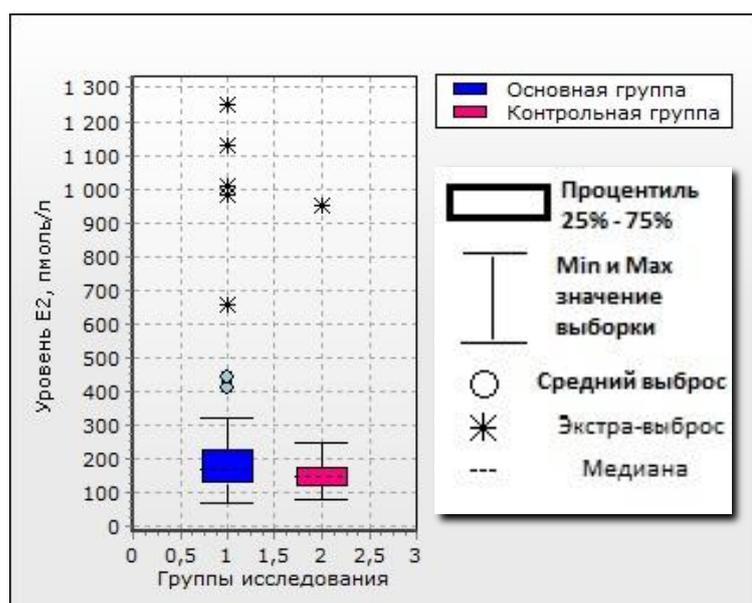


Рис. 9. Межгрупповые различия уровней E_2 в сыворотке периферической крови

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у всех женщин проспективной группы уровень исследуемых гормонов (ЛГ, ФСГ, соотношение ЛГ/ФСГ и E_2) находился в пределах физиологических значений. Это обстоятельство позволило исключить у данных пациенток гормональный дисбаланс, следствием которого могли быть АМК. Кроме того, становится необходимым дальнейший поиск органической патологии репродуктивной системы, являющейся возможной причиной развития кровотечений.

3.2. Особенности структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом клиновидной дегидратации

Анализ различных БЖ человека дает информацию о состоянии организма, причем каждая БЖ содержит уникальные данные, а их совместное рассмотрение позволяет получить более широкую информацию о состоянии организма [42].

БЖ играет роль функционального системообразующего фактора, связывающего все его пространственно-временные структуры. В связи с тем, что БЖ не имеют устойчивых связей в своей структуре, появление во внутренней среде организма новой химической субстанции находит отражение в фации БЖ в виде фиксированных контракционных аутоволен. Фация (от лат. *facies* – наружность, форма), сухая структурированная пленка капли БЖ, полученная с помощью метода клиновидной дегидратации. Этот метод является способом дегидратации БЖ, размещенной на плоскости. При этом образуется капля, имеющая на поперечном срезе форму клина, что создает условия для неравномерной скорости дегидратации в радиальном направлении. Это вызывает осмофоретическое перемещение растворенных веществ в объеме дегидратируемой капли в соответствии с их физико-химическими параметрами и формирование четких, строго индивидуализированных структур, соответствующих состоянию организма, из которого была получена БЖ [104, 108].

Изучение процессов, происходящих при кристаллизации БЖ, позволяет понять на макроуровне особенности молекулярных взаимодействий, что решает две важные задачи: раннюю диагностику заболеваний и управляемый синтез наноструктур с заданными свойствами [43].

К настоящему времени выделено четыре типа системной организации СПК: радиальный, частично радиальный, иррадиальный и циркулярный [104, 108].

Морфологически нормальная фация имеет определенную структуру: радиальные трещины – линейные структуры, которые формируются в процессе дегидратации за счет свертывания молекул белка и имеют направленность от периферии к центру; отдельности – участки фации, со всех сторон ограниченные трещинами; конкреции – округлые, более светлые на общем фоне образования, расположенные в центральной зоне отдельностей (рис. 10, 12). Частично-радиальный тип характеризуется незначительным изменением симметрии рисунка фации (рис. 11).

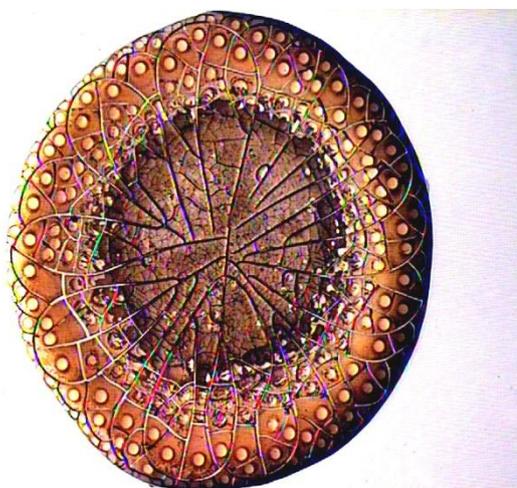


Рис. 10. Фация сыворотки периферической крови здоровой женщины: радиальный тип, х 10

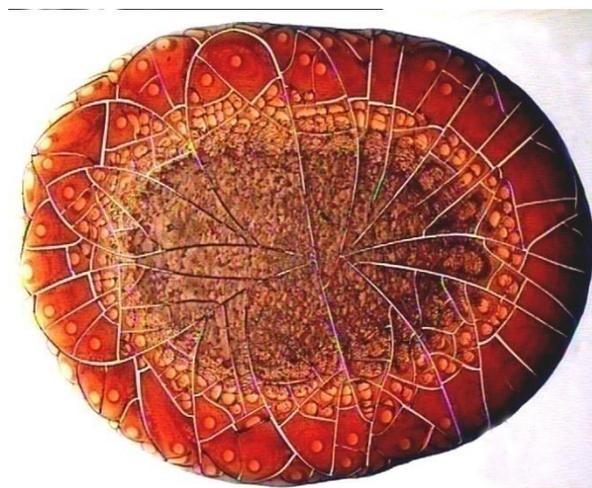


Рис. 11. Фация сыворотки периферической крови здоровой женщины: частично-радиальный тип, х 10

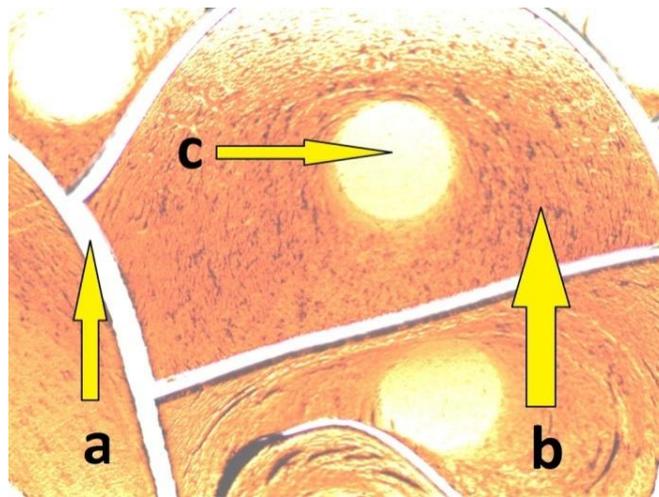


Рис. 12. Фрагмент фации сыворотки периферической крови здоровой женщины: радиальный тип, а – трещина, б – отдельность, с – конкреция, х 10

Иррадиальный и циркулярный типы фаций – это патологически измененное структурирование фаций, которое характеризуется нарушением распределения трещин от периферической зоны к центру и проявляется в виде расположений трещин хаотично и параллельно краю (рис. 13, 14).

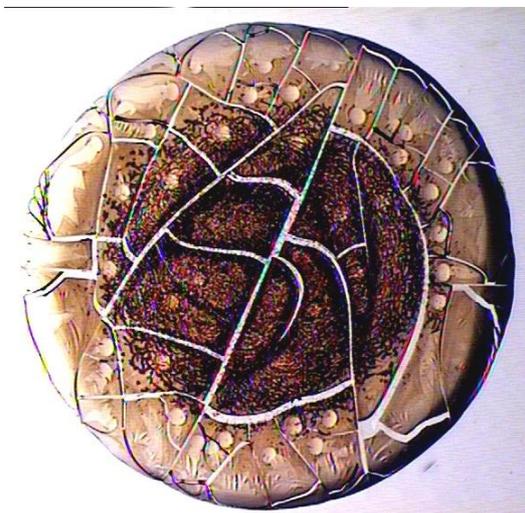


Рис. 13. Фация сыворотки периферической крови пациентки с АМК: иррадиальный тип, х 10

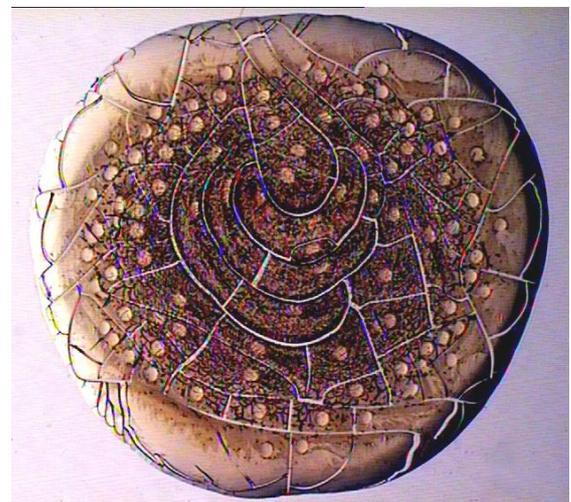


Рис. 14. Фация сыворотки периферической крови пациентки с АМК: циркулярный тип, х 10

В ходе многочисленных работ были выделены подсистемные патологические структуры [104, 108]:

- маркеры интоксикационного процесса (токсические бляшки, складки белковой зоны, тупиковые трещины);
- маркеры острых и хронических воспалительных процессов (языковые структуры);
- маркеры процессов склерозирования (листовидные структуры);
- маркеры гипоксических и ишемических процессов в тканях (жгутобразные образования, циркулярный тип фации);
- маркеры ангиоспазма и нарушения микроциркуляции (гребешковые структуры, «трещины серебра»);
- маркеры некробиоза (серповидные элементы);
- маркеры напряженности адаптационных механизмов гомеостаза (трещины «закрутки»);
- маркеры застойных явлений в организме (трехлучевые трещины);
- маркеры, свидетельствующие о глубоких метаболических нарушениях в организме (двойная фация, иррадиальная фация, дихотомии).

Проведен анализ структурообразующих элементов СПК и МВ, выявляемых методом клиновидной дегидратации у пациенток проспективной группы.

Как указывалось ранее, при исследовании СПК показателем нормы принято считать радиальный тип фации. В качестве варианта нормы рассматривается частично-радиальный тип фации, имеющий высокую степень упорядоченности основных структурных элементов: секторов, конкреций и отдельностей.

Морфологические типы фаций распределились таким образом, что радиальный тип (рис. 15, 16) преобладал в контрольной группе и на 25,3 % превышал уровень этого типа фации при АМК (χ^2 4,806 ($p < 0,05$); ϕ 0,239). Частично-

радиальный тип фаций (рис. 17, 18) также чаще регистрировался в контрольной группе, но достоверно значимого отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

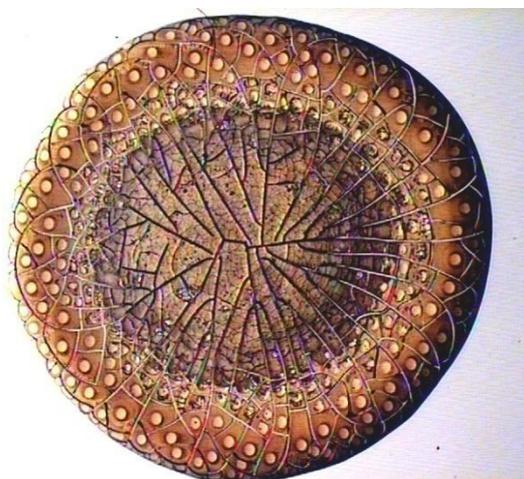


Рис. 15. Фация сыворотки периферической крови здоровой женщины: радиальный тип, x 10

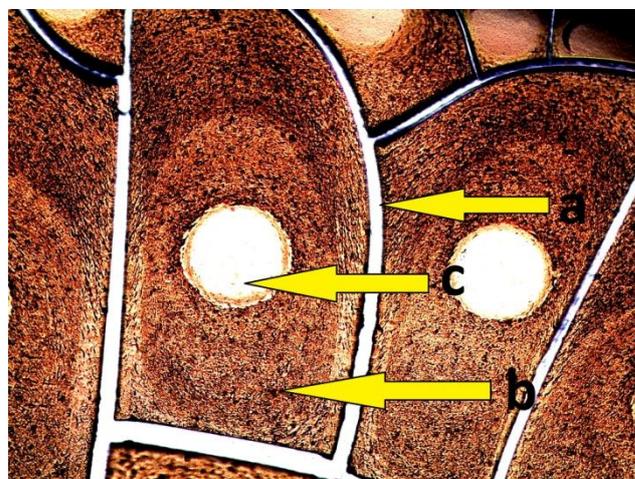


Рис. 16. Фрагмент фации сыворотки периферической крови здоровой женщины: радиальный тип, а – трещина, б – отдельность, с – конкреция, x 40

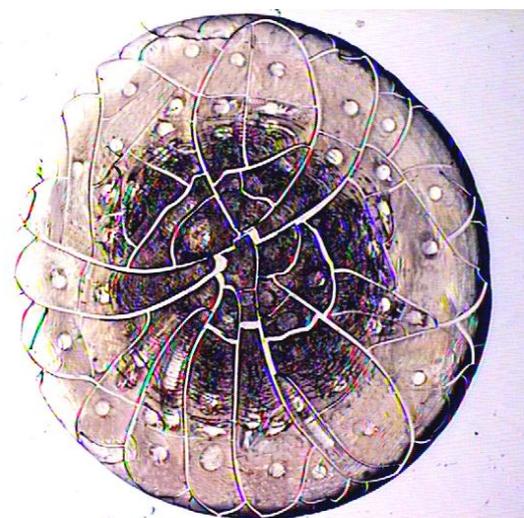


Рис. 17. Фация сыворотки периферической крови здоровой женщины: частично-радиальный тип, x 10

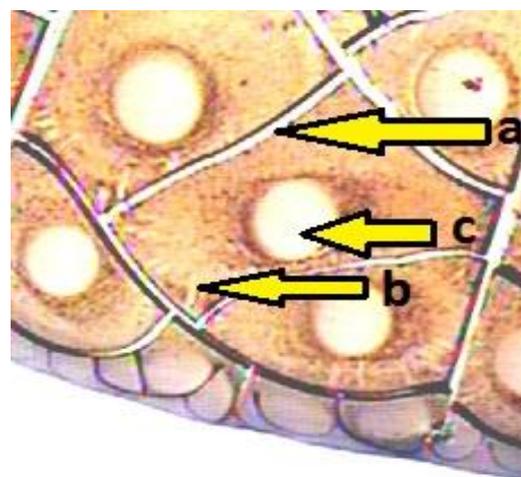


Рис. 18. Фрагмент фации сыворотки периферической крови здоровой женщины: частично-радиальный тип, а – трещина, б – отдельность, с – конкреция, x 40

Полученные результаты позволили определить характерные типы фаций СПК пациенток с АМК: радиальный, частично-радиальный, иррадиальный (табл. 11).

**Типы фаций сыворотки периферической крови
пациенток проспективной группы**

Исследуемые группы	Радиальный тип		Частично-радиальный тип		Циркулярный тип		Иррадиальный тип	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Основная группа (n = 68)	24	35,3*	19	27,9	5	7,4	20	29,4*
Контрольная группа (n = 33)	20	60,6	11	33,3	2	6,1	0	0,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

Как показали исследования фаций СПК пациенток с АМК, патологический иррадиальный тип структуропостроения составил 29,4 %, тогда как в группе контроля не было выявлено ни одной фации с иррадиальным типом построения ($\chi^2 10,321$ ($p < 0,01$); $\phi 0,346$) (рис. 19).

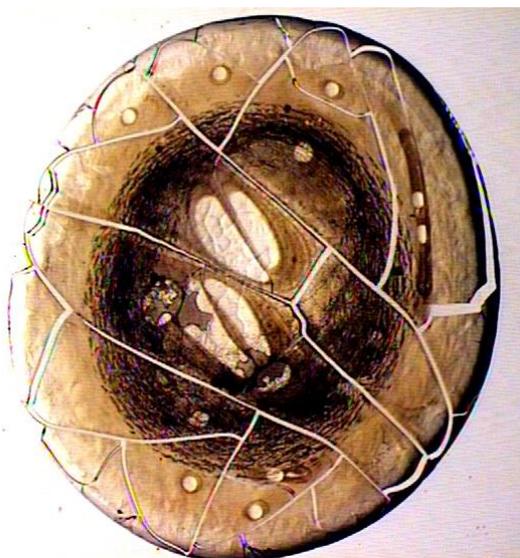


Рис. 19. Фация сыворотки периферической крови пациентки с АМК: иррадиальный тип, х 10



Рис. 20. Фация сыворотки периферической крови пациентки с АМК: двойная фация, х 10

Тип и уровень построений фаций в СПК свидетельствуют о выраженности компенсаторно-адаптационных возможностей и сбалансированности метаболических реакций, протекающих в организме [105]. Есть мнение, что

при нарушении состояния молекул альбумина нарушается гидратная оболочка, за счет чего повышается способность молекулы к агрегации, а это, в свою очередь, приводит к отклонению структуры трещин от радиального типа к иррадиальному [43].

При оценке построения фаций СПК проспективной группы было отмечено наличие двойных фаций (рис. 20). Хотя и достоверно значимого отличия в основной и контрольной группах выявлено не было ($p > 0,05$), в СПК пациенток с АМК они встречались чаще – 10,3 % по сравнению с 3,0 % у здоровых женщин. Такая картина свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях, при которых патологически измененные молекулы СПК ведут себя независимо и строят в фации самостоятельные структуры параллельно с физиологическими молекулярными структурами [104].

Исследование фаций сыворотки крови группы пациенток с АМК показало наличие в них стойких патологических структур (табл. 12)

Таблица 12

Патологические структуры фаций сыворотки периферической крови пациенток проспективной группы

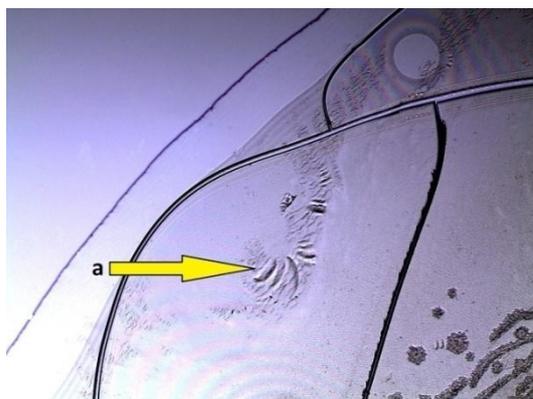
Морфологический элемент	Основная группа (n = 68)		Контрольная группа (n = 33)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Токсические бляшки	35	51,5*	3	9,1
Структуры типа «морщин»	11	16,2	2	6,1
Языковые структуры	36	52,9*	4	12,1
Серповидные структуры	23	33,8*	2	6,1
«Трещины серебра»	33	48,5*	8	24,2
Гребешковые структуры	19	27,9	5	15,2
Структуры типа «жгута»	34	50,0*	2	6,1
Трехлучевые трещины	16	23,5	6	18,2
Структуры листа	5	7,4	1	3,0
Трещины-закрутки	17	25,0	6	18,2
Трещины со слепым концом	4	5,9	1	3,0
Дихотомии	13	19,1	3	9,1

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

При оценке распространенности аномальных структур в СПК у пациенток с АМК по сравнению с контрольной группой было выявлено достоверно значимое различие в отношении маркеров воспалительного процесса и инток-

сикации [104]. Так, токсические бляшки, указывающие на повышенное содержание в организме токсических веществ, при АМК наблюдались в 51,5 % наблюдений, а в группе контроля – в 9,1 % ($\chi^2 23,769$ ($p < 0,01$); $\phi 0,507$) (рис. 21).

В 52,9 % случаев в СПК больных с АМК определялись языковые структуры ($\chi^2 13,818$ ($p < 0,01$); $\phi 0,391$), причем в 44,1 % в виде единичных языков (рис. 22), а в 8,8 % – распространенных (рис. 23). В группе контроля единичные языки наблюдались у 12,1 % женщин, а распространенные не регистрировались.



**Рис. 21. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК:
а – токсическая бляшка, х 40**

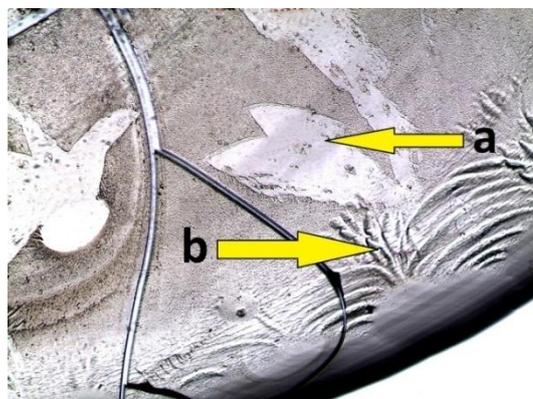


Рис. 22. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК: а – единичные языковые структуры, б – структуры типа «морщин», х 40



Рис. 23. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК: а – распространенные языковые структуры, х 40

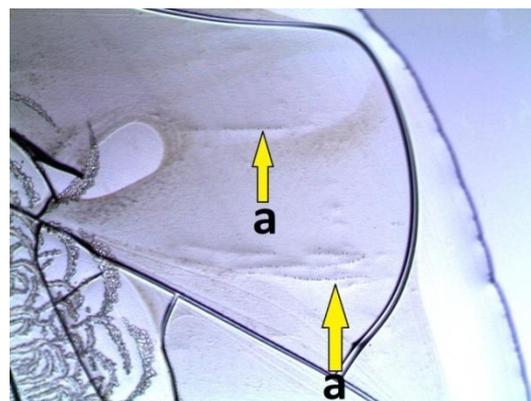


Рис. 24. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК: а – серповидные структуры, х 40

Маркерами повышенного катаболизма в организме выступают также и серповидные образования фаций СПК, которые определялись во всех исследуемых группах. Наибольший показатель выявления серповидных образований зарегистрирован в группе пациенток с АМК – 33,8 %, в группе контроля он составил 6,1 % (χ^2 7,764 ($p < 0,01$); ϕ 0,302) (рис. 24).

Кроме того, маркеры ангиоспазма и нарушений микроциркуляции, «трещины серебра», преобладали в исследуемой группе по сравнению с группой контроля и выявлялись у 48,5 и 24,2 % пациенток соответственно (χ^2 4,474 ($p < 0,05$); ϕ 0,232) (рис. 25).

Жгутовые структуры как показатели гипоксии определялись в фациях СПК пациенток с АМК в 50 % наблюдений, этот показатель на 43,9 % превышал наличие подобных образований в группе контроля (χ^2 16,833 ($p < 0,01$); ϕ 0,430) (рис. 26).

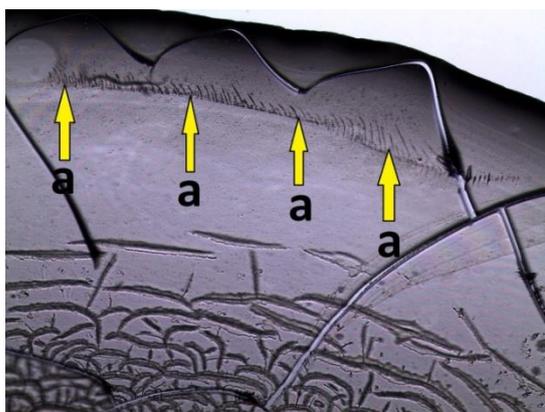


Рис. 25. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК: а – «трещины серебра», х 40

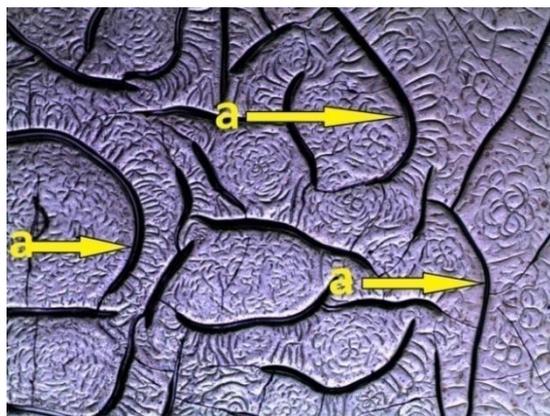


Рис. 26. Фрагмент фации сыворотки периферической крови пациентки с АМК: а – жгуты, х 40

Корреляционный анализ полученных результатов выявил взаимосвязь между структурными элементами фаций СПК, экстрагенитальной и генитальной патологиями. Так, при хроническом цистите установлена связь с трещинами со слепым концом ($r = 0,32$), при хроническом пиелонефрите – с языковыми структурами ($r = 0,35$). Остеохондроз шейного отдела позвоночника чаще сочетался со жгутами ($r = 0,38$), трещинами-закрутками

($r = 0,35$) и дихотомиями ($r = 0,22$). У пациенток с заболеваниями щитовидной железы регистрировалась взаимосвязь с дихотомиями ($r = 0,36$) и «трещинами серебра» ($r = 0,31$).

При проведении корреляционного анализа полученных данных наблюдалась зависимость между наличием патологических структур в фациях СПК и имевшимися гинекологическими заболеваниями у пациенток с АМК.

Так, у пациенток с АМК установлена корреляционная связь с жгутовыми образованиями ($r = 0,40$), токсическими бляшками ($r = 0,39$), языковыми структурами ($r = 0,37$), иррадиальным типом фации ($r = 0,35$) и трехлучевыми трещинами ($r = 0,32$).

У больных ММ имела место умеренная корреляционная связь с наличием иррадиального типа структуропостроения фаций ($r = 0,36$), жгутовыми структурами ($r = 0,33$) и языковыми образованиями ($r = 0,30$).

Исходя из результатов, можно говорить о том, что фации СПК несут в себе информацию об организме в целом. Использовать ее для диагностики гинекологических заболеваний затруднительно ввиду влияния на структуропостроение фаций не только генитальной, но и имеющейся экстрагенитальной патологии.

В последние годы особое внимание исследователи уделяют изучению БЖ, отекающих непосредственно из пораженного органа – матки [18, 19, 20, 21, 54, 109, 110, 111]. Исследование БЖ, секретлируемых патологически измененным органом, позволяет получить информацию локального уровня, сводя к минимуму риск получения ложных результатов из-за влияния экстрагенитальной патологии. В связи с этим для дальнейшего поиска и разработки уточняющих методов диагностики причин развития АМК у пациенток РВ обоснованным является исследование МВ.

Проведенные исследования МВ пациенток с АМК и здоровых женщин показали, что в контрольной группе фации в 30,3 % наблюдений были представлены радиальным типом, а в 69,7 % – частично-радиальным, рассматриваемым как вариант нормы. У пациенток с АМК, кроме двух вышеуказанных

типов, регистрировалось и иррадиальное построение в 14,7 % наблюдений ($\chi^2 3,864$ ($p < 0,05$); $\phi 0,231$).

Обращает на себя внимание и достоверно значимое преобладание фаций с частично-радиальным типом построения в фациях здоровых женщин по сравнению с пациентками, поступившими с АМК ($\chi^2 5,471$ ($p < 0,05$); $\phi 0,254$) (рис. 27, 28, 29) (табл. 13).

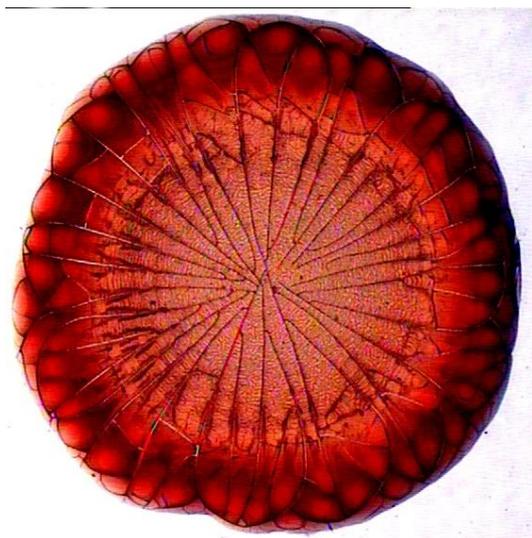


Рис. 27. Фация менструальных выделений пациентки с АМК: радиальный тип, х 10

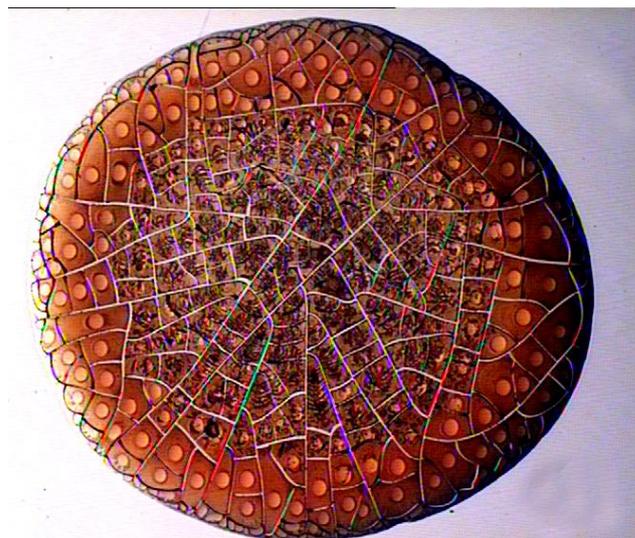


Рис. 28. Фация менструальных выделений здоровой женщины: частично-радиальный тип, х 10



Рис. 29. Фация менструальных выделений пациентки с АМК: иррадиальный тип, х 10

**Типы фаций менструальных выделений
пациенток проспективной группы**

Исследуемые группы	Радиальный тип		Частично-радиальный тип		Циркулярный тип		Иррадиальный тип	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Основная группа (n = 68)	29	42,6	29*	42,6	0	0,0	10*	14,7
Контрольная группа (n = 33)	10	30,3	23	69,7	0	0,0	0	0,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс. ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

Патологические структуры встречались преимущественно в МВ пациенток с АМК (табл. 14). Это подтверждает диагностическую ценность исследования МВ, отражающих локальный гомеостаз гениталий в отличие от СПК, в которой могут быть зафиксированы структуры, связанные с наличием экстрагенитальной патологии.

Таблица 14

**Патологические структуры фаций менструальных выделений
пациенток проспективной группы**

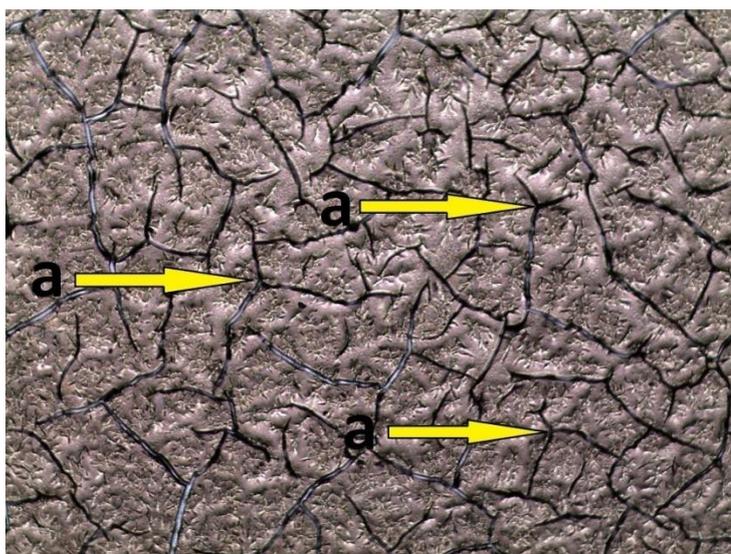
Морфологический элемент	Основная группа (n = 68)		Контрольная группа (n = 33)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Токсические бляшки	11	16,2*	0	0,0
Структуры типа «морщин»	2	2,9	1	3,0
Языковые структуры	33	48,5*	0	0,0
Серповидные структуры	8	11,8	0	0,0
«Трещины серебра»	13	19,1*	0	0,0
Гребешковые структуры	10	14,7*	0	0,0
Структуры типа «жгута»	19	27,9*	0	0,0
Трехлучевые трещины	41	60,3*	33	100,0
Структуры листа	2	2,9	0	0,0
Трещины-закрутки	30	44,1*	2	6,1
Трещины со слепым концом	7	10,3	3	9,1
Дихотомии	30	44,1*	1	3,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

Известно, что МВ (из-за наличия в их составе эндометриального секрета, имеющего щелочную рН) слабо подвергаются процессам свертывания. Примечательно, что в 100 % случаев в фациях супернатанта МВ контрольной

группы в связи с накоплением и пребыванием их в полости матки были обнаружены трехлучевые трещины.

У больных с АМК данный элемент встречался реже – в 60,3 % наблюдений (χ^2 15,914 ($p < 0,01$); ϕ 0,421) (рис. 30). Это связано с тем, что при обильном кровотоке исключается фактор длительного пребывания патологической БЖ в полости матки.



**Рис. 30. Фрагмент фации менструальных выделений здоровых женщин:
а – трехлучевые трещины, х 40**

В фациях МВ больных с АМК по сравнению с контрольной группой достоверно чаще были выявляли маркеры интоксикации – токсические бляшки (χ^2 4,436 ($p < 0,05$); ϕ 0,244) (рис. 31); маркеры ангиоспазма и нарушения микроциркуляции – гребешковые структуры (χ^2 3,864 ($p < 0,05$); ϕ 0,231) (рис. 32), «трещины серебра» (χ^2 5,636 ($p < 0,05$); ϕ 0,268) (рис. 32, 33); маркеры напряженности адаптационных механизмов гомеостаза – трещины-закрутки (χ^2 13,160 ($p < 0,01$); ϕ 0,384) (рис. 34); маркеры гипоксических и ишемических процессов в тканях – жгутовые образования (χ^2 9,601 ($p < 0,01$); ϕ 0,335) (рис. 35); маркеры, свидетельствующие о глубоких метаболических нарушениях в организме, – дихотомии (χ^2 15,753 ($p < 0,01$); ϕ 0,418) (рис. 36).

Большое внимание обращают на себя маркеры воспаления, языковые структуры различной степени выраженности ($\chi^2 21,632$ ($p < 0,01$); $\phi 0,485$), от единичных языков (рис. 37) до распространенных (рис. 38), свидетельствующие о выраженном воспалительном процессе.

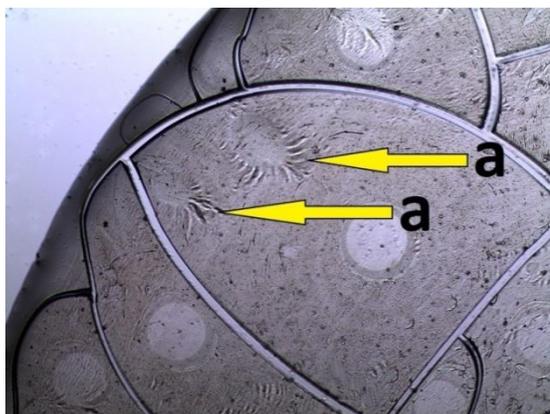


Рис. 31. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК: а – токсические бляшки, х 40

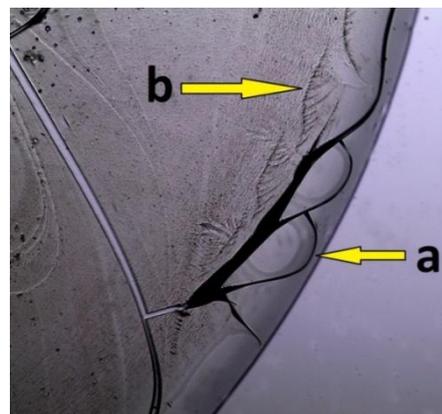


Рис. 32. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК: а – гребешковые структуры, б – «трещины серебра», х 40

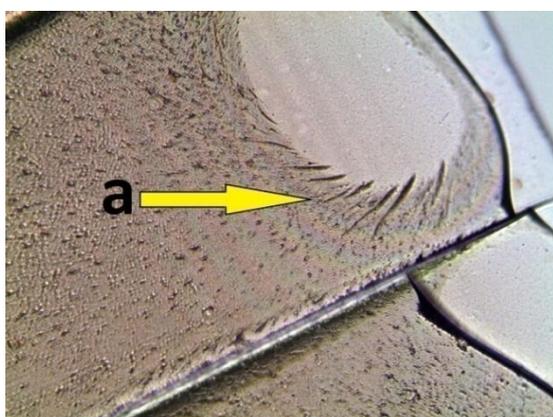
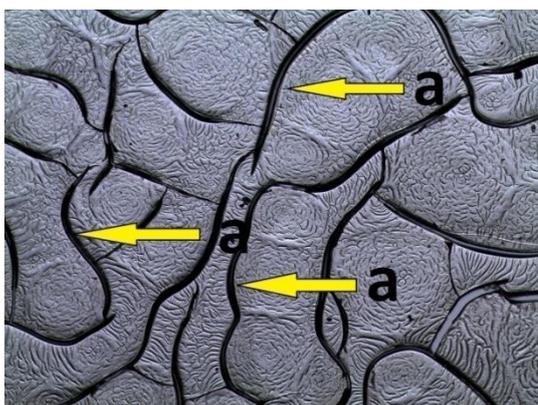


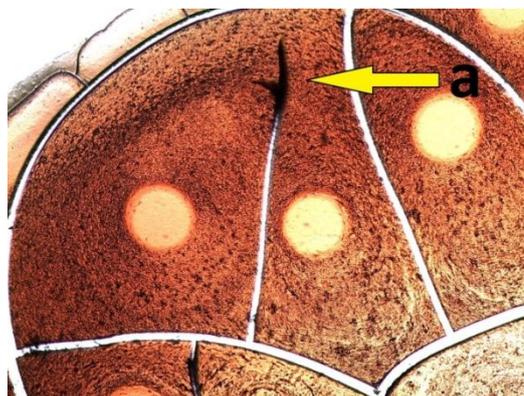
Рис. 33. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК: а – «трещины серебра», х 40



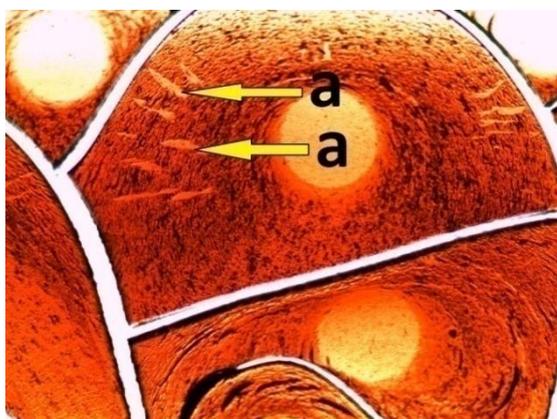
Рис. 34. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК: а – трещины-закрутки, х 40



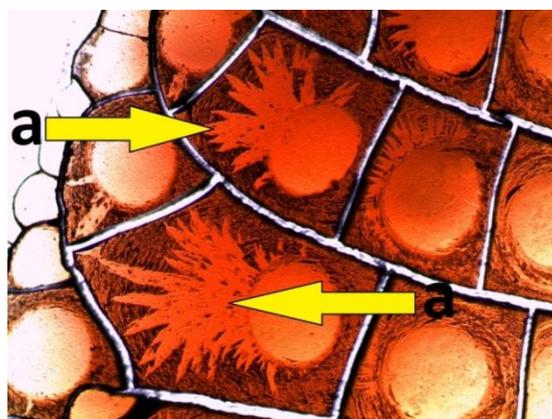
**Рис. 35. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – жгутовые структуры, х 40**



**Рис. 36. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – дихотомии, х 40**



**Рис. 37. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – единичные языковые структуры, х 40**



**Рис. 38. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – распространенные языковые структуры, х 40**

Структуры типа «морщин» (рис. 39), серповидные структуры (рис. 40), структуры листа (рис. 41) и трещины со слепым концом (рис. 42) также наблюдались чаще в фациях МВ пациенток с АМК, но достоверно значимого отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

При проведении корреляционного анализа полученных данных наблюдалась зависимость между наличием патологических структур в фациях супернатанта МВ и имеющимися гинекологическими заболеваниями. Так, при АМК имела место корреляционная связь с языковыми элементами ($r = 0,44$),

дихотомиями ($r = 0,39$), серповидными образованиями ($r = 0,38$), гребешковыми структурами ($r = 0,30$) и жгутовыми блоками ($r = 0,37$). При наличии ХЭ отмечалась умеренная корреляционная связь с токсическими бляшками ($r = 0,36$), языковыми структурами ($r = 0,31$) и трещинами со слепым концом ($r = 0,30$). При хроническом сальпингоофорите также наблюдалась умеренная корреляционная зависимость между токсическими бляшками в МВ ($r = 0,44$).

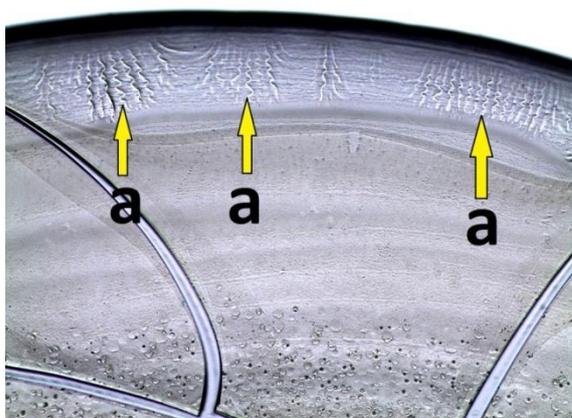


Рис. 39. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – структуры типа «морщин», х 40

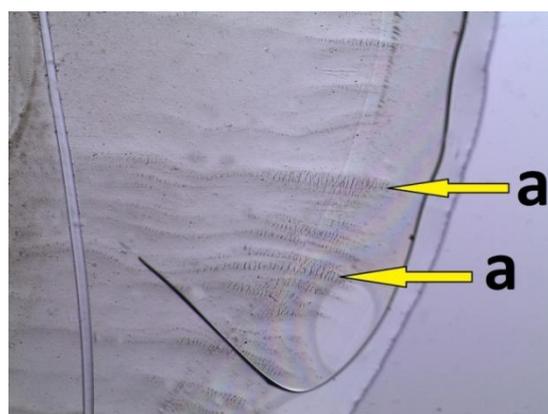


Рис. 40. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – серповидные структуры, х 40

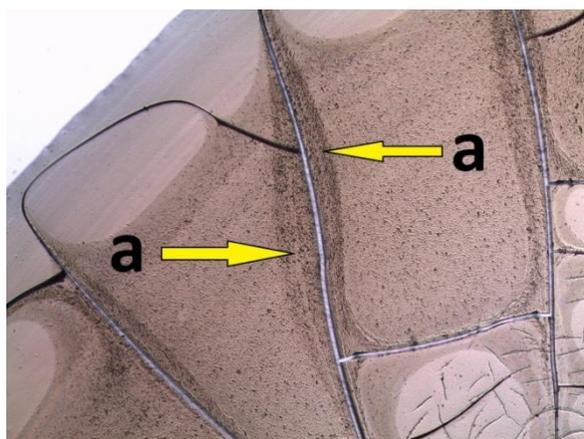


Рис. 41. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – структуры листа, х 40

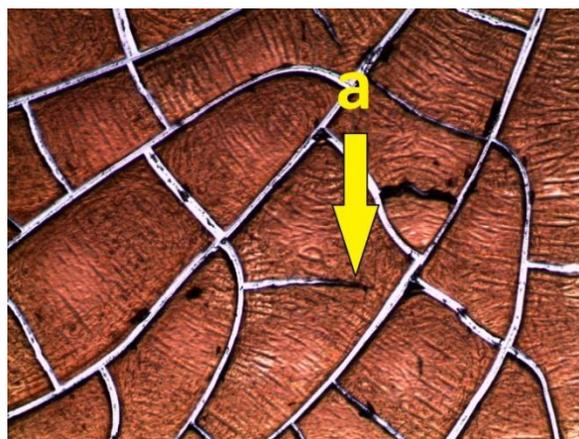


Рис. 42. Фрагмент фации менструальных выделений пациентки с АМК:
а – трещина со слепым концом, х 40

У больных ММ выявлена корреляционная связь с маркерами ангиоспазма – гребешковыми структурами ($r = 0,31$), маркерами гипоксических состояний и ишемии – жгутами ($r = 0,37$). А у больных аденомиозом наблюдалась взаимосвязь между токсическими бляшками ($r = 0,29$) и структурами листа ($r = 0,33$).

При изучении фаций СПК пациенток проспективной группы отчетливо определялись нарушения, характеризующиеся утратой радиального стропостроения, беспорядочным расположением трещин и наличием аномальных элементов, среди которых наиболее часто наблюдались маркеры воспаления, интоксикации, гипоксии тканей, застойных явлений и повышенного катаболизма.

Вышеизложенные результаты свидетельствуют о том, что структурная организация СПК содержит интегрированную информацию о состоянии организма в целом. Однако среди широкого многообразия выявленных морфологических маркеров патологических состояний, в том числе и при экстрагенитальной патологии, возникают затруднения в дифференцировке элементов, характерных для формирующейся той или иной патологии матки, приводящей к развитию АМК.

Исследование МВ с помощью технологии «Литос-система» имеет большую диагностическую ценность. Данный метод позволяет не только выявить ведущие причины АМК, но и провести дифференциальную диагностику маркеров патологических состояний экстрагенитальной и генитальной патологии.

В фациях МВ больных с АМК чаще регистрировались маркеры интоксикации, ангиоспазма и нарушения микроциркуляции, маркеры напряженности адаптационных механизмов гомеостаза, маркеры гипоксических и ишемических процессов в тканях, маркеры, свидетельствующие о глубоких метаболических нарушениях в организме – дихотомии. Особое внимание следует уделить выявлению в 48,5 % случаев маркеров воспаления – языковых структур, их корреляционную зависимость с АМК, ХЭ и сальпингоофоритом. Исходя из полученных сведений, воспалительные процессы органов малого таза

можно рассматривать как один из основных этиопатогенетических звеньев развития АМК, а это требует дальнейших поисков диагностических маркеров.

По результатам осуществленной работы был предложен способ диагностики причин АМК, отличающийся тем, что проводят исследование МВ, которые наносят на обезжиренное предметное стекло в количестве 0,01–0,02 мл в форме капли, высушивают при температуре 18–30 °С в течение 18–24 ч и при выявлении жгутовых структур говорят о ММ как причине АМК, а при наличии языковых структур причиной АМК считают воспалительный процесс (Пат. 2554824 МПК G01N33/48, заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. – № 2013153542/15; заявл. 03.12.2013; опубл. 27.06.2015. Бюл. № 16).

3.3. Особенности структурного анализа биологических жидкостей пациенток проспективной группы при исследовании методом краевой дегидратации

Краевая дегидратация – это метод для изучения организации подсистемных структур БЖ с помощью аналитической ячейки. В ходе испарения методом закрытой капли за счет взаимной аутоволновой тропности идентичных молекул происходит перестройка жидких кристаллов в твердые структуры [104, 105, 108].

В ходе микроскопирования полученных препаратов можно выделить следующие текстуры:

- физиологические: папоротникообразные и переходные (между папоротникообразными и пластинчатыми текстурами);
- патологические: пластинчатые (маркер деструкции), паутинчатые (маркер гипоксии) и параллельные (маркер гиперплазии и пролиферации).

Проведенный анализ полученных при изучении оптических ячеек СПК данных указывал на наличие всех видов текстур в обеих группах (табл. 15) (рис. 43). Достоверно чаще, чем у больных с АМК, в контрольной группе

фиксируются переходные текстуры ($\chi^2 4,353$ ($p < 0,05$); $\phi 0,229$) (рис. 45). Другая физиологическая текстура – папоротникообразная, в обеих группах она встречалась примерно в одном и том же проценте случаев ($p > 0,05$) (рис. 44).

Патологические текстуры – пластинчатые (рис. 46), волокнистые (рис. 47), параллельные (рис. 48), чаще отмечались в оптических ячейках сыворотки периферической крови пациенток с АМК, чем в группе контроля, хотя достоверно значимого отличия зафиксировано не было ($p > 0,05$) (табл. 15) (рис. 43).

Таблица 15

Текстуры оптических ячеек сыворотки периферической крови

Текстуры	Основная группа (n = 68)		Контрольная группа (n = 33)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Папоротникообразные	36	52,9	18	54,5
Переходные	35	51,5*	9	27,3
Пластинчатые	13	19,1	1	3,0
Волокнистые	6	8,8	2	6,1
Параллельные	3	4,4	1	3,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

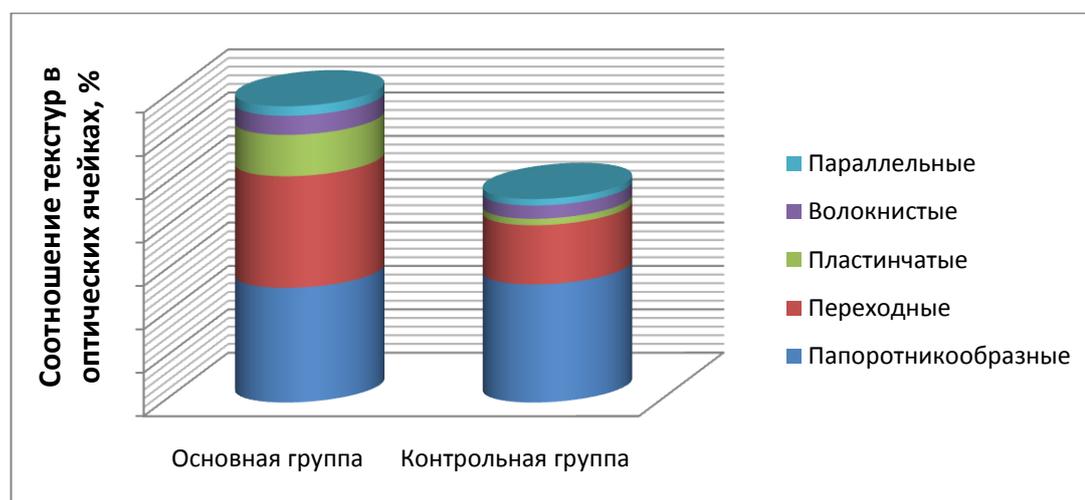
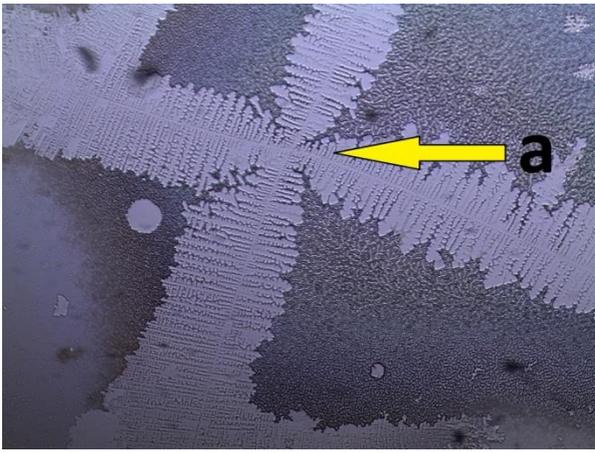
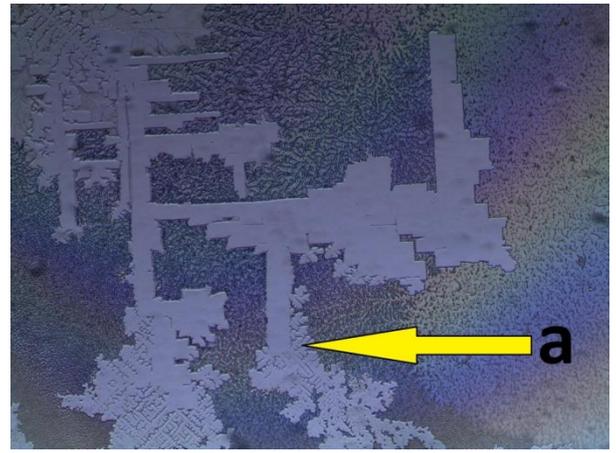


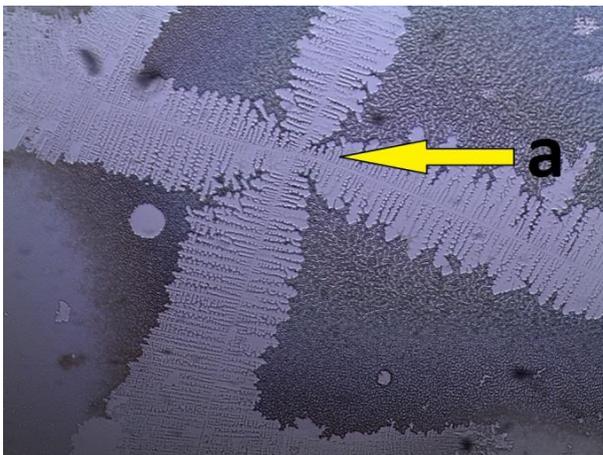
Рис. 43. Соотношение текстур в оптических ячейках сыворотки периферической крови



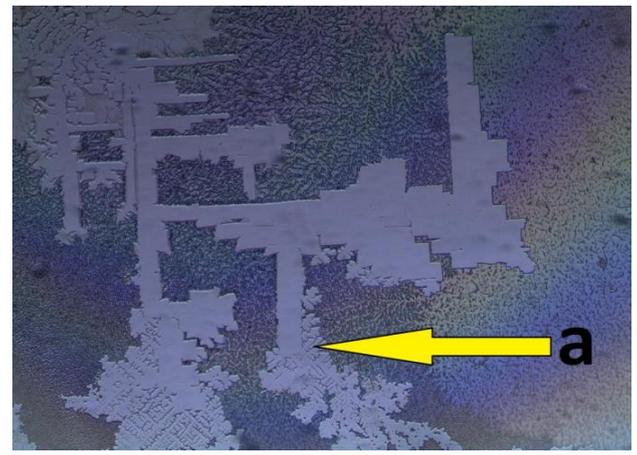
**Рис. 44. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови здоровой женщины:
а – папоротникообразная текстура, х 90**



**Рис. 45. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови здоровой женщины:
а – переходная текстура, х 90**



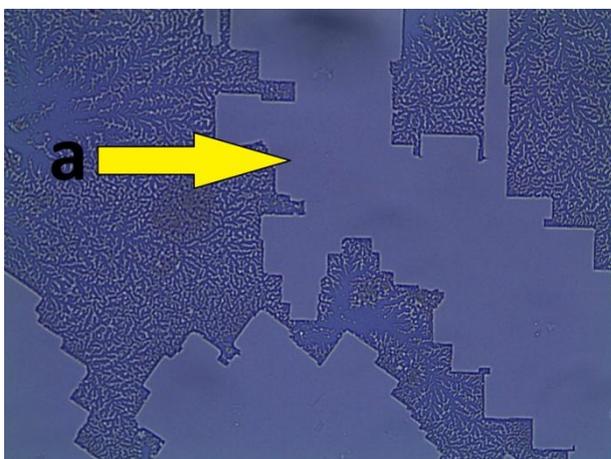
**Рис. 44. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови здоровой женщины:
а – папоротникообразная текстура, х 90**



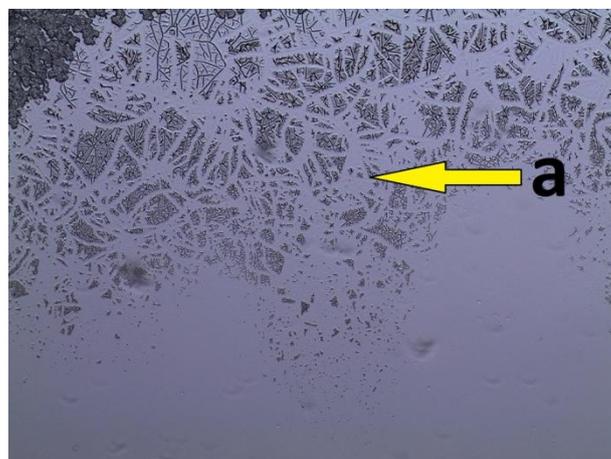
**Рис. 45. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови здоровой женщины:
а – переходная текстура, х 90**

Проведенный корреляционный анализ показал связь между генитальными и экстрагенитальной патологией и выявленными текстурами в оптических ячейках СПК. Так, хронический панкреатит имел слабую корреляцию с волокнистыми текстурами ($r = 0,28$), заболевания щитовидной железы – с параллельными текстурами ($r = 0,29$), хронический пиелонефрит коррелировал с пластинчатыми текстурами ($r = 0,31$). Была зафиксирована взаимосвязь хронического бронхита с маркерами гипоксии – волокнистыми текстурами

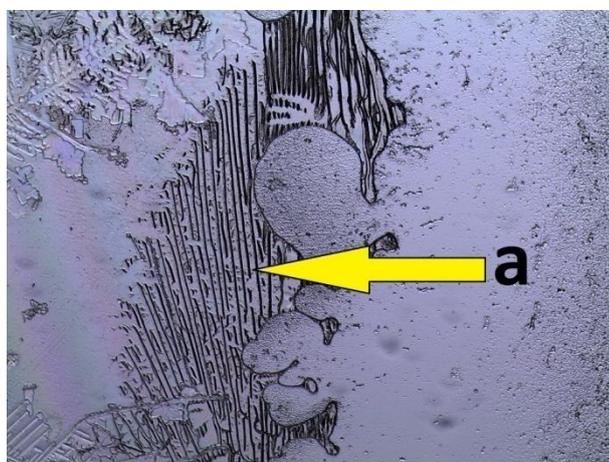
($r = 0,32$) и деструкции – пластинчатые текстуры ($r = 0,26$). Из гинекологических заболеваний только ММ имела корреляцию с текстурами оптических ячеек СПК, так была обнаружена слабая связь с пластинчатыми ($r = 0,21$) и параллельными ($r = 0,25$) текстурами.



**Рис. 46. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови пациентки с АМК:
а – пластинчатая текстура, х 90**



**Рис. 47. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови пациентки с АМК:
а – волокнистая текстура, х 90**



**Рис. 48. Оптическая ячейка сыворотки периферической крови пациентки с АМК:
а – параллельная текстура, х 90**

Таким образом, учитывая влияние на формирование оптических ячеек СПК экстрагенитальной патологии и слабые корреляционные связи с гинекологическими заболеваниями, с целью повышения точности диагностики прослеживается необходимость в исследовании оптических ячеек БЖ, оттекающей непосредственно от пораженного органа – МВ.

При анализе данных, полученных при исследовании МВ, в отличие от СПК оптические ячейки здоровых женщин были представлены только физиологическими текстурами – папоротникообразными (рис. 50) и переходными (рис. 51), ни одного случая патологических текстур выявлено не было (табл. 16) (рис. 49).

Таблица 16

Текстуры оптических ячеек менструальных выделений

Текстуры	Основная группа (n = 68)		Контрольная группа (n = 33)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Папоротникообразные	20	29,4	17	51,5
Переходные	24	35,3	6	18,2
Пластинчатые	10	14,7*	0	0,0
Волокнистые	17	25,0*	0	0,0
Параллельные	11	16,2*	0	0,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в группе, * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$*

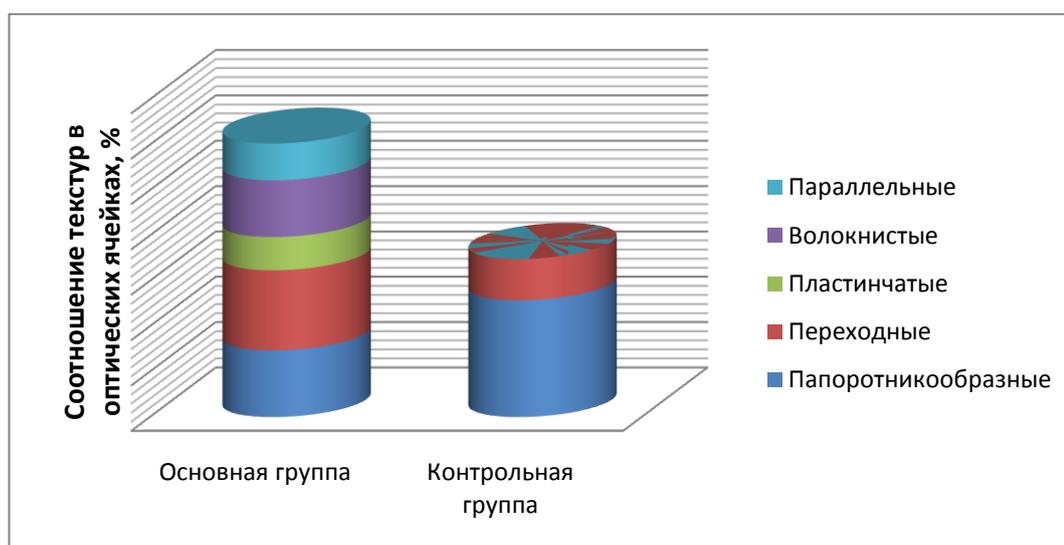
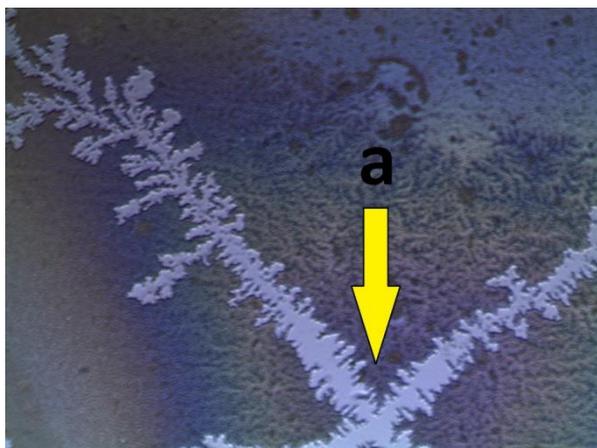
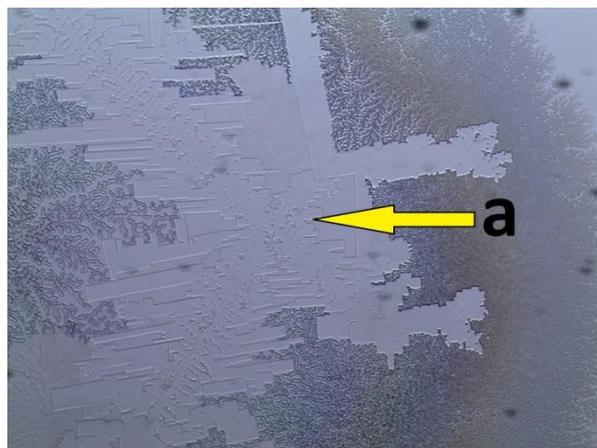


Рис. 49. Соотношение текстур в оптических ячейках сыворотки менструальных выделений

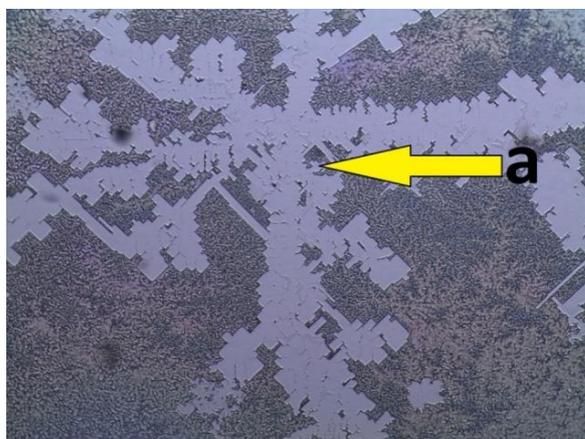
В оптических ячейках МВ пациенток с АМК был выявлен весь спектр патологических текстур: пластинчатые ($\chi^2 3,864$ ($p < 0,05$); $\phi 0,231$) (рис. 52), волокнистые ($\chi^2 8,214$ ($p < 0,01$); $\phi 0,313$) (рис. 53) и параллельные ($\chi^2 4,440$ ($p < 0,05$); $\phi 0,244$) (рис. 54).



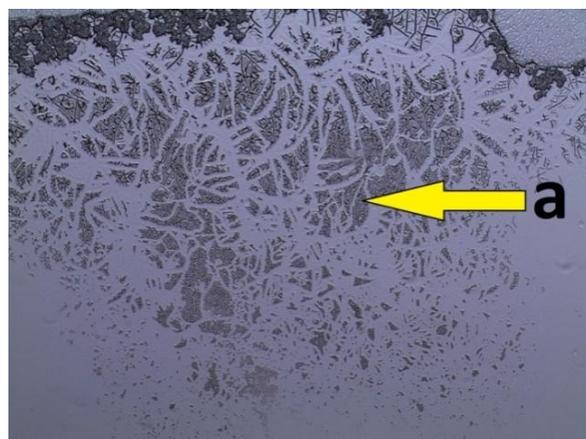
**Рис. 50. Оптическая ячейка менструальных выделений здоровой женщины:
а – папоротникообразная текстура, х 90**



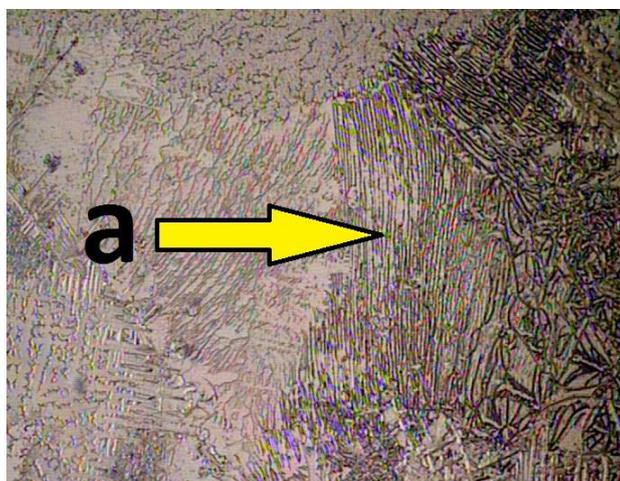
**Рис. 51. Оптическая ячейка менструальных выделений здоровой женщины:
а – переходная текстура, х 90**



**Рис. 52. Оптическая ячейка менструальных выделений пациентки с АМК:
а – пластинчатая текстура, х 90**



**Рис. 53. Оптическая ячейка менструальных выделений пациентки с АМК:
а – паутинчатая текстура, х 90**



**Рис. 54. Оптическая ячейка менструальных выделений пациентки с АМК:
а – параллельная текстура, х 90**

Проведенный корреляционный анализ не выявил ни одной связи между обнаруженными в МВ текстурами и экстрагенитальными заболеваниями, тогда как с гинекологической патологией было зафиксировано множество корреляций. Так, АМК имели прямые взаимосвязи с волокнистыми ($r = 0,37$), параллельными ($r = 0,33$) и пластинчатыми текстурами ($r = 0,28$), а также обратную корреляционную связь с физиологическими папоротникообразными элементами ($r = - 0,31$) оптических ячеек МВ. При ММ имела место умеренная связь с маркерами гипоксии – волокнистыми текстурами ($r = 0,38$), пролиферации и гиперплазии – параллельными текстурами ($r = 0,36$), деструкции – пластинчатыми текстурами ($r = 0,31$). Также отмечалась корреляционная взаимосвязь между воспалительными процессами придатков матки и пластинчатыми текстурами ($r = 0,30$) в фациях МВ.

Таким образом, при изучении оптических ячеек СПК пациенток с АМК и здоровых женщин были выявлены патологические текстуры, указывающие на наличие гипоксических состояний, пролиферации, гиперплазии и деструкции. Кроме того, зафиксированы корреляционные связи между элементами оптических ячеек и экстрагенитальной и генитальной заболеваниями.

Вышеизложенные результаты свидетельствуют о том, что СПК содержит интегрированную информацию о состоянии организма в целом. А это затрудняет дифференциальную диагностику причин АМК.

Исследования МВ указывали на специфичность выявленных маркеров в отношении гинекологических заболеваний, особенно учитывая тот факт, что в отличие от СПК в МВ здоровых женщин не было обнаружено патологических текстур, тогда как у женщин с АМК, напротив, фиксировались множественные маркеры патологических состояний, имевшие корреляционную связь с гинекологической патологией.

Таким образом, исследование МВ с использованием метода краевой дегидратации является перспективным в обследовании пациенток с АМК.

3.4. Результаты биохимических исследований биологических жидкостей пациенток проспективной группы

Учитывая данные, полученные при исследовании морфологической структуры фаций МВ, основную группу разделили на две подгруппы: I подгруппа – пациентки с АМК с выявленными маркерами ХЭ – языковыми структурами; II подгруппа – пациентки с АМК без языковых структур в фациях МВ.

С целью подтверждения полученных результатов и усовершенствования диагностики воспалительного процесса как этиологического фактора АМК был исследован уровень белков острой фазы воспаления – ЦП и СРБ.

Результаты исследования уровня церулоплазмينا в биологических жидкостях

Проведенный иммунотурбидиметрическим методом ИФА позволил получить данные об уровнях ЦП в СПК и МВ пациенток с АМК и практически здоровых женщин.

Установлено, что уровень ЦП в СПК у пациенток с АМК I подгруппы колебался от 9,8 до 147,6 мг/дл, во II подгруппе – от 6,5 до 52,3 мг/дл, тогда как в группе контроля уровень ЦП находился в диапазоне от 9,1 до 47,4 мг/дл. При проведении сравнительного анализа всех трех групп было выявлено достоверно значимое отличие ($p < 0,01$). При сравнении среднего уровня ЦП в подгруппах основной группы с контрольной было выявлено статистически значимое различие между пациентками с АМК с выявленными маркерами воспаления в фациях МВ и контрольной группой ($p < 0,01$). Хотя среднее значение исследуемого белка в СПК было выше во II подгруппе больных с АМК, чем в контрольной группе, статистически значимого результата выявлено не было ($p > 0,05$). Среднее значение ЦП было достоверно выше в I под-

группе в сравнении с аналогичным показателем во II подгруппе ($p < 0,01$) (табл. 17) (рис. 55).

Проведенный корреляционный анализ указывал на умеренную связь уровня ЦП в СПК с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы – хроническим пиелонефритом ($r = 0,34$) и хроническим циститом ($r = 0,31$), а также слабую взаимосвязь с хроническим холециститом ($r = 0,24$). Из гинекологической патологии была зафиксирована корреляция с АМК ($r = 0,29$) и ММ ($r = 0,22$).

Таблица 17

**Уровень церулоплазмينا
в биологических жидкостях проспективной группы, мг/дл**

Биологическая жидкость	Основная группа				Контрольная группа	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 35)		группа (n = 33)	
	М	Σ	М	σ	М	σ
Сыворотка периферической крови**	38,0 * ^к * ^{II}	24,07	25,5	12,75	20,2	9,15
Менструальные выделения**	1562,4 * ^к * ^{II}	643,42	597,6* ^к	563,35	348,8	163,40

Примечание: n – число пациенток в группе; М – выборочная средняя величина; σ – выборочное стандартное отклонение; *^к – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$; *^{II} – достоверность различий по сравнению со II подгруппой при $p < 0,05$; ** – достоверность различий трех групп при $p < 0,05$

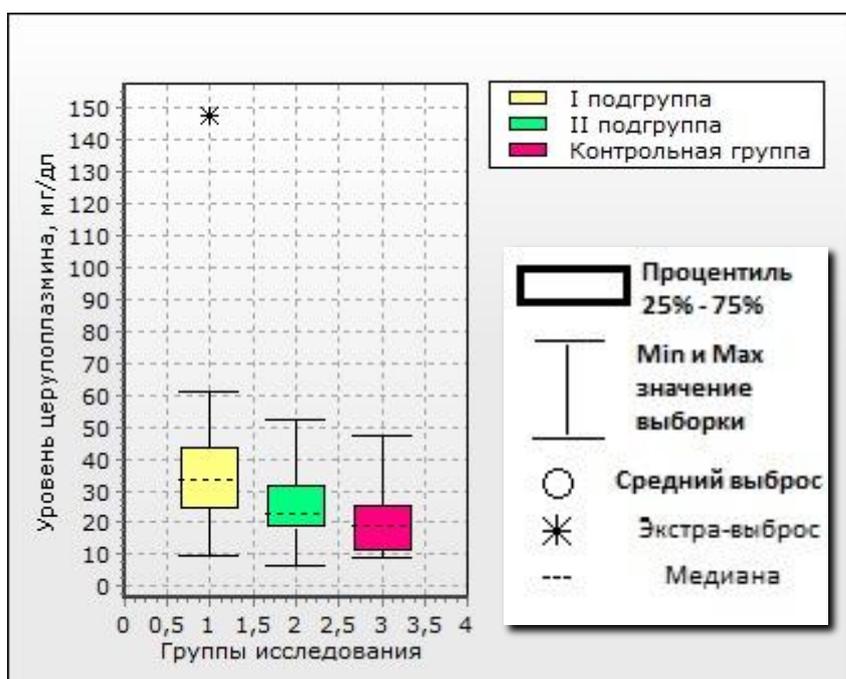


Рис. 55. Межгрупповые различия уровня церулоплазмينا в сыворотке периферической крови

Еще более убедительные данные были получены при исследовании среднего уровня ЦП в МВ, где показатели превышали таковые в СПК в десятки раз. В ходе работы было установлено, что уровень ЦП в МВ в I подгруппе колебался от 439,71 до 3258,31 мг/дл, во II подгруппе – от 187,22 до 2861,60 мг/дл, а у здоровых женщин – от 82,64 до 658,00 мг/дл (табл. 17).

Обращают на себя внимание сведения, полученные при проведении сравнительного анализа. Было выявлено статистически значимое отличие всех трех групп ($p < 0,001$), а также при сравнении каждой подгруппы с контрольной группой ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено внутригрупповое различие уровня ЦП в МВ у пациенток с АМК с признаками воспаления в фациях МВ и без них ($p < 0,001$) (рис. 56).

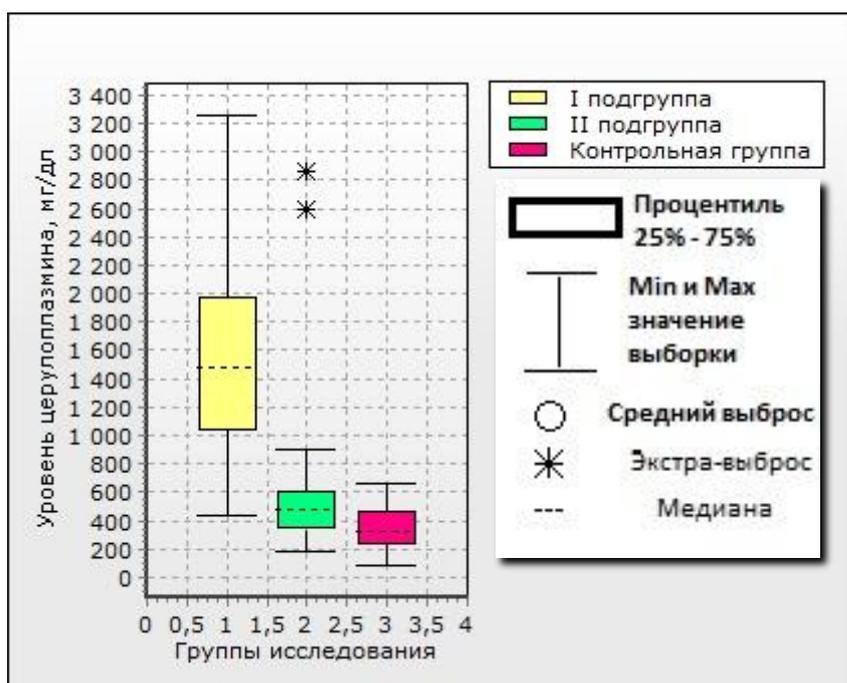


Рис. 56. Межгрупповые различия уровня церулоплазмينا в менструальных выделениях

Проведенный корреляционный анализ указывал на взаимосвязь повышенного содержания ЦП в МВ с гинекологическими заболеваниями: ХЭ ($r = 0,47$), хроническим сальпингофоритом ($r = 0,39$), ММ ($r = 0,21$).

Кроме того, не было зафиксировано связей между уровнем ЦП в МВ и с экстрагенитальной патологией.

Результаты исследования уровня С-реактивного белка в биологических жидкостях

Помимо изучения уровня ЦП в БЖ как белка острой фазы воспаления, было проведено качественное определение содержания СРБ в СПК и МВ методом латекс-агглютинации.

Осуществленное исследование не позволило получить достоверных различий по положительному тесту на СРБ в СПК в исследуемых группах ($p > 0,05$), хотя в обеих подгруппах основной группы положительный результат был получен чаще, чем в контрольной, где не было выявлено ни одной положительной реакции на СРБ (табл. 18) (рис. 57).

Иные результаты были получены при определении СРБ в МВ. Так, было зафиксировано достоверно значимое отличие I подгруппы пациенток с АМК со II подгруппой ($\chi^2 11,724$ ($p < 0,01$); $\phi 0,452$), а также со здоровыми женщинами ($\chi^2 13,794$ ($p < 0,01$); $\phi 0,495$) (табл. 18) (рис. 57).

Таблица 18

Частота положительных результатов определения С-реактивного белка в биологических жидкостях проспективной группы

Биологическая жидкость	Основная группа				Контрольная группа (n = 33)	
	I подгруппа (n = 33)		II подгруппа (n = 33)		Абс.ч.	%
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
Сыворотка периферической крови	5	15,2	2	5,7	0	0,0
Менструальные выделения	13	39,4 ^{*к} ^{*II}	1	2,9	0	0,0

*Примечание: n – число пациенток в группе; Абс.ч. – абсолютное число пациенток с признаком; % – по отношению к числу пациенток в подгруппе, *^к – достоверность различий по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$, *^{II} – достоверность различий по сравнению со II подгруппой при $p < 0,05$*

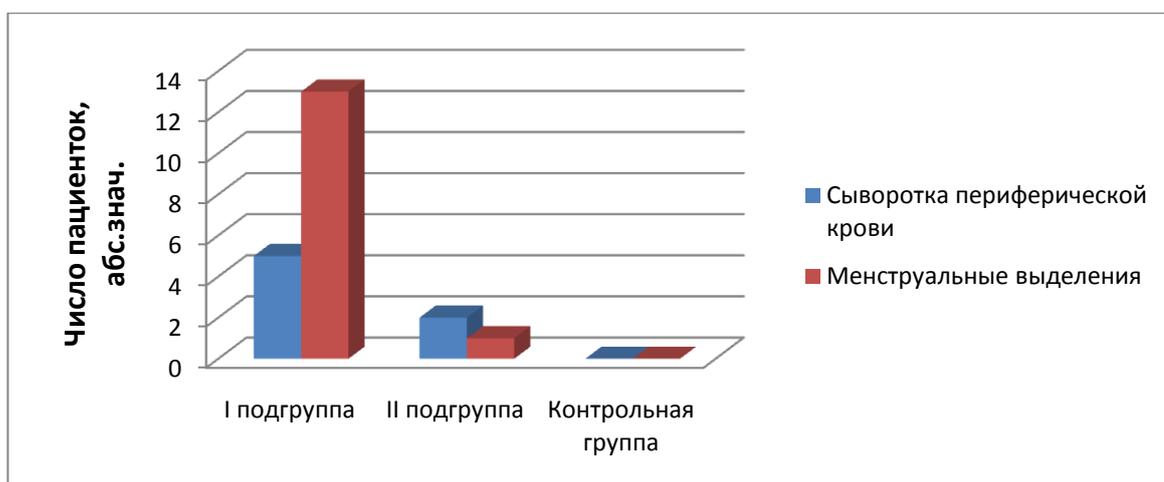


Рис. 57. Число пациенток с положительным результатом тестов на СРБ

Корреляционный анализ указывал на умеренную связь положительного теста на СРБ в СПК с хроническим холециститом ($r = 0,30$) и слабую с хроническим пиелонефритом ($r = 0,24$). А наличие СРБ в МВ коррелировало с АМК ($r = 0,34$), ХЭ ($r = 0,31$) и ММ ($r = 0,21$).

Таким образом, одними из возможных факторов, приводящих к АМК, становятся воспалительные процессы, характеризующиеся повышением белков острой фазы воспаления (ЦП и СРБ) в БЖ. Причем более выраженная реакция наблюдалась в МВ по сравнению с СПК, что позволяет рекомендовать исследование предложенных маркеров воспаления у пациенток с АМК не только в периферической крови, но и в жидкости, продуцируемой патологически измененным органом – маткой.

На основании полученных результатов был предложен способ диагностики ХЭ у женщин с АМК путем биохимического исследования БЖ, в соответствии с которым проводили количественное определение уровня ЦП в супернатанте МВ иммунотурбидиметрическим методом. Показатель ЦП равный или выше 850 мг/дл свидетельствовал о ХЭ (Пат. 2587720 МПК G01N33/48, заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России. №2014149540 от 08.12.2014; заявл. 08.12.2014; опубл. 20.06.2016. Бюл. №17).

3.5. Результаты корреляционного анализа данных гистологического исследования эндометрия, клиновидной и краевой дегидратаций и белков острой фазы воспаления у пациенток проспективной группы исследования

В процессе исследования был проведен корреляционный анализ и выявлена взаимосвязь между результатами гистологического исследования эндометрия, структурными элементами фаций БЖ, текстурами оптических ячеек БЖ и уровнями белков острой фазы воспаления.

Между выявленной лимфоцитарной инфильтрацией в гистологических препаратах эндометрия была зафиксирована средняя корреляционная связь с языковыми структурами фаций МВ ($r = 0,57$) и умеренная с токсическими бляшками ($r = 0,31$). С пластинчатыми текстурами оптических ячеек МВ обнаружена связь умеренной силы ($r = 0,33$). Взаимосвязь наблюдалась также и с белками острой фазы воспаления МВ – средняя с ЦП ($r = 0,52$) и СРБ ($r = 0,45$).

Диагностированная при гистологическом исследовании простая ГЭ без атипии имела корреляцию со жгутовыми структурами в фациях МВ ($r = 0,43$), дихотомиями ($r = 0,39$), параллельными ($r = 0,49$) и волокнистыми ($r = 0,47$) текстурами в оптических ячейках МВ.

Корреляционный анализ данных, полученных при исследовании СПК, выявил обратную зависимость радиального структуропостроения фаций с патологическими элементами: серповидными образованиями ($r = -0,22$), «трещинами серебра» ($r = -0,26$), жгутами ($r = -0,32$), трехлучевыми трещинами ($r = -0,26$), трещинами со слепым концом ($r = -0,20$).

Патологический циркуляторный тип фаций СПК имел прямую взаимосвязь с трехлучевыми трещинами ($r = 0,29$), трещинами-закрутками ($r = 0,26$), трещинами со слепым концом ($r = 0,26$), гребешковыми элементами ($r = 0,26$) и структурами типа морщин ($r = 0,24$).

Иррадиальные фации СПК имели корреляционную связь с дихотомиями ($r = 0,29$), жгутами ($r = 0,25$), серповидными образованиями ($r = 0,25$) и

«трещинами серебра» ($r = 0,23$). Кроме того, выявлена умеренная корреляция с иррадиальным типом фации МВ ($r = 0,41$).

В ходе реализации корреляционного анализа полученных данных были выявлены связи между патологическими структурами фаций СПК и МВ. Так, была зафиксирована слабая взаимосвязь между токсическими бляшками в СПК и языковыми структурами в МВ ($r = 0,24$). Структуры типа морщин СПК коррелировали с языковыми элементами в фациях МВ ($r = 0,31$). Языковые структуры в фациях СПК имели связь умеренной силы с языковыми элементами ($r = 0,37$), токсическими бляшками ($r = 0,30$) в фациях МВ, а жгуты в фациях СПК коррелировали с дихотомиями ($r = 0,49$) и жгутами ($r = 0,28$) в МВ.

Кроме того, были выявлены взаимосвязи между элементами фаций и оптическими ячейками СПК. Так, жгутовые структуры имели умеренную корреляционную связь с паутинчатыми ($r = 0,37$) и параллельными ($r = 0,32$) текстурами, а токсические бляшки ($r = 0,34$) и языковые образования ($r = 0,32$) – с блоковыми текстурами.

Физиологический частично-радиальный тип фаций МВ имел обратные корреляционные связи с патологическими структурами: языковыми ($r = -0,26$), серповидными ($r = -0,22$). Но в отличие от СПК частично-радиальный тип фаций МВ имел прямую связь с трехлучевыми трещинами ($r = 0,24$), так как для МВ данные структуры являлись вариантом нормы.

Языковые структуры в фациях МВ имели взаимосвязь с серповидными ($r = 0,41$) и гребешковыми ($r = 0,34$) элементами, тогда как с трехлучевыми трещинами наблюдалась обратная корреляционная зависимость умеренной силы ($r = -0,35$).

Токсические бляшки были связаны с языковыми структурами ($r = 0,24$), серповидными ($r = 0,23$) и гребешковыми ($r = 0,21$) элементами.

Жгутовые образования в фациях МВ коррелировали с дихотомиями ($r = 0,41$).

Текстуры оптических ячеек МВ также обнаруживали корреляционную зависимость с элементами фаций МВ. Так, волокнистые текстуры имели среднюю взаимосвязь со жгутами ($r = 0,62$) и умеренную с дихотомиями ($r = 0,43$). Кроме того, была выявлена тесная связь волокнистых и параллельных текстур оптических ячеек МВ ($r = 0,82$).

Интересные данные были получены при проведении корреляционного анализа с результатами определения уровня белков острой фазы воспаления. Уровень ЦП в СПК имел корреляционные связи с патологическими элементами фаций СПК – токсическими бляшками ($r = 0,26$), языковыми структурами ($r = 0,45$) и гребешковыми элементами ($r = 0,24$).

Кроме того, зафиксирована связь умеренной силы между уровнем ЦП в СПК и структурными элементами фаций МВ – токсическими бляшками ($r = 0,30$) и языковыми структурами ($r = 0,26$).

При исследовании связей уровня ЦП в МВ выявлена сильная взаимосвязь с языковыми структурами ($r = 0,79$), умеренная – с серповидными образованиями ($r = 0,48$) и слабая – с токсическими бляшками ($r = 0,22$) и структурами типа морщин ($r = 0,28$). Обращала на себя внимание и обратная корреляционная связь с физиологическими для МВ трехлучевыми трещинами ($r = - 0,33$).

Была выявлена связь слабой силы между уровнем ЦП в МВ и уровнем ЦП в СПК ($r = 0,28$), а также с положительными тестами на СРБ в СПК ($r = 0,25$).

С положительными результатами тестов МВ на СРБ уровень ЦП в МВ имел корреляционную связь средней силы ($r = 0,47$). Также была выявлена связь с языковыми структурами в фациях МВ ($r = 0,42$), между результатами тестов на СРБ в обеих БЖ была выявлена умеренная взаимосвязь ($r = 0,45$).

Чувствительность предложенного диагностического комплекса (SE), направленного на выявление ХЭ у пациенток с АМК на 24,3% превышает чувствительность рутинного гистологического обследования, и составляла

75,8%. Другие характеристики предложенного теста, также показали высокие результаты: Sp = 96,2%, PVP = 94,5%, NVP 83,9%.

Выявленные корреляционные взаимосвязи между маркерами воспаления в гистологических препаратах эндометрия, фациями МВ и уровнем белков острой фазы воспаления указывают на их диагностическую ценность в диагностике ХЭ. При применении комплекса предложенных методов повышается чувствительность на 24,3 % по сравнению с рутинным применением гистологического метода. Кроме того, исследование МВ при АМК по сравнению с исследованием биопсийного материала позволяет в короткие сроки на малых объемах биологических жидкостей с минимальными материальными затратами и высокой диагностической чувствительностью оценить характер патологического процесса, определить оптимальный объем лечения.

Резюме

На основании исследований БЖ женщин с АМК выявлены следующие особенности:

1. При исследовании МВ с помощью клиновидной дегидратации достоверно чаще по сравнению с контрольной группой были выявлены маркеры:

- воспаления – языковые структуры (χ^2 21,632 ($p < 0,01$); ϕ 0,485);
- интоксикации – токсические бляшки (χ^2 4,436 ($p < 0,05$); ϕ 0,244);
- ангиоспазма и нарушения микроциркуляции – гребешковые структуры (χ^2 3,864 ($p < 0,05$); ϕ 0,231) , «трещины серебра» (χ^2 5,636 ($p < 0,05$); ϕ 0,268);
- напряженности адаптационных механизмов гомеостаза – трещины-закрутки (χ^2 13,160 ($p < 0,01$); ϕ 0,384);
- гипоксических и ишемических процессов в тканях – жгуты образований (χ^2 9,601 ($p < 0,01$); ϕ 0,335);
- метаболических нарушений в организме – дихотомии (χ^2 15,753 ($p < 0,01$); ϕ 0,418).

2. При исследовании МВ с помощью краевой дегидратации достоверно чаще по сравнению с контрольной группой были выявлены маркеры:

- деструкции – пластинчатые текстуры (χ^2 3,864 ($p < 0,05$); ϕ 0,231);
- гипоксии – волокнистые текстуры (χ^2 8,214 ($p < 0,01$); ϕ 0,313);
- гиперплазии и пролиферации – параллельные текстуры (χ^2 4,440 ($p < 0,05$); ϕ 0,244).

3. При исследовании белков острой фазы воспаления в МВ:

- достоверно значимое отличие среднего уровня ЦП у женщин с признаками ХЭ и при их отсутствии ($p < 0,001$);
- достоверно значимое отличие положительных тестов на СРБ у женщин с признаками ХЭ и при их отсутствии ($p < 0,01$).

4. При проведении корреляционного анализа непараметрическим методом Спирмена выявлены связи между признаками ХЭ:

- лимфоцитарной инфильтрацией в гистологических препаратах эндометрия с языковыми структурами в фациях МВ ($r = 0,57$), уровнем ЦП в МВ ($r = 0,52$), положительным тестом на СРБ ($r = 0,45$);
- уровнем ЦП в МВ с языковыми структурами в фациях МВ ($r = 0,79$), положительным тестом на СРБ ($r = 0,47$);
- положительным тестом на СРБ в МВ с языковыми структурами в фациях МВ ($r = 0,42$).

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние годы характеризовались ростом частоты АМК у женщин РВ. Эта патология составляет от 5 до 30 % всех гинекологических заболеваний, встречающихся в возрасте 18–45 лет [7, 107]. Приведенные данные оказались во многом характерными и для жительниц г. Астрахани. За исследуемый период на фоне снижения численности женщин РВ, по данным Астраханьстат (2015), отмечено увеличение числа АМК у пациенток в РП. Показатель заболеваемости АМК на 100 000 женщин РВ за исследуемый период повысился в 1,7 раз. Результаты проведенного анализа свидетельствовали и об увеличении удельного веса АМК в условиях одного стационара с 11,4 % в 2009 г. до 13,1 % в 2014 г.

Таким образом, полученные результаты подтверждают высказывания А.А. Лузина (2009), Ю.П. Вдовиченко (2012) и M.L. Matthews (2015) об увеличении случаев АМК среди пациенток РВ [49, 11, 176].

Сегодня в России не выработано четких рекомендаций по обследованию пациенток с АМК, являющимся полиэтиологическим заболеванием, тогда как точность диагностики во многом определяет адекватность и эффективность назначенного лечения [122, 123, 196, 207].

Данная работа направлена на разработку нового подхода к диагностике причин АМК у женщин РВ на основе комплексного исследования показателей белков острой фазы воспаления и структурных особенностей БЖ.

В соответствии с поставленными целью и задачами были осуществлены ретроспективное и проспективное исследования карт стационарных больных с АМК в РВ. В ходе работы оценивались анамнестические данные, характер менструальной функции, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Этиология АМК многофакторна. По данным Н.М. Веселовой (2007), Е.В. Сибирской (2011), Н.Ю. Боголепова (2012), Е.В. Уваровой (2013) и Е.Н. Тананакиной (2014), роль воспалительных заболеваний экстрагенитальной

локализации в инициации токсического и супрессорного влияния на развитие АМК велика [7, 12, 73, 83, 94]. Данное исследование подтвердило эти сведения, выявив достоверно значимые отличия в частоте экстрагенитальной патологии воспалительного характера у пациенток с АМК и здоровых женщин. По данным проведенного анализа, хронический пиелонефрит и хронический цистит достоверно чаще были выявлены у больных с АМК ($p < 0,01$). Кроме того, между развитием АМК и воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы была выявлена прямая связь, при хроническом пиелонефрите RR 1,406, а при хроническом цистите RR 1,757. Проведенный корреляционный анализ также выявил связь между АМК и хроническим пиелонефритом ($r = 0,28$).

Помимо заболеваний воспалительного характера было выявлено достоверно значимое различие в частоте ожирения, которое чаще наблюдалось у больных с АМК ($p < 0,01$) и повышало риск его развития (RR 2,186), что также подтверждается данными M. Nouri (2014) [184].

В процессе исследования проанализированы особенности функционирования репродуктивной системы у пациенток с АМК. Изучение сведений акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствовало о том, что возраст наступления менархе достоверно не отличался у всех обследуемых и составил в среднем 13 лет. Выявлено, что менструальное кровотечение было продолжительнее у больных с АМК – $5,4 \pm 1,49$ дня по сравнению с $4,5 \pm 1,23$ дня в контрольной группе ($p < 0,05$).

При анализе репродуктивного поведения заслуживают внимания данные, полученные при изучении количества искусственных абортов. Достоверно чаще аборт наблюдались у женщин с АМК ($p < 0,01$), увеличивая риск их развития (RR 2,652). Полученные сведения схожи с мнением A. Ouattara (2015), говорившего о влиянии прерываний беременности на формирование нарушений в состоянии менструальной и репродуктивной функций [185].

Особого внимания заслуживает частота и структура генитальной патологии, роль которой в формировании АМК не вызывает сомнений.

Согласно классификации PALM-COEIN (2011), одной из ведущих органических причин развития АМК является лейомиома. Этот факт подтверждается многочисленными работами как отечественных, так и зарубежных ученых [16, 127, 202].

Данное исследование также выявило прямую связь ММ с формированием АМК у пациенток РВ, наличие которой повышало риск развития кровотечений ($p < 0,01$; RR 2,578; $r = 0,50$).

В ходе работы наблюдалось и влияние эндометриоза на возникновение АМК ($p < 0,01$; RR 2,272). В классификации PALM-COEIN эта патология также вынесена в отдельную группу этиопатогенетических факторов.

В последние годы в научной литературе появляется все больше информации о роли ХЭ в формировании АМК [7, 12, 17, 49, 81, 95, 102, 124, 158, 206]. По итогам данного исследования ХЭ достоверно чаще диагностировался у пациенток с АМК, чем у здоровых женщин ($p < 0,01$), увеличивая риск развития кровотечений (RR 2,163).

О воспалении как патогенетическом звене, ассоциированном с дисфункцией эндометрия, писала Г.Е. Чернуха (2015) [102]. По мнению Е.В. Уваровой (2004) [95], В.Е. Радзинского (2009) [65], Г.Т. Сухих (2013) [81], ХЭ протекает бессимптомно, что говорит о необходимости проведения дополнительных методов обследования пациенток.

Широкое распространение во всем мире получил способ диагностики ХЭ с помощью гистологического исследования эндометрия.

Проведенное гистологическое исследование больных выявило лимфоцитарную инфильтрацию в 25 % приготовленных препаратов. По мнению I.A. Abdelazim (2013), подобное исследование имеет чувствительность в 77,8 % к выявлению ХЭ [115]. По результатам анализа данного исследования чувствительность данной методики исследования составила 51,5 %, что согласуется с мнением Е.В. Уваровой (2014) [95], считавшей, что рутинное гистологическое исследование зачастую не соответствует наличию воспалительного процесса.

Простая гиперплазия эндометрия по результатам гистологического исследования была выявлена у 33,8 % женщин с АМК. Эти данные сопоставимы с исследованиями S. Kayastha (2013) [162], в которых подобный результат был получен в 31 % просмотренных препаратов.

Применив в исследовании структурный анализ БЖ, а именно методы клиновидной и краевой дегидратаций, получили данные, отражающие процессы, происходящие как на системном уровне, так и локально, в матке.

При изучении полученных данных обращала на себя внимание высокая частота иррадиального структуропостроения в СПК в группе пациенток с АМК. Патологические структуры (токсические бляшки, языковые и серповидные структуры, трещины «серебра» и структуры типа «листа») также чаще регистрировались у женщин с кровотечениями. Примечательно, что все виды патологических структур встречались в обеих группах, что было связано с влиянием имеющейся экстрагенитальной патологии на построение фаций СПК.

Похожая ситуация наблюдалась и при исследовании оптических ячеек СПК, где также в обеих подгруппах были обнаружены все виды патологических текстур – пластинчатые, волокнистые, параллельные.

Имея сведения об изменении отдельных показателей СПК, которые иногда бывают противоречивыми и несут в себе информацию не только о состоянии половой системы, но и об организме в целом, достаточно сложно сформировать «образ» структуропостроения данной БЖ при АМК.

Опираясь на исследования Е.Г. Шварева (1993, 2008, 2011) [109, 110, 111] и Л.В. Дикаревой (2006, 2008, 2009) [18, 19, 21], которые указывали на МВ как БЖ, несущую в себе информацию о состоянии гениталий и являющуюся ценным материалом в диагностике заболеваний женской репродуктивной системы, было принято решение провести морфологический анализ МВ у пациенток с АМК и контрольной группы.

Так, были отмечены принципиальные различия в построении фаций и оптических ячеек СПК и МВ. Во-первых, в отличие от СПК, в фациях МВ

женщин с нормальным МЦ в 100 % случаев в центральной зоне были обнаружены трехлучевые трещины, являющиеся для данной БЖ вариантом нормы. Во-вторых, в фациях МВ женщин, не имеющих гинекологической патологии, были выявлены лишь единичные случаи обнаружения патологических структур. Подобная картина наблюдалась и в оптических ячейках МВ, где в контрольной группе не было зафиксировано ни одного варианта патологических текстур.

Таким образом, данное исследование еще раз подтвердило мнение многих ученых, изучавших МВ как БЖ, имеющую потенциал для дальнейшего изучения [8, 15, 18, 19, 20, 21, 53, 58, 59, 62, 64, 78, 85, 86, 111, 164, 205].

Патогомоничным для АМК в фациях МВ оказалось наличие патологических структур, чаще из которых наблюдались маркеры воспаления – языковые образования (48,5 %). Между появлением данных структур обнаружена умеренная положительная корреляционная связь с АМК ($r = 0,44$) и ХЭ, выявленном при гистологическом исследовании эндометрия ($r = 0,57$).

Маркеры гипоксических и ишемических состояний, жгутовые структуры, были обнаружены в 27,8 % фаций МВ пациенток с АМК и имели корреляционную зависимость с АМК ($r = 0,37$) и ММ ($r = 0,37$).

На основании этих типовых элементов был разработан новый подход к диагностике причин развития АМК (патент на изобретение 2550136 от 06.04.2015, заявка 2013150746 от 14.11.2013).

Данная методика предусматривает в условиях женской консультации на малых объемах БЖ с минимальными материальными затратами и в короткие сроки получить объективную информацию о наличии патологических процессов в матке и, следовательно, своевременно составить оптимальный план лечения.

Результаты, полученные при проведении клиновидной дегидратации, свидетельствующие о наличии большого процента ХЭ у пациенток с АМК, подтверждаются многочисленными публикациями о роли эндомиометрита в формировании АМК [49, 73, 81, 94, 99, 102, 124, 157, 159].

Важной практической особенностью предлагаемого подхода является возможность одновременного проведения биохимических методов исследования и структурного анализа МВ, что повышает точность диагностики.

В качестве биохимических маркеров воспаления были выбраны ЦП и СРБ. Являясь объективными лабораторными показателями ОФВ, данные белки находят свое место в клинической диагностике, причем ценность последней может быть повышена при использовании комплекса тестов. Кроме того, эти белки могут подтвердить диагностическую значимость языковых элементов, обнаруженных в фациях МВ в диагностике ХЭ.

При рассмотрении уровня ЦП в СПК было выявлено статистически значимое различие между пациентками с АМК с выявленными языковыми структурами в фациях МВ и пациентками с АМК без признаков ХЭ ($p < 0,01$), а также контрольной группой ($p < 0,01$).

Такая же картина наблюдалась и при анализе уровня ЦП в МВ, где у пациенток с АМК I подгруппы (с маркерами ХЭ в фациях МВ) было выявлено достоверно значимое отличие с пациентками II подгруппы ($p < 0,001$) и здоровыми женщинами ($p < 0,001$).

АМК – это по сути локальный процесс с резким увеличением ЦП в МВ, тогда как в СПК он выражен меньше. Это объясняется тем, что в данном случае ЦП выполняет свои физиологические, в том числе антиоксидантные функции. В случае развития АМК эти возможности, о чем свидетельствует Меньщикова Е.Б. (2006), трансформируются в прооксидантные свойства и возникают нарушения свободно-радикального гомеостаза – начинают проявляться эффекты активных форм кислорода [51].

Полученные результаты схожи с данными О.В. Мурашко (2014), который зафиксировал повышение активности ЦП у пациенток с клинико-анамнестическими данными при хроническом ВЗОМТ [52].

На основании итогов исследования был предложен новый способ диагностики ХЭ, основанный на определении уровня ЦП в МВ (заявка на патент

2014149540 от 08.12.2014, положительное решение о выдаче патента от 13.01.2016).

Наличие ХЭ у больных АМК было подтверждено и положительными экспресс-тестами на СРБ. При определении содержания СРБ в СПК достоверной разницы во всех исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке СРБ в МВ было зафиксировано достоверно значимое отличие у пациенток с АМК I подгруппы по сравнению с женщинами с АМК без маркеров ХЭ ($p < 0,01$) и контрольной группой ($p < 0,01$). Этот факт еще раз подтверждает ценность и специфичность МВ в диагностике заболеваний женских половых органов по сравнению с СПК.

Достаточно убедительные данные были получены при проведении корреляционного анализа гистологических, морфологических и биохимических маркеров ХЭ в МВ. Так, была зафиксирована положительная корреляционная связь умеренной силы между лимфоцитарной инфильтрацией эндометрия в гистологических препаратах с языковыми структурами в фациях МВ ($r = 0,57$), уровнем ЦП в МВ ($r = 0,52$), а также с положительным тестом на СРБ ($r = 0,45$). Уровень ЦП в МВ имел высокую зависимость с языковыми элементами в фациях МВ ($r = 0,79$), а также связь с положительным экспресс-тестом на СРБ ($r = 0,47$). Высокий уровень СРБ, в свою очередь, коррелировал с языковыми элементами ($r = 0,42$).

Таким образом, в ходе исследовательской работы, основываясь на данные анамнеза, выделены факторы риска развития АМК у женщин РВ, изучены особенности структуропостроения фаций и оптических ячеек БЖ, проанализированы уровень ЦП и результаты экспресс-тестов на СРБ. В данном диссертационном исследовании была показана корреляционная зависимость между результатами проведенных обследований пациенток.

Учитывая вышесказанное, комплексный подход, а именно применение гистологических, морфологических и биохимических методов исследования МВ, позволит снизить процент ложноотрицательных результатов и увеличить точность диагностики ХЭ у пациенток с АМК. Это, в свою очередь, бу-

дет способствовать назначению адекватной этиопатогенетической терапии и, как следствие, снижению рецидивов кровотечений.

ВЫВОДЫ

1. В Астраханском регионе отмечена тенденция к увеличению распространения аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Показатель аномальных маточных кровотечений, рассчитанный на 100 000 женщин репродуктивного возраста, за период с 2011г. по 2015г. увеличился в 1,7 раза.

2. К числу наиболее значимых факторов риска развития аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте необходимо отнести миому матки (RR 2,578), опухолевидные образования яичников (RR 2,189), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (RR 2,163), синдром поликистозных яичников (RR 2,155), а также многократные искусственные аборты (RR 2,652) и невынашивание беременности в анамнезе (RR 1,990).

3. Характерным признаком фазий менструальных выделений при аномальных маточных кровотечениях у пациенток с хроническим эндометритом являются маркеры воспаления – языковые структуры (48,5% случаев), степень выраженности которых зависела от активности процесса.

4. При изучении уровня церулоплазмينا в менструальных выделениях установлено, что у пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне хронического эндометрита исследуемый показатель был выше, чем у пациенток с аномальными маточными кровотечениями без признаков хронического эндометрита и у женщин контрольной группы в 2,6 и 4,5 раза соответственно.

5. Оценка С-реактивного белка в менструальных выделениях свидетельствовала, что у пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне хронического эндометрита латекс-агглютинация встречалась на 36,5% чаще, чем у пациенток без признаков хронического эндометрита.

6. Предложенный комплексный подход обследования пациенток с аномальными маточными кровотечениями повышает диагностическую эффективность выявления хронического эндометрита на 24,3% по сравнению с

рутинным гистологическим методом исследования эндометрия. Диагностическая чувствительность составила 75,8 %, специфичность теста – 96,2 %, прогностическая ценность положительного результата – 94,5%, прогностическая ценность отрицательного результата – 83,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам группы риска по аномальным маточным кровотечениям с наличием миомы матки, опухолевидными образованиями яичников, хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, синдромом поликистозных яичников, а также с многократными прерываниями беременности в анамнезе показано комплексное исследование менструальных выделений, включающее в себя клиновидную, краевую дегидратации и определение уровней церулоплазмينا, С-реактивного белка.

2. Установленные с помощью методов структурного анализа (клиновидная и краевая дегидратация) и биохимического исследования (определение уровня церулоплазмينا и С-реактивного белка) особенности менструальных выделений при аномальных маточных кровотечениях могут быть использованы для оценки состояния эндометрия и локального гомеостаза.

3. Забор менструальных выделений следует производить в момент кровотечения с помощью зонда Пайпеля в количестве 5 мл. Далее полученную биологическую жидкость необходимо направить в клиничко-диагностическую лабораторию.

4. При получении результатов оценить признаки хронического эндометрита:

- 1) наличие языковых структур в фациях менструальных выделений;
- 2) уровень церулоплазмينا, который равен 850 мг/дл или превышает его;
- 3) положительный тест на С-реактивный белок.

5. При выявлении одного или нескольких признаков хронического эндометрита пациенткам целесообразно проведение двухэтапной терапии.

Первый этап включает в себя этиотропную/эмпирическую антибактериальную и/или противовирусную терапию, направленную на широкий спектр возбудителей в сочетании с иммуномодулирующими препаратами.

На втором этапе лечения (восстановительном) целесообразно проведение дифференцированной гормональной терапии, физио-, бальнеолечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) [Текст] / В.В. Абрамченко. – СПб. : Издательство ДЕАИ, 2001. – 400с.
2. Адамян, Л. В. Антиоксидантная защита у больных наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Л. В. Адамян, О. Н. Логинова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 18–21.
3. Барер, Г. М. Кристаллизация ротовой жидкости в различные фазы менструального цикла у женщин [Текст] / Г. М. Барер, А. Б. Денисов, Т. М. Стурова // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 9–11.
4. Башмакова, Н. В. Синдром эндотелиальной дисфункции в генезе маточных кровотечений пубертатного периода у девочек, рожденных с внутриутробной задержкой роста [Текст] / Н. В. Башмакова, О. А. Мелкозерова, Е. В. Волкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 48–52.
5. Белова, С. В. Церулоплазмин – структура, физико-химические и функциональные свойства [Текст] / С. В. Белова, Е. В. Карякина // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 2. – С. 180–189.
6. Биштави, А. Х. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями [Текст] / А. Х. Биштави, Ю. Ю. Табакман, А. Г. Солопова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 65.
7. Боголепова, Н. Ю. Воспалительные заболевания матки как проблема нарушения репродуктивного здоровья [Текст] / Н.Ю. Боголепова, М.В. Андреева // Альманах-2012 / Под ред. проф. Г.К. Лобачевой. МААНОИ, РЭА. РАЕН. - Волгоград: Издательство ВолГУ, 2012. – С. 190 - 193.

8. Болтовская, М. Н. Альфа2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия [Текст] / М. Н. Болтовская, Г. Д. Попов, Е. А. Калинина, Т. А. Старостина // Проблемы репродукции. – 2000. – № 6. – С. 6–11.
9. Боронбаев, А. К. Репродуктивный потенциал женщин, перенесших различные виды медицинского аборта [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. К. Боронбаев. – Казань, 2011. – 23 с.
10. Бохман, Я. В. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия [Текст] / Я. В. Бохман, А. В. Прянишников, О. Ф. Чепик. – М. : Медицина, 1979. – 272 с.
11. Вдовиченко, Ю. П. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного возраста – современное состояние проблемы, средства коррекции [Текст] / Ю. П. Вдовиченко, Е. Н. Гопчук, Т. В. Герасимова // Здоровье женщины. – 2012. – № 9 (75). – С. 032–036.
12. Веселова, Н. М. Маточные кровотечения пубертатного периода (патогенез, диагностика, лечение) [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук / Н. М. Веселова. – М., 2007. – 248 с.
13. Виноградова, О. П. О маркерах степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации при воспалительных заболеваниях органов малого таза в гинекологии [Текст] / О. П. Виноградова, Г. П. Гладилин, М. Н. Кузнецова, О. А. Советкина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–1. – С. 60–63.
14. Виткина, О. А. Особенности гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом [Текст] / О. А. Виткина, Е. Б. Троиц, И. Н. Костючек // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 66, № 5.1. – С. 189–194.
15. Володин, М. А. Авторское свидетельство 1674407 СССР, А 61 В 5/00. Способ определения гормоночувствительности рака эндометрия [Текст] / М. А. Володин, Я. В. Бохман, Е. Г. Шварев, Л. А. Костина, Н. Р. Сафрон-

никова, Л. А. Щербакова, С. Я. Максимов. – № 4456465; заявл. 06.07.1988; опубл. 01.05.1991.

16. Дамиров, М. М. Современные подходы к патогенезу лейомиомы матки, осложненной маточным кровотечением (обзор литературы) [Текст] / М. М. Дамиров // Неотложная медицинская помощь : журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2015. – № 2. – С. 11–15.

17. Дебольская, А. И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. И. Дебольская. – М., 2009. – 24 с.

18. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы матки : клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Дикарева. – Волгоград, 2009. – 33 с.

19. Дикарева, Л. В. Клинико-диагностические аспекты быстрорастущей миомы матки [Текст] / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 6. – С. 20–25.

20. Дикарева, Л. В. Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей – новый способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза [Текст] / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, Ю. С. Засуха, А. К. Аюпова // Актуальные вопросы современной медицины : труды АГМА (посвящено 90-летию АГМА). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2008. – Т. 37 (LXI). – С. 108–109.

21. Дикарева, Л. В. Пат. 2290639 Рос. Федерация, МПК G 01 №33/48. Способ оценки состояния эндометрия при новообразованиях женских гениталий [Текст] / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова, Д. Л. Оводенко; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. – № 2005124067/14; заявл. 28.07.2005; опубл. 27.12.2006.

22. Дикарева, Л. В. Пат. 2334987 Рос. Федерация, РФ МПК G 01 N 33/68. Способ диагностики патологии эндометрия у больных миомой матки [Текст] / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, Д. Л. Оводенко, И. А. Шрамкова,

А. А. Арутюнян; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. – № 2007113729/15; заявл. 12.04.2007; опубл. 27.09.2008.

23. Долгушина, В. Ф. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита у женщин с миомой матки [Текст] / В. Ф. Долгушина, Т. В. Надвикова, Н. А. Трошина, Т. В. Надвикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 5. – С. 46–50.

24. Долгушина, В. Ф. Клиническая характеристика хронического эндометрита [Текст] / В. Ф. Долгушина, Т. В. Надвикова, Н. А. Трошина, Н. П. Летягина // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 56–59.

25. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. Жизнь, смерть, созидание и разрушение. Физиологические и клинико-биохимические аспекты [Текст] / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Мед. пресса, 2006. – 394 с.

26. Дубровина, С. О. Предупреждение перитонеальных спаек в оперативной гинекологии [Текст] / С. О. Дубровина // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 46–50.

27. Дынник, В. А. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода [Текст] / В. А. Дынник, Д. А. Кашкалда // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 160.

28. Дынник, В. А. Проявления метаболического синдрома у больных с аномальными маточными кровотечениями [Текст] / В. А. Дынник // Украинский журнал детской эндокринологии. – 2014. – № 2 (10). – С. 27–32.

29. Дынник, В. А. Характеристика системы гемостаза у больных с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода [Текст] / В. А. Дынник // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 3 (59). – С. 66.

30. Ермолаева, Е. Н. Церулоплазмин – эндогенный регулятор функционального состояния тромбоцитов [Текст] / Е. Н. Ермолаева, Л. В. Кривохижина, С. А. Кантюков, В. П. Яковлева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–3. – С. 492–495.

31. Завалко, А. Ф. Динамика показателей антиокислительной активности плазмы крови при физиологическом и осложненном течении I триместра беременности [Текст] / А. Ф. Завалко, Э. Т. Нурмухаметова, В. В. Котельников // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» : реабилитация, врач и здоровье. – 2015. – № 1 (17). – С. 28–32.

32. Завьялов, В. М. Морфология сыворотки крови в диагностике и оценке эффективности лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. М. Завьялов. – М., 2005. – 24 с.

33. Зароченцева, Н. В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) [Текст] / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова // Гинекология. – 2013. – № 4. – С. 65–69.

34. Исупова, Г. Н. Жидкокристаллическая структура плазмы при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных [Текст] / Г. Н. Исупова, Н. Н. Кузнецов, Г. А. Вершинина, Т. Б. Аболина, М. Н. Мухомедзян // Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения : сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 22–23 ноября 2001 г.). – М. : Российский НИИ геронтологии Минздрава РФ, 2001. – С. 28–30.

35. Казак, А. В. Клиническая оценка психологических особенностей женщин репродуктивного возраста с хроническими аномальными маточными кровотечениями [Текст] / А. В. Казак // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 52–56.

36. Карташова, О. А. Морфология ротовой жидкости у больных [Текст] / О. А. Карташова, Э. М. Гильмияров, М. С. Клейман, С. Р. Нуретдинова, О. В. Желтякова // Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения : сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 22–23 ноября 2001 г.). – М. : Российский НИИ геронтологии Минздрава РФ, 2001. – С. 104–105.

37. Коваль, Е. Ю. Хронический эндометрит как одна из причин формирования гиперпластического процесса эндометрия [Текст] / Е. Ю. Коваль, Е. В. Уткин // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии : междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья : сборник научных трудов, посвященный 40-летию образования кафедры акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 120–127.

38. Кожемятова, И. В. Диагностическая значимость маркеров структуропостроения цервикальной слизи и показателей местного иммунитета при заболеваниях шейки матки [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Кожемятова. – Волгоград, 2010. – 26 с.

39. Коколина, В. Ф. Маточные кровотечения пубертатного периода [Текст] / В. Ф. Коколина. – М. : АдамантЪ, 2012. – 40 с.

40. Кокорева, С. А. Текстуры отделяемого послеоперационной раны в оценке состояния и прогнозе ее заживления [Текст] / С. А. Кокорева, С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин, В. Г. Зенгер // Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения : сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 22–23 ноября 2001 г.). – М. : Российский НИИ геронтологии Минздрава РФ, 2001. – С. 88–90.

41. Колмык, В. А. Преимущества иммуногистохимического метода в диагностике хронического эндометрита [Текст] / В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 11–15.

42. Краевой, С. А. Кристаллизация различных биожидкостей [Текст] / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой. – М., 2014. – 188 с.

43. Краевой, С. А. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли [Текст] / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой. – М., 2014. – 248 с.

44. Краснопольский, В. И. Гнойная гинекология [Текст] / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. – М. : МЕД-пресс, 2006. – 288 с.

45. Кузнецова, А. В. Морфологические аспекты диагностики хронического эндометрита [Текст] / А.В. Кузнецова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 73–75.

46. Кузнецова, Т. В. Особенности морфологической картины биологических жидкостей при плацентарной недостаточности различного генеза [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Кузнецова. – М., 2003. – 154 с.

47. Купчинская, С. С. Биологическая и патогенетическая роль антиоксидантной системы в функционировании живого организма (обзор литературы) [Текст] / С. С. Купчинская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 1–2. – С. 56–59.

48. Липова, Е. В. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста : клиничко-лабораторная диагностика [Текст] / Е. В. Липова, М. Н. Болдырева, Д. Ю. Трофимов, Ю. Г. Витвицкая, И. Ю. Чухриенко, М. А. Мирзоянц. – М. : Российская медицинская академия последиplomного образования, 2009. – 46 с.

49. Лузин, А. А. Оптимизация врачебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Лузин. – Омск, 2009. – 156 с.

50. Маркин, Л. Б. Аномальные маточные кровотечения – изменилась не только терминология, но и концептуальный подход к проблеме [Текст] / Л. Б. Маркин, С. Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (3–9). – С. 104–117.

51. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты [Текст] / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М. : Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

52. Мурашко, О. В. Определение активности миелопероксидазы у женщин с доброкачественными опухолями яичников [Текст] / О. В. Мурашко, О. К. Кулага, И. В. Горудко, Д. В. Григорьева, О. В. Бичан // Медицинский журнал. – 2014. – № 1 (47). – С. 94–96.

53. Никулина, Д. М. Белки беременности и стадиоспецифические антигены с позиций современных направлений молекулярной биологии [Текст] : актовая речь / Д. М. Никулина. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2011. – 40 с.

54. Оводенко, Д. Л. Биохимические и морфоструктурные маркеры биологических жидкостей в диагностике заболеваний придатков матки [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Д. Л. Оводенко. – М., 2009. – 104 с.

55. Олина, А. А. Применение метода кристаллографии для изучения влагалищной жидкости при неспецифических инфекционных заболеваниях влагалища [Текст] / А. А. Олина, Т. И. Карпунина, Н. В. Чемурзиева // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции. – Чита, 2008. – С. 87–88.

56. Петров, Ю. А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях [Текст] / Ю. А. Петров // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 522–525.

57. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте : этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. А. Петров. – М., 2012. – 47 с.

58. Петрунин, Д. Д. Иммунохимическая идентификация органоспецифического альфа2-глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости [Текст] / Д. Д. Петрунин, И. М. Грязнова, Ю. А. Петрунина, Ю. С. Татаринцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 7. – С. 803–804.

59. Петрунин, Д. Д. Иммунохимическая идентификация термостабильного альфа-гликопротеина в сыворотках крови при некоторых заболеваниях с патологией иммунной системы [Текст] / Д. Д. Петрунин, Ю. М. Лопухин, М. Н. Молоденков, Г. А. Олефиренко // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1982. – № 4. – С. 66–68.

60. Плясунова, М. П. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии [Текст] / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 44–53.

61. Подзолкова, Н. М. Нарушения менструального цикла в репродуктивном периоде [Текст] / Н. М. Подзолкова, В. А. Даньшина // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 44–49.
62. Посисеева, Л. В. «Новые» плацентарные белки в оценке нормальной и нарушений репродукции человека [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Посисеева. – Иваново, 1991. – 326 с.
63. Посисеева, Л. В. Пат. 2108750 Рос. Федерация, МПК⁶ А 61 В 10/00, G 01 N 33/53. Способ диагностики хронического эндометрита [Текст] / Л. В. Посисеева, Е. Л. Бойко, Н. Ю. Борзова, А. И. Малышкина, Н. В. Шехлова; заявитель и патентообладатель Ивановский НИИ материнства и детства МЗ и МП РФ. – № 95116328/14; заявл. 25.09.1995; опубл. 20.04.1998.
64. Посисеева, Л. В. Реабилитация репродуктивного здоровья [Текст] / Л. В. Посисеева, Л. В. Бойко, Н. Ю. Борзова, А. И. Ширинова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. – С. 42–46.
65. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность [Текст] / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
66. Радзинский, В. Е. Руководство к практическим занятиям по гинекологии [Текст] : учебное пособие для студентов и ординаторов / В. Е. Радзинский. – М. : ООО «МИА», 2005. – 520 с.
67. Рудакова, Е. Б. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 6–11.
68. Савельева, Г. М. Гистероскопия [Текст] : атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 248 с.
69. Саидова, Р. А. Принципы патогенетической терапии аномальных маточных кровотечений в разные периоды жизни женщины [Текст] / Р. А. Саидова, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 82–83.

70. Салех, Р. Х. Особенности изменений параметров свободнорадикального окисления, эндогенной интоксикации и состояния печени при лечении больных дисфункциональными маточными кровотечениями прогестероном и утрожестаном [Текст] / Р. Х. Салех // Вестник Российского университета дружбы народов. – Серия : Медицина. – 2011. – № 1. – С. 39–42.

71. Салимова, Л. Я. Генетические и иммунологические факторы репродуктивного здоровья женщин с хроническими воспалительными заболеваниями матки [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Я. Салимова. – М., 2005. – 136 с.

72. Серов, В. Н. Комплексное лечение хронического эндометрита : клиничко-морфологическое обоснование использования физиотерапии [Текст] / В. Н. Серов, Е. А. Коган, Е. В. Силантьева // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 46–50.

73. Сибирская, Е. В. Маточное кровотечение пубертатного периода : медико-генетические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Сибирская. – М., 2011. – 203 с.

74. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием [Текст] : методические пособия и клинические протоколы / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 224 с.

75. Синчихин, С. П. Пат. 2268465 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/49. Способ прогнозирования родовой деятельности [Текст] / С. П. Синчихин, В. Ф. Коколина, А. К. Аюпова; заявитель и патентообладатель С. П. Синчихин. – № 2004106229/15; заявл. 02.03.2004; опубл. 10.08.2005.

76. Скобенников, А. Ю. Диагностические критерии различных патологических состояний картины фации сыворотки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией [Текст] / А. Ю. Скобенников, А. М. Торчинов, С. Г. Цахилова, А. И. Сергеев // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 62–65.

77. Смирнова, Л. Е. Коррекция железодефицитных состояний у пациенток с ювенильными маточными кровотечениями [Текст] / Л. Е. Смирнова, Е. В. Полухова, В. И. Фириченко, А. М. Торчинов // Фарматека. – 2014. – № 4 (277). – С. 71–75.

78. Сотникова, Н. Ю. Пат. 2173466 Рос. Федерация. МПК⁷ G 01 N 33/53. Способ диагностики внутреннего эндометриоза [Текст] / Н. Ю. Сотникова, Т. А. Соловьева, И. К. Богатова, Ю. С. Анциферова, Е. А. Букина : заявитель и патентообладатель Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Гордокова. – № 99110465/14; заявл.: 17.05.1999; опубл. 10.09.2001.

79. Стрижаков, А. Н. Синдром задержки роста плода : патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 120 с.

80. Сурикова, Е. И. Диагностическое значение определения уровня гаптоглобина и активности церулоплазмينا у больных раком яичников [Текст] / Е. И. Сурикова, И. А. Горошинская, Н. А. Максимова, П. С. Качесова, М. М. Сергеева // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 29–33.

81. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит [Текст] / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

82. Табакман, Ю. Ю. Аномальные маточные кровотечения : структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения [Текст] / Ю. Ю. Табакман, А. Х. Биштави, О. А. Горных, А. Г. Солопова, В. Н. Гулиева // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 54–56.

83. Тананакина, Е. Н. Эффективность применения препарата Мелатонина у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями с сочетанной экстрагенитальной патологией [Текст] / Е. Н. Тананакина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 31–38.

84. Тапильская, Н. И. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза [Текст] / Н. И. Тапильская, С. А. Карпеев, И. В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 104–109.

85. Татаринев, Ю. С. Гликоделины – специфические белки репродуктивной системы [Текст] / Ю. С. Татаринев // Белки-маркеры патологических состояний : мат-лы 2-й школы семинара и научной конференции молодых ученых с международным участием. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2001 – С. 51–52.

86. Татаринев, Ю. С. Специфический альфа2-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека : 20 лет от фундаментальных исследований до внедрения в клиническую практику [Текст] / Ю. С. Татаринев, Л. В. Посисеева, Д. Д. Петрунин. – М.-Иваново : МИК, 1998. – 127 с.

87. Татарчук, Т. Ф. Маточные кровотечения : новая терминология и особенности терапии в пубертатном периоде [Текст] / Т. Ф. Татарчук // Здоровье Украины. – 2009. – № 24/1. – С. 44–45.

88. Ташухожаева, Д. Т. Профилактика внутриматочных синехий при самопроизвольном аборте : дис. ... канд. мед. наук / Д. Т. Ташухожаева. – Волгоград, 2014. – 150 с.

89. Таюкина, И. П. Состояние эндометрия при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и лечении с использованием Индол-3-карбинола и интерферона (клинико-морфологическое исследование) : дис. ... канд. мед. наук / И. П. Таюкина. – Томск, 2010. – 127 с.

90. Тишкова, О. Г. Клинико-диагностическое и прогностическое значение биологических жидкостей при неразвивающейся беременности : дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Тишкова. – Волгоград, 2014. – 145 с.

91. Трубникова, Л. И. Критерии структур биологических жидкостей при плацентарной недостаточности [Текст] / Л. И. Трубникова, С. Н. Шатохина, Т. В. Кузнецова // Мать и дитя : мат-лы III Российского форума (22–26 октября 2001 г.) / гл. ред. В. И. Кулаков, ред. В. Н. Серов. – М. : МЕДИ Экспо, 2001. – С. 228–229.

92. Трубникова, Л. И. Особенности липидного обмена и кристаллографических показателей биологических жидкостей при сахарном диабете у беременных [Текст] / Л. И. Трубникова, М. Л. Алютова, Т. В. Кузнецова, В. Д. Таджиева // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 14–18.

93. Трубникова, Л. И. Структурные компоненты биологических жидкостей у беременных с гестозом [Текст] / Л. И. Трубникова, С. Н. Шатохина, Т. В. Кузнецова, Ф. А. Измайлова, В. Д. Таджиева // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 35–39.

94. Уварова, Е. В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода [Текст] / Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 3. – С. 73–87.

95. Уварова, Е. В. Маточные кровотечения пубертатного периода [Текст] / Е. В. Уварова, Н. М. Веселова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 5. – С. 35–39.

96. Унанян, А. Н. Хронический эндометрит : этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии [Текст] / А. Н. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 35–40.

97. Феофилова, М. А. Тезиография крови здоровых женщин [Текст] / М. А. Феофилова // Вестник службы крови. – 2013. – № 1. – С. 16–19.

98. Фролова, М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Ю. Фролова. – М., 2009. – 32 с.

99. Хелашвили, И. Г. Хронический эндометрит : клинкоморфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Г. Хелашвили. – Челябинск, 2014. – 22 с.

100. Хрулева, Н. В. Исследование морфологической картины фолликулярной жидкости [Текст] / Н. В. Хрулева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. – № 7–8. – С. 191–194.

101. Чермных, С. В. Морфологическая структура сыворотки крови в диагностике и оценке эффективности лечения акушерских осложнений / С. В. Чермных // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 3–10.

102. Чернуха, Г. Е. Воспаление – биологическая основа обильного менструального кровотечения, дисменореи, нарушений ЦНС. Комплексное решение проблемы [Текст] / Г. Е. Чернуха, Л. М. Ильина // Медицинский совет. – 2015. – № XX. – С. 20–27.

103. Чернуха, Г. Е. Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций [Текст] / Г. Е. Чернуха, Ю. И. Немова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 2–7.

104. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.

105. Шабалин, В. Н. Принципы аутоволновой самоорганизации биологических жидкостей [Текст] / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 3. – С. 45–49.

106. Шабалов, В. Н. Основы перинатологии [Текст] / В. Н. Шабалов, Ю. В. Цвелев. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с.

107. Шанькова, И. Л. Реабилитация репродуктивного здоровья девушек-подростков после медицинского аборта [Текст] / И. Л. Шанькова, Е. Г. Гуменюк // Мать и дитя : мат-лы IX Всероссийского научного форума (г. Москва, 2–5 октября 2007 г.) / ред. : Г. Т. Сухих, В. П. Прилепская; сост. П. Н. Абакарова. – М. : МЕДИ Экспо, 2007. – С. 571.

108. Шатохина, С. Н. Атлас неклочных тканей человека в норме и патологии [Текст] : в 3 т. / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин. – М.-Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2011. – Т. I : Морфологические структуры мочи. – 208 с.

109. Шварев, Е. Г. Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей – новый способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза [Текст] / Е. Г. Шварев, Л. В. Дикарева, Ю. С. Засуха, А. К.

Аюпова // Актуальные вопросы современной медицины : труды АГМА (посвящено 90-летию АГМА). – 2008. – Т. 37, № 61. – С. 108–109.

110. Шварев, Е. Г. Морфоструктурные и биохимические особенности биологических жидкостей больных опухолями яичников [Текст] / Е. Г. Шварев, Д. Л. Оводенко, Л. В. Дикарева, О. Е. Зайцева // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 155–159.

111. Шварев, Е. Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия : дис. ... д-ра мед. наук / Е. Г. Шварев. – СПб., 1993. – 267 с.

112. Шевченко, О. П. Иммунологические исследования антигенов эндометрия [Текст] / О. П. Шевченко, Т. Я. Пшеничников, Н. И. Волков, Д. Д. Петрунин // Иммунология. – 1985. – № 3. – С. 73–74.

113. Юдаев, В. Н. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь [Текст] / В. Н. Юдаев, О. Ф. Серова, И. А. Трифонова // Вестник последипломого медицинского образования. – 2010. – № 1. – С. 36–38.

114. Ярема, И. В. Хронический эндометрит : современный взгляд на диагностику и лечение [Текст] / И. В. Ярема, А. И. Марченко, М. Н. Фомина, Н. А. Шешукова, А. Г. Тагирова // Хирург. – 2013. – № 4. – С. 75–86.

115. Abdelazim, I. A. Pipelle endometrial sampling versus conventional dilatation & curettage in patients with abnormal uterine bleeding [Text] / I. A. Abdelazim, A. Aboelezz, A. F. Abdulkareem // J. Turk Ger Gynecol Assoc. – 2013. – № 14 (1). – P. 1–5.

116. Abughila, N. Correlation between endometrial thickness and histopathology in abnormal uterine bleeding among Libyan women [Text] / N. Abughila, M. Shemish, E. Ekari and N. Gantri // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2009. – Vol. 107. – Supp. 2. – P. 95–96.

117. ACOG committee opinion no. 557 : Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. American of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 121 (№ 4). – P. 891–896.

118. Alay, A. Comparison of two modalities : a novel technique, 'chromohysteroscopy', and blind endometrial sampling for the evaluation of abnormal uterine bleeding [Text] / A. Alay, T. A. Usta, P. Ozay, O. Karadugan, U. Ates // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – № 40 (5). – P. 1407–1414.

119. Alborzi, S. Sonohysterography versus transvaginal sonography for screening of patients with abnormal uterine bleeding [Text] / S. Alborzi, M. E. Parsanezhad, N. Mahmoodian, S. Alborzi, M. Alborzi // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2007. – № 96. – P. 20–23.

120. Allickson, J. G. Recent studies assessing the proliferative capability of a novel adult stem cell identified in menstrual blood [Text] / J. D. Allickson, A. Sanchez, N. Yefimenko // *Open Stem Cell J.* – 2011. – № 3. – P. 4–10.

121. Bahamondes, L. Recent advances in managing and understanding menstrual disorders [Text] / L. Bahamondes, M. Ali // *F1000Prime Rep.* – 2015. – № 3. – P. 7–33.

122. Baral, R. Histopathological pattern of endometrial samples in abnormal uterine bleeding [Text] / R. Baral, S. Pudasini // *J. Pathol Nepal.* – 2011. – № 2. – P. 13–16.

123. Belli, A. M. Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline 44 / A. M. Belli, D. Crowe, S. Duffy, S. Gray, Y. Gunaratnam, M. A. Lumsden, K. McPherson, D. Parkin, J. Preston, M. Shapley, B. York, J. Freer, J. Seddon, M. Baldwin, P. J. Robb. – London : National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. – 34 p.

124. Berbic, M. Inflammation and endometrial bleeding [Text] / M. Berbic, C. H. Ng, I. S. Fraser // *Climacteric.* – 2014. – № 17. – Suppl. 2. – P. 47–53.

125. Bhattacharya, S. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena for heavy menstrual bleeding : a systematic review of clinical effectiveness and cost-

effectiveness analysis [Text] / S. Bhattacharya, L. J. Middleton, A. Tsourapas // Health Technol. Assess. – 2011. – Vol. 15 (№ 19). – P. 1–252.

126. Borlongan, C. V. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke [Text] / C. V. Borlongan, Y. Kaneko, M. Maki // Stem Cells Dev. – 2010. – № 19. – P. 439–451.

127. Bradley, L. D. Diagnosis of abnormal uterine bleeding with biopsy or hysteroscopy [Text] / L. D. Bradley // Menopause. – 2011. – № 18 (4). – P. 425–433.

128. Carvalho, F. M. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients : a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis [Text] / F. M. Carvalho, F. N. Aguiar, R. Tomioka, R. M. de Oliveir, N. Frantz, J. Ueno // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – № 170 (1). – P. 152–156.

129. CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines // MMWR. – 2010. – Vol. 59. – № RR–12. – 110 p.

130. Cederholm-Williams, S. A. Consumption of fibrinolytic proteins in menstrual fluid from women with normal menstrual blood loss [Text] / S. A. Cederholm-Williams, C. P. Rees Margaret, A. C. Turnbull // J. Clin. Pathol. – 1984. – № 37. – P. 879–881.

131. Chan, R. W. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells [Text] / R. W. Chan, K. E. Schwab, C. E. Gargett // Biol. Reprod. – 2004. – № 70. – P. 1738–1750.

132. Chretien, F. C. Crystallographic investigation of the dried exudate of the major vestibular (Bartholin's) glands in women [Text] / F. C. Chretien, J. Berthou // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2007. – № 135. – P. 116–122.

133. Cicinelli, E. Chronic endometritis : correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies [Text] / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti, G. Colafoglio, N. Saliani, L. Resta, D. Rizzi, D. De Vito // Fertility and Sterility. – 2008. – Vol. 89. – Iss. 3. – P. 677–684.

134. Cicinelli, E. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy [Text] / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti, M. Tartagni, M. Marinaccio, C. Bulletti, G. Colafiglio // *J. Minim Invasive Gynecol.* – 2005. – № 12 (6). – P. 514–518.

135. Confino, E. Abnormal uterine bleeding, a new terminology is needed [Text] / E. Confino // *Fertil. Steril.* – 2007. – № 87 (3). – P. 479–480.

136. Critchley, H. O. A five-year international review process concerning terminologies, definitions, and related issues around abnormal uterine bleeding [Text] / H. O. Critchley, M. G. Munro, M. Broder, I. S. Fraser // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – № 29 (5). – P. 377–382.

137. Davidson, B. R. Abnormal uterine bleeding during the reproductive years [Text] / B. R. Davidson, C. M. Dipiero, K. D. Govo, S. S. Littleton, J. L. Neal // *J. Midwifery Womens Health.* – 2012. – № 57 (3). – P. 248–254.

138. Davies, J. Endometrial haemostasis and menstruation [Text] / J. Davies, R. A. Kadir // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2012. – № 13 (4) – P. 289–299.

139. Deligeoroglou, E. Menstrual disorders [Text] / E. Deligeoroglou, G. Creatsas // *Endocr Dev.* – 2012. – № 22 – P. 160–170.

140. Demir, M. E. Oxidative stress parameters and ceruloplasmin levels in patients with severe preeclampsia [Text] / M. E. Demir, T. Ulas, M. S. Dal, M. A. Eren, H. Aydogan, S. Yalcin, A. Camuzcuoglu, N. G. Hilali, N. Aksoy, H. Buyukhatipoglu // *Clin Ter.* – 2013. – № 164 (2). – P. 83–87.

141. Dey, M. Serum Cholesterol and Ceruloplasmin Levels in Second Trimester can Predict Development of Pre-eclampsia [Text] / M. Dey, D. Arora, N. Narayan, R. Kumar // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2013. – № 5 (1). – P. 41–46.

142. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis [Text] / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino, M. Ragusa, M. Farina, M. A. Palumbo, A. Cianci // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 69 (5). – P. 509–517.

143. Doraiswami, S. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding [Text] / S. Doraiswami, T. Johnson, S. Rao, A. Rajkumar,

J. Vijayaraghavan, V. K. Panicker // J. Obstet Gynaecol India. – 2011. – № 61 (4). – P. 426–430.

144. Ewies, A. A. Endometrial biopsy in women with abnormal uterine bleeding : inadequate and unassessable categorisation is not clinically relevant [Text] / A. A. Ewies, K. A. Shaaban, R. Merard, U. Zanetto // J. Clin. Pathol. – 2014. – № 67 (8). – P. 673–677.

145. Fazio, S. B. Abnormal uterine bleeding [Text] / S. B. Fazio, A. N. Ship // South. Med. J. – 2007. – № 100 (4). – P. 376–382.

146. Ferenczy, A. Pathophysiology of endometrial bleeding [Text] / A. Ferenczy // Maturitas. – 2003. – № 45 (1) – P. 1–14.

147. Finco, A. Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women [Text] / A. Finco, G. Centini, L. Lazzeri, E. Zupi // Womens Health (Lond Engl). – 2015. – № 11 (4). – P. 513–525.

148. Fraser, I. S. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest : a randomized, double-blind Phase III trial [Text] / I. S. Fraser, J. T. Jensen // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26 (№ 10). – P. 2698–2708.

149. Gargett, C. E. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal cells from human endometrium [Text] / C. E. Gargett, K. E. Schwab, R. M. Zillwood // Biol. reprod. – 2009. – № 80. – P. 1136–1145.

150. Gendron, N. Group A Streptococcus Endometritis following Medical Abortion [Text] / N. Gendron, C. Joubrel, S. Nedellec, J. Campagna, A. Agostini, F. Doucet-Populaire, A. Casetta, J. Raymond, C. Poyart, S. Kernéis // J. Clin. Microbiol. – 2014. – № 52 (7). – P. 2733–2735.

151. Gkrozou, F. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies [Text] / F. Gkrozou, G. Dimakopoulos, T. Vrekoussis, L. Lavasidis, A. Koutlas, I. Navrozoglou, T. Stefos, M. Paschopoulos // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – № 291 (6) – P. 1347–1354.

152. Gruner, O. C. Experience with the Pfeiffer crystallization method for the diagnosis cancer [Text] / O. C. Gruner // Canadian Med. Assoc. J. – 1940. – № 43 (2). – P. 99–106.

153. Guida, M. Salivary ferning and the menstrual cycle in women [Text] / M. Guida, M. Barbato, P. Bruno, G. Lauro, C. Lampariello // Clin-Exp-Obstet-Gynecol. – 1993. – № 20 (1). – P. 48–54.

154. Guo, G. L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis [Text] / G. L. Guo, S. Y. Chen, W. Zhang, C. Zhang, L. He // Clin Exp. Obstet Gynecol. – 2013. – № 40 (2). – P. 250–252.

155. Hida, N. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells [Text] / N. Hida, N. Nishiyama, S. Miyoshi // Stem Cells. – 2008. – № 26. – P. 1695–1704.

156. Jensen, J. T. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest : a randomized controlled trial [Text] / J. T. Jensen, S. Parke, U. Mellinger // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117 (№ 4). – P. 777–787.

157. Kannar, V. Evaluation of Endometrium for Chronic Endometritis by Using Syndecan-1 in Abnormal Uterine Bleeding [Text] / V. Kannar, H. K. M. Lingaiah, V. Sunita // J. Lab Physicians. – 2012. – № 4 (2). – P. 69–73.

158. Kasius, J. C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome [Text] / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain, D. M. Sie-Go, R. J. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, F. J. Broekmans // Fertil. Steril. – 2011. – № 96 (6). – P. 1451–1456.

159. Kasius, J. C. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases : a multicenter observer study [Text] / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. Sie-Go, C. Bourgain, M. J. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // Hum. Reprod. – 2012. – № 27 (1). – P. 153–158.

160. Katsetos, C. Comparison of transvaginal 3D sonohysterography with outpatient hysteroscopy in the evaluation of abnormal uterine bleeding [Text] / C. Katsetos, S. Radhakrishnan, A. Koumousidis, M. Kontoyannis, V. Sanoulis, D. Spaliaras, S. Kouvelas // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2013. – № 40 (1). – P. 74–77.

161. Kaur, N. Correlation between cytological and histopathological examination of the endometrium in abnormal uterine bleeding [Text] / N. Kaur, J. S. Chahal, U. Bandlish, R. Kaul, K. Mardi, H. Kaur // *J. Cytol.* – 2014. – № 31 (3). – P. 144–148.

162. Kayastha, S. Study of endometrial tissue in dysfunctional uterine bleeding [Text] / S. Kayastha // *Nepal Med. Coll. J.* – 2013. – № 15 (1). – P. 27–30.

163. Kim, J. H. Identification of candidate biomarkers using the Experion automated electrophoresis system in serum samples from ovarian cancer patients [Text] / J. H. Kim, Y. W. Kim, I. W. Kim, D. C. Park, Y. W. Kim, K. H. Lee, C. K. Jang, W. S. Ahn // *Int. J. Oncol.* – 2013. – № 42 (4). – P. 1257–1262.

164. Kirchoff, H. Die Genitaltuberkulose der Frau (Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie) [Text] / H. Kirchoff // *Arch. Gynak.* – 1955. – Vol. 186. – P. 278.

165. Kirchoff, H. Genitaltuberkulose der Frau einschliesslich Peritoneal tuberculose [Text] / H. Kirchoff, H. Kraubig. – Gottingen, 1964. – 403 p.

166. Klyushnenkova, E. T cells responses to allogenic human mesenchymal stem cells : immunogenicity, tolerance, and suppression [Text] / E. Klyushnenkova, J. D. Mosca, V. Zernetkina // *J. Biomed. Sci.* – 2005. – № 12. – P. 24–57.

167. Kopaczewski, W. Point isoélectrique ou zones de labilité colloïdale? [Text] / W. Kopaczewski // *Protoplasma.* – 1931. – Vol. 13. – Iss. 1. – P. 405–420.

168. Kopaczewski, W. Role de la tension superficielle en biologie [Text] / W. Kopaczewski // *Protoplasma.* – 1933. – Vol. 19. – Iss. 1. – P. 255–292.

169. Kowalczyk, D. Clinical value of real time 3D sonohysterography and 2D sonohysterography in comparison to hysteroscopy with subsequent histopathological examination in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding [Text] / D. Kowalczyk, W. Guzikowski, J. Więcek, U. Sioma-Markowska // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2012. – № 33 (2). – P. 212–216.

170. Kriplani, A. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia [Text] / A. Kriplani, B. M. Singh, S. Lal,

N. Agarwal // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2007. – № 97. – P. 190–194.

171. Le Blanc, K. Mesenchymal stromal cells : tissue repair and immune modulation [Text] / K. Le Blanc // *Cytotherapy*. – 2006. – № 8. – P. 559–561.

172. Le Blanc, K. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells [Text] / K. Le Blanc, L. Tamik, E. Zetterberg // *Exp. Haematol.* – 2003. – № 31. – P. 890–896.

173. Lin, J. Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium [Text] / J. Lin, D. Xiang, J. Zhang // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2011. – № 12. – P. 372–380.

174. Madhra, M. Abnormal uterine bleeding : advantages of formal classification to patients, clinicians and researchers [Text] / M. Madhra, I. S. Fraser, M. G. Munro, H. O. Critchley // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – № 93 (7). – P. 619–625.

175. Matteson, K. A. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care : analyses using the Medical Expenditures Panel Survey [Text] / K. A. Matteson, C. A. Raker, M. A. Clark, K. D. Frick // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2013. – № 22 (11). – P. 959–965.

176. Matthews, M. L. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women [Text] / M. L. Matthews // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – № 42 (1). – P. 103–115.

177. McQueen, D. B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise [Text] / D. B. McQueen, L. A. Bernardi, M. D. Stephenson // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101. – Iss. 4. – P. 1026–1030.

178. Meng, X. Endometrial regenerative cells : a novel stem cell population [Text] / X. Meng, T.E. Ichim, J. Zhong // *J. Transl. Med.* – 2007. – № 5. – P. 5–57.

179. Mesci-Haftaci, S. Endometrial curettage in abnormal uterine bleeding and efficacy of progestins for control in cases of hyperplasia [Text] / S. Mesci-Haftaci, H. Ankarali, A. Yavuzcan, M. Caglar // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – № 15 (8). – P. 3737–3740.

180. Micle, O. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome [Text] / O. Micle, M. Muresan, L. Antal, F. Bodog, A. Bodog // *J. Med Life*. – 2012. – № 5 (1). – P. 68–73.

181. Mistry, H. D. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia [Text] / H. D. Mistry, C. A. Gill, L. O. Kurlak, P. T. Seed, J. E. Hesketh, C. Méplan, L. Schomburg, L. C. Chappell, L. Morgan, L. Poston; SCOPE Consortium // *Free Radic Biol. Med*. – 2015. – № 78. – P. 147–155.

182. Munro, M. G. FIGO classification tem (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders [Text] / M. G. Munro, H. O. Critchley, M. S. Broder // *Int J. Gynaecol Obstet*. – 2011. – Vol. 113. – P. 3–13.

183. Murphy, M. P. Allogeneic endometrial regenerative cells : An «Off the shelf solution» for critical limb ischemia [Text] / M. P. Murphy, H. Wang, A. N. Patel // *J. Transl. Med*. – 2008. – № 6. – P. 6–45.

184. Nouri, M. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor [Text] / M. Nouri, A. Tavakkolian, S. R. Mousavi // *Diabetes Metab Syndr*. – 2014. – № 8 (1). – P. 1–2.

185. Ouattara, A. Unsafe abortions in countries that restrict legal abortions Epidemiologic, clinical, and prognostic aspects at the University Hospital Center Yalgado-Ouédraogo of Ouagadougou [Text] / A. Ouattara, A. Ouédraogo, C. M. Ouédraogo, J. Lankoande // *Med. Sante Trop*. – 2015. – № 25 (2). – P. 210–214.

186. Özdemir, S. Relation of metabolic syndrome with endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding [Text] / S. Özdemir, G. Batmaz, S. Ates, C. Celik, F. Incesu, C. Peru // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – № 12. – P. 1–5.

187. Ozgu-Erdinc, A. S. Mid-trimester maternal serum and amniotic fluid biomarkers for the prediction of preterm delivery and intrauterine growth retardation [Text] / A. S. Ozgu-Erdinc, S. Cavkaytar, A. Aktulay, U. Buyukkagnici, S.

Erkaya, N. Danisman // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – № 40 (6). – P. 1540–1546.

188. Padykula, H. A. Regeneration in the primate uterus : the role of stem cells [Text] / H. A. Padykula // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1991. – № 622. – P. 47–56.

189. Parveen, S. Role of sonohysterography in evaluation of abnormally thickened endometrium causing abnormal uterine bleeding with histopathological correlation [Text] / S. Parveen, S. A. Azad, J. Mohammad, S. Haque, R. S. Shanta, S. M. Rahman // *Bangladesh Med Res Counc Bull.* – 2014. – № 40 (1). – P. 10–14.

190. Patel, A. N. Multipotent menstrual blood stromal stem cells, isolation characterization and differentiation [Text] / A. N. Patel, E. Park, M. Kuzman // *Cell Transplant.* – 2008. – № 17. – P. 303–311.

191. Pearlman, M. D. What is new in abnormal uterine bleeding? Best articles from the past year [Text] / M. D. Pearlman // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 124 (1). – P. 159–161.

192. Pejić, S. Antioxidant status in blood of gynaecological patients : influence of diagnosis and reproductive factors [Text] / S. Pejić, V. Stojiljković, A. Todorović, L. Gavrilović, N. Popović, I. Pavlović, S. B. Pajović // *Folia Biol. (Praha).* – 2015. – № 61 (1). – P. 26–32.

193. Pfeiffer, E. Sensitive Crystallization Processes. A Demonstration of Formative Forces in the Blood [Text] / E. Pfeiffer. – N-Y. : Anthroposophic Press, Spring Valley, 1936. – 59 p.

194. Pizarro, A. R. Organism-Specific Chronic Endometritis Is Not A Cause of Abnormal Uterine Bleeding [Text] / A. R. Pizarro, R. Jamison, J. Matthews-Greer, R. Silberman, J. Baier, J. B. Unger // *Journal of Pelvic Surgery.* – 2001. – Vol. 7. – Iss. 3. – P. 147–150.

195. Polak, G. Increased levels of proteins of the acute inflammatory phase in the peritoneal fluid of women with advanced stages of endometriosis [Text] / G. Polak, B. Barczyński, W. Bednarek, W. Kwaśniewski, I. Wertell, M. Derewianka-Polak, M. Makara-Studzińska, J. Kotarski // *Ginekol Pol.* – 2015. – № 86 (6). – P. 414–418.

196. Prendergast, E. N. Endometrial biopsy results in women with abnormal uterine bleeding : a county hospital experience [Text] / E. N. Prendergast, E. Misch, Y. A. Chou, A. Roston, A. Patel // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 123. – Supp. 1. – P. 319–323.

197. Rotta, L. Determination of the fertile period during the menstrual cycle in women by monitoring changes in crystallization of saliva with the PC2000IMPCON minimicroscope [Text] / L. Rotta, E. Matechova, M. Cerny, Z. Pelak // *Cesk-Gynekol.* – 1992. – Vol. 57, № 7. – P. 340–352.

198. Sanam, M. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle – a Clinical Trial [Text] / M. Sanam, M. M. Majid // *Asian Pac J. Cancer Prev.* – 2015. – № 16 (12). – P. 4971–4975.

199. Schwab, K. E. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle [Text] / K. E. Schwab, R. W. Chan, C. E. Gargett // *Fertil. Steril.* – 2005. – № 84. – P. 1124–1130.

200. Seid, M. H. Effect of ferumoxytol on quality of life in iron deficiency anemia from abnormal uterine bleeding [Text] / M. H. Seid, N. V. Dahl, G. Lau, K. Bernard, W. Strauss // *Obstet Gynecol.* – 2014. – № 123. – Supp. 1. – P. 1818–1822.

201. Sens, A. Presence of *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, α -hemolytic streptococci, and coagulase-negative staphylococci and prevalence of subclinical endometritis [Text] / A. Sens, W. Heuwieser // *J. Dairy Sci.* – 2013. – № 96 (10) – P. 6347–6354.

202. Sharma, S. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding [Text] / S. Sharma, R. Makaju, S. Shrestha, A. Shrestha // *Kathmandu Univ Med J. (KUMJ).* – 2014. – № 12 (48). – P. 275–278.

203. Singh, S. Clinical Practice – Gynaecology Committee. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women [Text] / S. Singh // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013. – Vol. 35 (№ 5). – P. 473–475.

204. Sole, A. Untersuchung ber die Bewegung der Teilchen im Stagogramm und Influenzstagogramm [Text] / A. Sole // Kolloid-Zeitschrift. – 1957. – Band. 151. – P. 55–62.

205. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis [Text] / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabbà, M. Fanelli, E. Cicinelli // Fertil Steril. – 2014. – № 101 (1). – P. 242–247.

206. Toth, M. Association between Chlamydia trachomatis and abnormal uterine bleeding [Text] / M. Toth, D. L. Patton, B. Esquenazi // Am. J. Reprod Immunol. – 2007. – № 57. – P. 361–366.

207. Tsai, M. C. Office diagnosis and management of abnormal uterine bleeding [Text] / M. C. Tsai, S. R. Goldstein // Clin Obstet Gynecol. – 2012. – № 55 (3). – P. 635–650.

208. Turgut, A. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis [Text] / A. Turgut, A. Özler, N.Y. Görük, S. Y. Tunc, O. Evliyaoglu, T. Gül // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2013. – № 17 (11). – P. 1472–1478.

209. Vaidya, S. Histopathological pattern of abnormal uterine bleeding in endometrial biopsies [Text] / S. Vaidya, M. Lakhey, S. Vaidya, P. K. Sharma, S. Hirachand, S. Lama // Nepal Med. Coll. J. – 2013. – № 15 (1). – P. 74–77.

210. Vicetti Miguel, R. D. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research [Text] / R. D. Vicetti Miguel, M. Chivukula, U. Krishnamurti, A. J. Amortegui, J. A. Kant, R. L. Sweet, H. C. Wiesenfeld, J. M. Phillips, T. L. Cherpes // Pathol. Res. Pract. – 2011. – № 207 (11). – P. 680–685.

211. Vural, M. Oxidative stress and prolidase activity in women with uterine fibroids [Text] / M. Vural, H. Camuzcuoglu, H. Toy, A. Camuzcuoglu, N. Aksoy // J. Obstet Gynaecol. – 2012. – № 32 (1). – P. 68–72.

212. Wolff, E. F. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model [Text] / E. F. Wolf, X. B. Gao, K. V. Yao // J. Cell. Mol. Med. – 2011. – № 15. – P. 747–755.

213. Yamagishi, Y. A case of uterine endometritis caused by *Atopobium vaginae* [Text] / Y. Yamagishi, H. Mikamo, K. Tanaka, K. Watanabe // J. Infect. Chemother. – 2011. – № 17 (1). – P. 119–121.

214. Yu, B. Bioinformatics characterization of differential proteins in serum of mothers carrying Down syndrome fetuses : combining bioinformatics and ELISA [Text] / B. Yu, B. Zhang, Y. Shi, S. H. Shao, Q. W. Wang, R. P. Huang, Y. Q. Yang // Arch. Med. Sci. – 2012. – № 8 (2). – P. 183–191.

215. Zhong, Z. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells [Text] / Z. Zhong, A. N. Patel, T. E. Ichim // J. Transl. Med. – 2009. – № 7. – P. 7–15.

216. Zolghadri, J. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [Text] / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian, F. Ghaffarpasand, Z. Tavana // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2011. – Vol. 155. – Iss. 2. – P. 217–220.

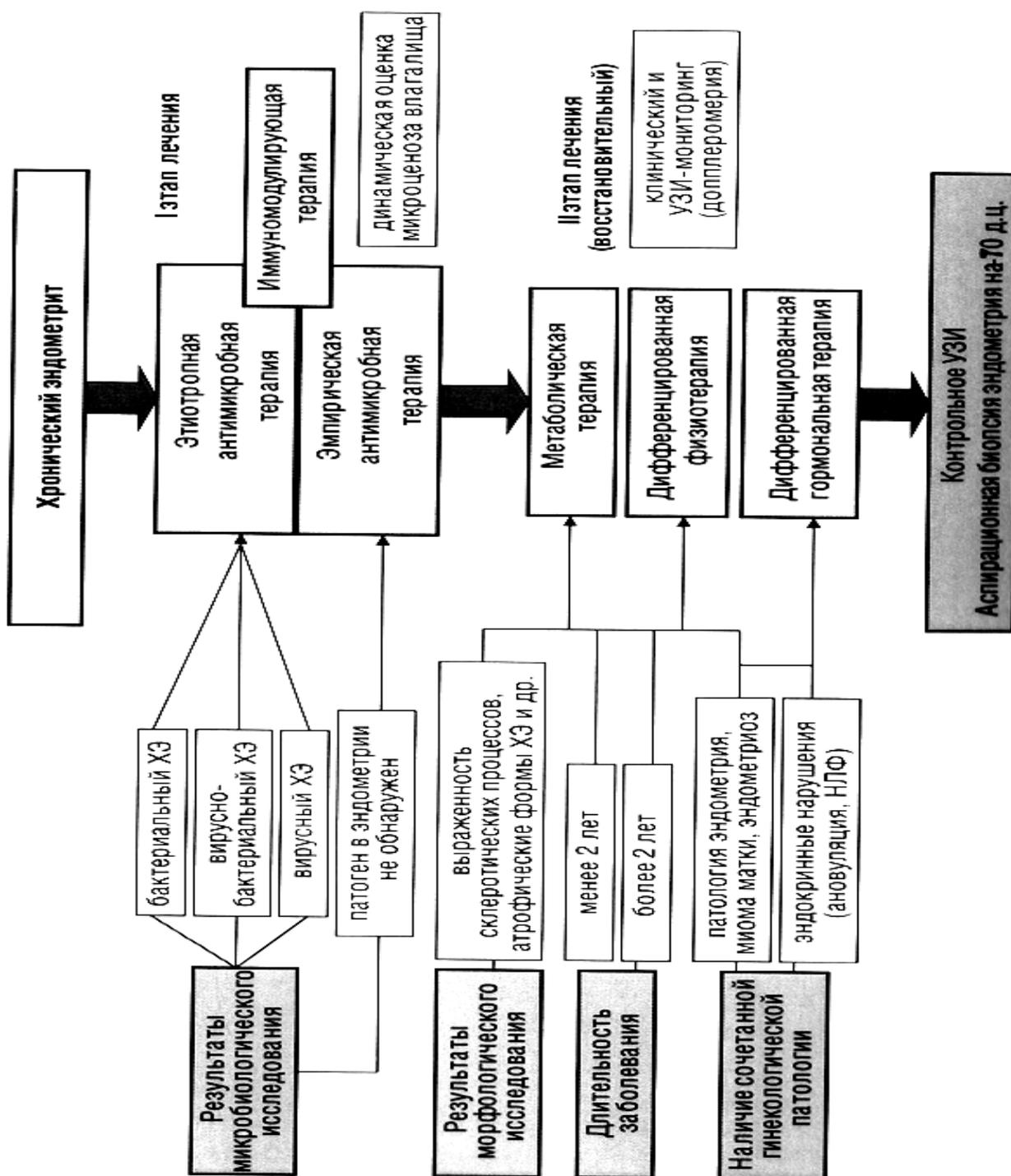
217. Zondek, B. Arborization of cervical and nasal mucus and saliva [Text] / B. Zondek // Obstet. Gynec. – 1959. – № 13. – P. 477–481.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АМГФ – α_2 -микроглобулин фертильности.
АМК – аномальные маточные кровотечения.
БЖ – биологическая жидкость.
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.
ГЭ – гиперплазия эндометрия.
ДПМ – доплерометрия.
Е2 – эстрадиол.
ИМТ – индекс массы тела.
ИФА – иммуноферментный анализ.
ЛГ – лютеинизирующий гормон.
М – менструация.
МБЖ – морфология биологической жидкости.
МВ – менструальные выделения.
ММ – миома матки.
МЦ – менструальный цикл.
ОФВ – острая фаза воспаления.
ПЦР – полимеразная цепная реакция.
РВ – репродуктивный возраст.
РП – репродуктивный период.
СПК – сыворотка периферической крови.
СРБ – С-реактивный белок.
ТФ – трансферрин.
УГИ – урогенитальная инфекция.
УЗИ – ультразвуковое исследование.
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.
ХЭ – хронический эндометрит.
ЦП – церулоплазмин.
ЦС – цервикальная слизь.
Э – эндометрий.
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Основные подходы к терапии хронического эндометрита (Г.Т. Сухих Г.Т., А.В. Шуршалина, 2013)



ПРИЛОЖЕНИЕ 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2550136

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИЧИНЫ АНОМАЛЬНОГО
МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Астраханский государственный университет" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2013150746

Приоритет изобретения 14 ноября 2013 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 06 апреля 2015 г.

Срок действия патента истекает 14 ноября 2033 г.

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2587720

**СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С АНОМАЛЬНЫМИ
МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ**

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Астраханская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014149540

Приоритет изобретения 08 декабря 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 мая 2016 г.

Срок действия патента истекает 08 декабря 2034 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Ивлиев



ПРИЛОЖЕНИЕ 4



«УТВЕРЖДАЮ»

В.Г. Акишкин
Главный врач
ГБУЗ АО АМОКБ,
к.м.н. Акишкин В.Г.

«14» марта 2016г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан Зоевой А.Р. для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты диссертационной работы (комплексный подход к обследованию пациенток с аномальными маточными кровотечениями путем исследования биохимических показателей, таких как церулоплазмин и С-реактивный белок, и структурных показателей менструальных выделений, сыворотки периферической крови) внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения ГБУЗ АО АМОКБ.

Зав. отделением гинекологии
ГБУЗ АО АМОКБ, к.м.н.

Москаленко

Москаленко Н.П.

Руководитель ОПЦ
по акушерству и гинекологии
ГБУЗ АО АМОКБ, к.м.н.

Булах

Булах Н.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5



Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Астраханский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России)
ОГРН 1023000857285
ИНН 3015010536
ул. Бакинская, 121, г. Астрахань, 414000
тел. (8512) 52-41-43, факс (8512) 39-41-30
сайт: agma.astranet.ru
e-mail: agma@astranet.ru
от 01.04.2016 № 621/01-01-13
На № _____



УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ»
Минздрава России
д.м.н., профессор Галимзянов Х.М.

«01» апреля 2016 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Выдан Зоевой А.Р. для предоставления в диссертационный Совет, свидетельствующий о том, что результаты диссертационной работы (комплексный подход к обследованию пациенток с аномальными маточными кровотечениями путем исследования биохимических показателей, таких как церулоплазмин и С-реактивный белок, и структурных показателей менструальных выделений, сыворотки периферической крови) используются в процессе обучения студентов 4-6 курсов на кафедре акушерства и гинекологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханского ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зав. кафедрой акушерства
и гинекологии педиатрического факультета
с курсом последипломного образования
ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ»
Минздрава России, д.м.н.

 Дикарева Л.В.

Проректор по учебно-воспитательной работе
ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ»
Минздрава России, д.м.н., профессор

 Попов Е.А.