

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

На правах рукописи

Солтыс Полина Александровна

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор М.С. Селихова

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Э.Б. Белан

Волгоград - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Распространенность и особенности клинического течения ВЗОМТ в современных условиях.....	12
1.2. Осложненные формы ВЗОМТ и их влияние на репродуктивный потенциал женщин и качество жизни.....	18
1.3. Микробиом репродуктивного тракта женщины и его значение в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза.....	23
1.4. Эндотоксиновая агрессия и репродуктивная функция женщин.....	29
1.5. Врожденный иммунитет т репродуктивный тракт женщин.....	34
Глава 2. Объем и методы исследования.....	42
Глава 3. Результаты ретроспективного анализа.....	52
Глава 4. Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток проспективной группы.....	78
4.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	78
4.2. Данные лабораторных и дополнительных методов обследования пациенток проспективной группы.....	91
4.3. Показатели эндогенной интоксикации организма у больных с различным клиническим течением ВЗОМТ.....	99
4.4. Уровень эндотоксина в крови обследованных пациенток с ВЗОМТ с различной степенью тяжести.....	103
4.5. Экспрессия TLR2 и TLR 4 в крови обследованных пациенток с ВЗОМТ с различной степенью тяжести.....	106
Глава 5. Разработка объективных критериев прогнозирования течения ВЗОМТ на основании комплекса исследованных параметров.....	111
Глава 6. Тактика ведения пациенток с ВЗОМТ с учетом критериев прогнозирования течения воспалительного процесса.....	118

Обсуждение полученных результатов	126
Выводы	139
Практические рекомендации	141
Список литературы	143

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСАТ – антиспермальные антитела	СРБ – С-реактивный белок
БВ – бактериальный вагиноз	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза	ФНО – фактор некроза опухоли
ВМК – внутриматочный контрацептив	ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	ЭА – эндотоксиновая агрессия
ИК – иммунные комплексы	ЭТ – эндотоксин
ИППП - инфекции передаваемые половым путем	ЯИ – ядерный индекс
ЛИ – лейкоцитарный индекс	CD 14 – маркер, зрелых моноцитов
ЛИИ - Лейкоцитарный индекс интоксикации	CD 4 – Т-клетки, несущие маркер CD 4
ЛПС – липополисахарид	CD8 - Т-клетки, несущие маркер CD 8
ОРР - образ распознающих рецепторов	FnIII – фактор свертывания III
ПТИ – протромбиновый индекс	IL-8 - интерлейкин 8
ПЦР – полимеразная цепная реакция	PAMP - патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
ПЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты	PRR – рецепторы распознавания образов
РС – рассеянный склероз	SR – рецепторы-мусорщики
РФМК - растворимый фибрин- мономерный комплекс	sTRL- растворимые рецепторы, распознающие микроорганизмы клетками врожденного иммунитета
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	TRL - рецепторы, распознающие микроорганизмы клетками врожденного иммунитет

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза занимают первое место, лидируя среди причин амбулаторных обращений (60-65 %) и показаний к госпитализации пациенток репродуктивного возраста [4,8,104,114,127]. При этом, частота ВЗОМТ не только не имеет тенденции к снижению, но и за последние годы наблюдается рост ВЗОМТ на 13% [118, 136].

ВЗОМТ наиболее часто диагностируется в возрасте 21-27 лет, а каждый пятый случай выявляется у женщин моложе 19 лет [73, 95].

Особая актуальность проблемы воспалительных заболеваний гениталий обусловлена не только их распространенностью, но и крайне негативным влиянием на репродуктивное здоровье молодых женщины, что в условиях сложной демографической ситуации в стране приобретает социально-значимый характер [139,141]. Каждая четвёртая-пятая пара в России встречает сложности с зачатием и последующим вынашиванием беременности, распространённость бесплодного брака в России достигает 15%, что по оценке экспертов ВОЗ считается критичным для воспроизводства населения страны [28,54].

На современном этапе течение воспалительных заболеваний гениталий часто имеет стертую атипичную манифестацию клинических проявлений и нередко ВЗОМТ протекают как первично хронические с длительным, рецидивирующим течением при крайне низкой эффективности медикаментозной терапии [11,39,72,120,127,158,163,192,]. Это обусловлено увеличением числа микроорганизмов, обладающих антибиотикорезистентностью к используемым при лечении препаратам, а также изменением иммунной защиты организма [77,117,159].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению проблемы ВЗОМТ за последнее десятилетие, значимость ее в

негативном влиянии на репродуктивный потенциал женщин детородного возраста не снижается [41, 42, 114, 145].

Разработка дополнительных критериев прогнозирования течения ВЗОМТ представляется необходимой, так как это позволит предотвратить формирование гнойно-деструктивных форм, требующих хирургического лечения, и нередко приводящих к потере репродуктивной функции.

Степень разработанности темы.

В настоящее время хорошо изученными являются вопросы этиологии воспалительных заболеваний внутренних гениталий, клинические проявления, критерии диагностики, принципы антимикробной терапии [8, 98, 121, 198]. Исследования последних лет опровергают существовавшее долгие годы мнение о стерильности полости матки [209]. Исследования видового состава микробиоты матки у клинически здоровых женщин свидетельствуют, что она имеет свою уникальную микрофлору, у большинства представленная полимикробными ассоциациями микроорганизмов [185]. Работы последних лет Кебурия Л.К. с соавт. (2020г.) по анализу микробиоты эндометрия и репродуктивных исходов, выявили изменения в соотношении условно-патогенных микроорганизмов. Таким образом, становится очевидным, что развитие воспалительного процесса во многом сопряжено с состоянием иммунной системы макроорганизма [63].

Первой линией защиты организма являются механизмы врожденного иммунитета, представленные семейством TLR, и играющие решающую роль в обнаружении микробов и эндогенных «аларминов» для инициации защиты хозяина [225, 233].

В последние годы появились работы посвященные изучению участия механизмов врожденного иммунитета в репродуктивной функции человека [40, 47, 76].

Наименее изученными остаются вопросы прогнозирования течения воспалительного процесса, что позволило бы снизить частоту гнойно-

деструктивных форм заболеваний, приводящих к снижению и нередко к полной утрате детородной функции женщины.

Указания на исследования по использованию показателей врожденного иммунитета в сочетании с оценкой эндотоксиновой интоксикации для прогнозирования течения воспалительного процесса у пациенток с ВЗОМТ в настоящее время отсутствуют. Вместе с тем, сочетание именно этих показателей позволит определить индивидуальные риски развития тяжелых форм заболевания и обеспечить персонализированный подход к лечению.

Цель исследования: сохранение репродуктивного потенциала женщин детородного возраста за счет снижения частоты осложненных форм ВЗОМТ путем разработки индивидуальных критериев прогнозирования течения воспалительного процесса с учетом показателей врожденного иммунитета в сочетании с оценкой эндотоксиновой интоксикации.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Оценить значимость ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии, частоту осложненных форм ВЗОМТ и их влияние на репродуктивный потенциал женщин по данным гинекологических стационаров Волгоградского региона.
2. Изучить микробиом цервикального канала пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.
3. Изучить показатели врожденного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.
4. Изучить показатели эндогенной интоксикации пациенток с ВЗОМТ при разных формах течения.
5. Разработать критерии прогнозирования течения ВЗОМТ на основе показателей врожденного иммунитета и эндотоксикоза.
6. Оценить клиническую эффективность разработанного прогностического критерия.

Научная новизна.

Расширены представления о распространенности и значимости ВЗОМТ в структуре гинекологической заболеваемости и нарушении репродуктивной функции у пациенток детородного возраста по данным гинекологических стационаров г.Волгограда.

Впервые изучена динамика показателей врожденного иммунитета в сочетании с концентрацией растворимого липополисахарида в крови у пациенток с ВЗОМТ репродуктивного возраста при развитии острого впервые диагностированного воспалительного процесса, обострении его хронического течения и развитии tuboовариальных образований.

Впервые определена значимость взаимосвязи микробиоты цервикального канала и показателями врожденного иммунитета в реализации и особенностях течения воспалительного процесса.

Впервые разработан персонифицированный подход к прогнозированию течения воспалительного процесса, на основе показателей генетически детерминированного врожденного иммунитета пациентки (sTLR2, sTLR4), степени эндогенной интоксикации и с учетом особенностей микробиоты половых путей.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Расширены представления о микробиоте половых органов женщины с ВЗОМТ при разных вариантах течения заболевания, доказано значимость *Staphylococcus spp.* (96,4%) в развитии гнойно-деструктивных форм воспалительного процесса. Разработан метод прогнозирования течения воспалительного процесса у пациентки с учетом экспрессии показателей врожденного иммунитета (коэффициент соотношения sTLR2 / sTLR4 в интервале 2-3) и концентрации эндотоксина ($4,0 \pm 1,4$ нг/мл) в сыворотке крови.

Снижение гнойно-деструктивных форм ВЗОМТ за счет разработки объективных критериев прогнозирования течения воспалительного процесса,

позволяет сохранить репродуктивный потенциал женщин детородного возраста и снизить частоту рецидивов ВЗОМТ в 2,8 раза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состав микробиоты цервикального канала женщины влияет на особенности течения воспалительного заболевания. Наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0,001$; ОШ 9.2 95%ДИ).

2. Уровень эндотоксина в крови сопряжен с особенностями клинического течения воспалительного процесса, при развитии острого воспалительного процесса составляет $0,8\pm 0,5$ нг/мл, при хроническом течение возрастает до $1,25\pm 0,8$ нг/мл, при осложненных форм ВЗОМТ возрастает в 5 раз и достигает $6,9612$ нг/мл ($4,0\pm 1,4$ нг/мл).

3. Развитие воспалительных изменений в органах малого таза при хроническом течении заболевания сопровождается развитием дизрегуляторных расстройств первичного иммунного ответа. Коэффициент соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 является прогностическим критерием формирования tuboовариальных образований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

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

Степень достоверности. Исследование проведено в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность полученных результатов

научного исследования, обоснованность выводов и рекомендаций основываются на достаточном числе наблюдений, использовании высокоинформативных методов обследования и современных методов медицинской статистики. Используются рекомендуемые для научных работ статистические методики и прикладные статистические пакеты программ с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc).

Апробация результатов.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2017 г.); II Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2017 г.); 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2018 г.); Первом Всероссийском медицинском форуме «Consilium Medicum» (Волгоград 24 апреля 2019г.); Форуме университетской науки Всероссийской конференции «Международные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 14 мая, 2019 г.); XXIV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области (Волгоград ,9 декабря, 2019 г.).

Личное участие автора.

Диссертантом проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ВЗОМТ, клиническое обследование и забор материала для дополнительных методов обследования у пациенток проспективных групп, выполнена статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов. Автором подготовлены к публикациям результаты исследования, доложены на конференциях регионального и

всероссийского уровня, а также выполнено оформление полученных данных в виде научной работы.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты проведенных исследований были внедрены и используются в работе в ГБУЗ «ВОКБ №1» гинекологическое отделение (г. Волгоград); ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение (г. Волгоград), ООО «Лечебно-диагностическая клиника «Гинас» (г. Волгоград). Материалы работы используются в учебном процессе и программах обучения в ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Публикации. Результаты исследования представлены в 11 научных публикациях, из них 2 в журналах, включенных в международную базу цитирования SCOPUS, 4 статьи в рекомендуемых ВАК РФ журналах для опубликования основных результатов научной работы, 1 база данных в ФИПС, рационализаторское предложение №10 от 30.12.2019 года «Клинико-диагностический комплекс для оценки тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза», монография «ВЗОМТ: современные акценты проблемы».

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 рисунками, 37 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объем и методы исследования», 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 233 источников, из них 64 – зарубежных и 169 – отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и особенности клинического течения ВЗОМТ в современных условиях.

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться одной из самых важных проблем в медицине. ВЗОМТ - клинический синдром, определяемый в настоящее время как спектр инфекционных заболеваний верхних отделов репродуктивного тракта, которые могут развиваться как изолированное заболевание или в виде сочетания ряда нозологических форм, таких как эндометрит, сальпингит, пиосальпинкс, тубоовариальное образование и тазовый перитонит [1,27, 128]. В мире ежегодно заболевает ВЗОМТ около 350 млн. женщин, в США более одного миллиона женщин имели однократный эпизод ВЗОМТ, из них более 11% составили женщины фертильного возраста [46, 182, 208, 230].

Около 2,5 млн обращений к врачам – это ВЗОМТ, несмотря на то, что стационарное лечение в США получают только 11 % женщин с верифицированным диагнозом ВЗОМТ. Финансовые затраты, которые в США тратятся на лечение ВЗОМТ, составляют 4 млрд долларов в год [147, 160]. В период с 2006 по 2013 год в Соединенных Штатах наблюдалось снижение распространенности ВЗОМТ. Тем не менее, по состоянию на 2013 г. число ежегодных обращений в отделения неотложной помощи при ВЗОМТ было значительным и составило 7,4 млн посещений. Хотя точная причина снижения распространенности ВЗОМТ неизвестна, считается, что усиление скрининга на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), ведущие к более раннему выявлению и лечению, увеличение доступности и приверженности к антибиотикам, а также к улучшению диагностического тестирования могли быть способствующими факторами [127, 181].

В России воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины лидируют в структуре гинекологических заболеваний и составляют 60-65% амбулаторных и около 30% стационарных больных [4, 8, 114, 115, 116, 127, 136, 139]. Причем за последние годы наблюдается рост ВЗОМТ на 13% [106, 118, 130, 139]. С каждым годом увеличивается число гинекологической патологии, требующей оперативного вмешательства. Так, например, tuboовариальный абсцесс диагностируется у 15% пациенток с диагнозом ВЗОМТ и у 33% госпитализированных с данной патологией женщин [2, 7, 115].

В последнее время клиническая симптоматика у пациенток со ВЗОМТ имеет особенности, без учета которых невозможна своевременная диагностика и как следствие успешное лечение [39, 129, 183].

Воспалительные заболевания чаще всего встречается у женщин, находящихся в активном репродуктивном периоде. По данным авторов Уткина Е.В., Артымук Н.В. и соавт. (2016 год) наибольшая частота заболеваемости приходится на возраст 18-29 лет, и достоверно сопряжена с активной сексуальной жизнью и с низким использованием барьерных методов контрацепции. Пик заболеваемости приходится на активный репродуктивный возраст 25-26 лет, определяя особую медико-социальную значимость проблемы [74, 90, 141, 142, 145].

Особую тревогу вызывает тот факт, что по данным экспертов ВОЗ, риск ВЗОМТ среди девушек-подростков в возрасте 15-19 лет составляет от 1 до 8% [90]. По мнению Путинцева О.Г. с соавторами (2017г.) «омоложение» данной патологии в последнее десятилетие происходит за счет измененного полового поведения девочек-подростков и молодых женщин в возрасте 15-24 лет [112, 113].

Исследование ВЗОМТ в более молодых популяциях показало, что подростки подвергаются еще большему риску развития ВЗОМТ и связанных с ним осложнений [28]. По оценкам Нурадиловой Д.М. (2015 год) один из пяти случаев ВЗОМТ у женщин диагностируется в возрасте моложе 19 лет, а в

исследовании Кузнецовой И.В., Рашидова Т.Н. (2016 год) приведены данные, свидетельствующие, что подростки и молодые женщины в возрасте 17–21 года имели в два раза чаще эпизод ВЗОМТ, чем в других возрастных группах [30,73,94]. Trent et al. (2013 год) отметили, что у подростков развился рецидив ВЗОМТ в более короткий период времени, чем у взрослых женщин. Кроме того, подростки в возрасте младше 19 лет с рецидивирующим течением ВЗОМТ в пять раз чаще сообщали о наличии хронической тазовой боли через 7 лет после постановки диагноза ВЗОМТ [227].

Однако воспалительные процессы гениталий могут диагностироваться и у пациенток постменопаузального возраста, о чем свидетельствует исследование Schindlbeck C. et al. (2014 г.), в котором приняли участие пациентки от 18 до 88 лет [220]. Частота развития воспалительных процессов репродуктивных органов у женщин напрямую ассоциирована с началом половой жизни. Для современных женщин характерно отсроченное материнство при раннем половом дебюте [33,112, 150, 151, 217, 218].

Диагностика ВЗОМТ представляет определенные сложности, связанные с разнообразием клинических форм, имеющих сходную симптоматику. К клиническим проявлениям воспалительного процесса гениталий относят такие симптомы как боль внизу живота, болезненность придатков матки при пальпации, болезненность при тракциях за шейку матки. Дополнительными критериями являются температура тела выше 38°C, патологические выделения из половых путей, увеличение СОЭ и лейкоцитоз, увеличение концентрации С-реактивного белка, а также рост бактерий при посеве отделяемого из цервикального канала. К критериям, обладающим максимальной специфичностью, относят данные УЗИ органов малого таза и лапароскопии, характерные для ВЗОМТ [164]. Такая симптоматика, как боли в нижних отделах живота, глубокая диспареуния, аномальное кровотечение, посткоитальное кровотечение также характерны для ВЗОМТ [21, 40, 163, 217,218].

У большинства больных ВЗОМТ заболевание имеет легкое или среднетяжелое течение. При этом наблюдается симптоматика инфицирования нижних половых путей и болезненность органов малого таза, но при пальпации воспалительный инфильтрат не выявляется. Таких пациенток в соответствии с приказом № 572-н порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" следует лечить амбулаторно. По мнению Джайиоба О. (2013) даже при отрицательных результатах скрининга на выявление таких возбудителей, как *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* в эндоцервиксе, необходимо назначение антибиотикотерапии [27, 37, 101].

В диагностике острых форм ВЗОМТ наиболее информативна лапароскопия, которая позволяет определить воспалительный процесс в полости матки и со стороны придатков, его выраженность и распространенность, провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся картиной острого живота, для определения правильной тактики [21]. Диагностика клинической картины острых ВЗОМТ в большинстве случаев оказывается неточной и составляет 65-90 % прогностической ценности, по сравнению с данными лапароскопии. Количество не диагностированных случаев ВЗОМТ с неспецифическими симптомами находится на высоком уровне. С учетом сложности диагностики и возможным риском для репродуктивного потенциала (в случаях атипичного и бессимптомного течения) множество клиницистов предлагают разумным способом изменить диагностический порог для ВЗОМТ [160].

Частое отсутствие выраженных клинических проявлений создают дополнительные трудности в раннем распознавании острой стадии заболевания [42, 113, 138, 153, 164,166].

Большинство исследователей отмечают следующие особенности течения воспалительных заболеваний половых органов в современных условиях: возрастает значимость условно-патогенной флоры в инициации

патологического процесса, характерны рост антибиотикорезистентности и многоочаговость воспалительного поражения [11, 201, 208, 211]. Пристальное внимание исследователей уделяется сочетанным инфекциям передаваемым половым путем (ИППП), или коинфекциям, урогенитального тракта в реализации воспалительной реакции [153, 190, 199].

Одной из нерешенных проблем, является частое рецидивирование воспалительных процессов, что приводит к развитию осложненных форм заболевания и нарушению репродуктивной функции женщины [47]. По мнению Соловьева А.М. (2017) причина рецидивирующего течения чаще всего кроется в развитии функциональных нарушениях иммунной системы макроорганизма, изменении реактивности организма, регистрируемые при ИППП, которые ведут к длительной персистенции инфекционных агентов, хронизации и рецидивированию воспалительных процессов в мочеполовых путях [135].

Одной из наиболее сложных форм для верификации и лечения является хронический эндометрит. Морфологическое исследование эндометрия, с обнаружением признаков хронического воспалительного процесса является «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита. Оптимальным является использование миниинвазивных методик диагностики [43, 140, 148].

По мнению Радзинского В.Е. с соавторами (2013г.) наиболее часто сегодня наблюдается постепенное развитие заболевания, без выраженных клинических проявлений; часто формирующееся первично хроническое течение; характерны не специфичность и многообразие клинической картины при полимикробном поражении [115].

Своевременная маршрутизация пациенток с ВЗОМТ делает возможным не только повысить качество лечения, не допустив хронизации процесса, но и позволит избежать негативных результатов перенесенного воспаления органов малого таза [14,108,217].

В практической деятельности врача важно дифференцировать пациенток с легким течением и средней степени тяжести воспалительного процесса от

пациенток с тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ. С этой целью ряд авторов рекомендуют применять разработанный вопросник Vouquier J. (2014) по самооценке воспалительных заболеваний органов малого таза, включающий несколько различных характеристик болевого синдрома [2,8,21]. Недостатком такого подхода является субъективность оценки состояния пациентки. В литературе имеются отдельные публикации, посвященные диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний на основе объективных показателей. При квалифицировании степени тяжести воспалительного процесса органов малого таза у женщин предлагается в качестве дополнительных критериев определять уровень неоптерина и общей антиокислительной активности [23]

В качестве критериев степеней тяжести ВЗОМТ выступают маркеры гомеостаза и воспаления [14]. В работе Бирючковой О.А., Стукаловой Н.А. (2015г.) было обследовано 90 женщин с диагнозом обострение хронического сальпингоофорита или острый сальпингоофорит. Проанализировав, полученные в ходе исследования данные, авторы указывают, что важными показателями степени тяжести ВЗОМТ, являются фибриноген, ультрачувствительный С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК) и «Д-димер» [14, 23].

В исследовании Афанасьевой Г.А., Симоновой А.Н. (2014г.) также подчеркивается необходимость исследования цитокинового, метаболического, оксидативного статуса, а также целесообразность использования показателей ответа острой фазы воспаления, в качестве объективных критериев прогнозирования тромботических осложнений у женщин с гнойными tuboовариальными образованиями [5].

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований в последнее десятилетие, посвященных вопросам воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, частота их встречаемости остается на высоком

уровне. В последние годы были опубликованы ряд исследований, направленных на разработку объективных критериев оценки степени тяжести ВЗОМТ, однако, все они направлены на оценку степени тяжести уже манифестировавшего заболевания и не позволяют прогнозировать течение воспаления в репродуктивных органах на начальном этапе.

1.2. Осложненные формы ВЗОМТ и их влияние на репродуктивный потенциал женщин и качество жизни.

В условиях сложной демографической ситуации в России особую тревогу вызывает возрастание осложненных форм ВЗОМТ, приводящих к нарушению или потере репродуктивной функции женщины.

Гнойные воспалительные заболевания придатков матки являются осложненной формой воспалительного процесса, при котором перспектива на последующее деторождение резко снижена, а выздоровление больной может наступить только после хирургического лечения. В структуре ВЗОМТ от 4 до 10% занимает гнойное поражение маточных труб и яичников, при котором патологический процесс протекает с осложнениями и нередко с полиорганными изменениями, которые в ряде случаев, несмотря на достижения современной медицины, могут приводить к летальным исходам [80, 160, 183].

Морфологическими исследованиями указывают на необратимые изменения, возникающие во всех слоях маточной трубы, а также стромы яичника при формировании тубоовариальных образований [51,52,69,80]. Клиническая симптоматика ВЗОМТ в виде постоянных ноющих болей в нижних отделах живота различной интенсивности с наличием иррадиации в поясницу, прямую кишку, бедро, сниженное либидо, диспареуния сопровождаются психоэмоциональными (раздражительность, нервозность, бессонница, депрессивные состояния) и вегетативными нарушениями и значительно снижают качество жизни молодой женщины [21, 50].

К факторам риска развития тубоовариальных образований относят длительное использование внутриматочных контрацептивов, а также социальные причины (хронические стрессовые ситуации, низкий уровень жизни, хронический алкоголизм, наркомания и токсикомания); и поведенческие особенности (раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, аборты) [50, 74]. Алексеева Т.А. с соавторами (2015г.) отмечают повышение до 21,4% частоты гнойно-деструктивных заболеваний придатков матки у женщин репродуктивного возраста, имеющих в анамнезе полостные оперативные вмешательства [2].

В настоящее время широкое внедрение методов планирования семьи и информированность женщин о вреде прерывания нежеланной беременности хирургическим путем позволило существенно снизить количество абортов в России. С 2010 по 2015 год оно снизилось с 1186,1 тыс. абортов до 848,2 тыс., а показатель числа абортов на 1 тыс. женщин детородного возраста за этот период уменьшился с 32 до 24. Вместе с тем указанные показатели пока выше, чем в развитых странах [1, 51, 110].

Осложненное течение воспалительного процесса органов малого таза сопровождается синдромом интоксикации, появлением болей внизу живота и обильных гнойных выделений из половых путей, возможны рези при мочеиспускании. У большинства пациенток проявляются эмоционально-невротические, диспептические, и функциональные расстройства чаще в виде симптома «раздраженного» кишечника. Часто встречаемая жалоба – это наличие выраженной диспареунии [1,8, 41, 95].

При ультразвуковой диагностике визуализируются эхографические признаки острого гнойного сальпингита, у каждой второй пациентки в прямокишечно-маточном пространстве обнаруживается увеличенное количество свободной жидкости [97].

В настоящее время, ВЗОМТ изначально развиваются как первично хронические, и характеризуются длительным рецидивирующим течением при

весьма неэффективной медикаментозной терапии [31, 44, 107, 120, 125, 165]. Например, у части женщин, использовавших ВМК, манифестация заболевания происходит тогда, когда уже сформировалось тяжелое инфильтративное поражение гениталий [80].

Одним из факторов, способствующих хронизации процесса, является несостоятельность защитных систем организма [166].

Риск развития осложненных форм ВЗОМТ значительно снижается при своевременно начатой эмпирической терапии. Ross J. (2017г.) в своем исследовании указал, что отсроченное лечение хотя бы на три дня, снижает репродуктивный потенциал женщины. Согласно данным последних исследований и рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США [182] для лечения ВЗОМТ назначают антибиотики широкого спектра действия [155].

Особенности течения гнойных ВЗОМТ в настоящее время во многом обусловлены повышением вирулентности и резистентности микрофлоры, дисбалансом в системе локального иммунитета [115, 117]. Формирование хронического течения воспалительного процесса связано с увеличением частоты встречаемости, а также количественного содержания *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [29, 154].

Хирургические методы лечения осложненных форм ВЗОМТ, выполняемые лапаротомным и несколько позднее внедренным лапароскопическим доступом. Нередко при tuboовариальных образованиях происходит перфорация с развитием перитонита, что диктует необходимость оперативного лечения с органоуносящими объемами операций, вплоть до экстирпации матки [7, 8, 60, 72, 61].

Операции при tuboовариальных образованиях относятся к одним из наиболее технически сложным, и нередко сопряжены с осложненным течением послеоперационного периода [60]. Так по данным Каримова З.Д. и соавт. (2012г.) частота послеоперационных осложнений у данной категории больных

достигает весьма высоких значений: разлитой послеоперационный перитонит — до 15%, межкишечное абсцедирование — до 18%, свищеобразование — до 8%, а летальность — до 15% [61].

Эффективность традиционных методов лечения тубоовариальных образований (консервативных и хирургических) повышается при условии своевременной поэтапной оценки терапевтического эффекта (оценка субъективных жалоб, температурной реакции, клинико-лабораторных показателей, данных бимануального исследования, ультразвукового мониторинга, а также санационных лапароскопий) [51,52].

Следует отметить, низкий уровень информированности женщин о последствиях воспалительных процессов гениталий. В исследовании Казаковцевой С.Б. и Чемякова В.П. (2014 г.) было установлено, что лишь в 11 % случаев диагностики тубоовариальных образований у женщин, госпитализируемых в гинекологическое отделение в порядке оказания скорой медицинской помощи, можно говорить об адекватном с их стороны отношении к предлагаемому лечению [51].

Бесплодие, невынашивание беременности, внематочная беременность, фетоплацентарная недостаточность и синдром хронической тазовой боли все эти осложнения встречаются у каждой 4-й пациентки, которая в анамнезе перенесла эпизод ВЗОМТ [46, 166]. В среднем синдром хронической тазовой боли, который развивается у 12% пациенток после однократно перенесенного ВЗОМТ и у 67% — после трех эпизодов ВЗОМТ и более в анамнезе [104, 105].

Самым тяжелым осложнением ВЗОМТ является нарушение репродуктивной функции женщины, приводящее к бесплодию. В настоящее время проблема бесплодия является одной из самых актуальных и приоритетных в медицине развитых стран. В США бесплодие диагностируется у 12—15% супружеских пар [84]. В России бесплодие наблюдается более чем у 15% супружеских пар детородного возраста, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем для демографических показателей в стране [38,91,162].

Репродуктологи рассматривают ВЗОМТ как вероятный фактор риска по снижению овариального резерва, при этом современная медицина не имеет возможностей его сохранения и методов профилактики снижения. В связи с чем, у всех пациенток с ВЗОМТ в анамнезе требуется особая прегравидарная подготовка [93].

По данным некоторых авторов, в результате исследований, которые проводились среди пациенток с диагнозом бесплодие воспалительного генеза, убедительно доказывают роль ВЗОМТ в повышении синтеза антиспермальных антител (АСАТ), которые препятствуют оплодотворению, и повышении содержания IgM, IgA, IgG в цервикальной слизи, что способствует отторжению эмбриона [111]. Воспалительный процесс препятствует локальной экспрессии маркеров, которые отвечают за быструю пролиферацию. При этом уменьшение экспрессии особенно значимо для рецепторов прогестерона, что объясняет не функциональность эндометрия для имплантации бластоцисты [16].

Измененные маточные трубы вследствие воспалительного процесса являются причиной трубно-перитонеального бесплодия в 30-72% случаев. Обструкция, возникшая в результате рубцовых и склеротических изменений, рассматривается как итог воздействия инфекции на трубный эпителий. Анатомо-функциональные изменения маточных труб затрудняют движение яйцеклетки по маточной трубе в полость матки, что приводит к внематочной беременности или бесплодию. В структуре причин материнской смертности в РФ эктопическая беременность составляет 3%, а в некоторых годах достигая 6-7% [49, 82].

Исследования последних лет свидетельствуют, что последствия перенесенных ВЗОМТ не ограничиваются негативным влиянием только на репродуктивную систему женщины, но и приводят к изменениям гомеостаза всего организма [36, 86, 81,88, 220]. По мнению ряда исследователей, у женщин, ранее перенесших ВЗОМТ, частота атеросклероза, диабета, коронарных заболеваний, гипертензии, эндометриоза повышается [106]. Кроме

этого, в настоящее время доказано, что перенесенный ранее ВЗОМТ рассматривается как фактор риска развития колоректальных раков, а частота рака яичников увеличивается в 2,78 раза [130, 206].

В исследовании Копьевой О.В. и Тетелютиной Ф.К. (2015) было обследовано 84 женщины с целью изучения качества жизни больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Была выявлена низкая оценка физической и психической активности, в значительной степени снижение уровня социальной активности и психоэмоционального статуса [68].

Таким образом, проблема ВЗОМТ в настоящее время является не только медицинской, но и имеет существенную социальную значимость, оказывая крайне негативное влияние на репродуктивный потенциал женщин детородного возраста в условиях напряженной демографической ситуации в России.

1.3. Микробиом репродуктивного тракта женщины и его значение в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза.

Изучение микробиома и его влияние на здоровье человека является предметом активных исследований в последние годы. Микробиота – это совокупность микроорганизмов, представленных в отдельном биотопе человека, находящихся в симбиозе с организмом хозяина [170, 175, 226]. В настоящее время нет четкого понимания о роли микробиоты в сохранении физиологического равновесия и развитии патологического процесса в том или ином органе. Исследования последних лет принципиально изменили взгляд на микробиом репродуктивных органов женщины. На протяжении десятилетий преобладало мнение о стерильности полости матки и маточных труб [209]. Однако исследования на здоровых волонтерах с использованием высокоточных методов определения видового состава микробиоты матки и плаценты у женщин свидетельствуют, что они имеют свою уникальную микрофлору, что

полностью опровергает существовавшее долгие годы мнение об их стерильности [187]. Исследование Adrews W. с соавторами состава микрофлоры эндометрия у пациенток, имевших в анамнезе спонтанные преждевременные роды и индуцированные преждевременные роды, показало, что не было обнаружено существенной разницы в микробной обсемененности эндометрия [192, 204, 210]. Наиболее часто выделялись *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* spp., *Streptococcus viridians*, *Peptostreptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Культуральным методом оценивали состояние микробиоты полости матки в своей работе Чертовский М.Н. и Кулинич С.И. в 2013 году у большинства пациенток превалировала микрофлора, представленная полимикробными ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов [43, 157].

Относительно недавно появился новый подход к изучению микробиоты репродуктивного тракта, в частности, полости матки с помощью молекулярно-генетических методов исследования. В исследовании Hilier S. 2013 год у пациенток с присутствием клинических признаков хронической тазовой боли эндометрит был подтвержден гистологически в 40%. В результате был получен широкий спектр бактерий, представленный 63 различными видами, включая 8 видов условно-патогенных микроорганизмов. Присутствие истинных патогенов, таких как *Neisseria gonorrhoeae* и/или *Chlamydia trachomatis* было ассоциировано с эндометритом в 29% и 6% случаев [194]. В исследовании Афанасьева М.С., Караулова А.В., Алешкина В.А. и др. (2011 г.) было обследовано 50 женщин в возрасте 18-36 лет, с установленной уреаплазменной моно- и микст-инфекцией. Выявлено, что хламидийная инфекция сопровождается развитием длительного вторичного иммунодефицита, происходит уменьшение нормофлоры, что в дальнейшем способствует развитию у переболевших кольпита, эрозии шейки матки, сальпингоофорита и малигнизации тканей [5,17 59, 121, 198].

Среди условно-патогенных микроорганизмов при эндометрите, подтвержденном гистологически, достоверно чаще выявили *G.vaginalis* 35% и *A.vaginae* 22%. В результате проведенного исследования Franasiak J.M. с соавторами (2015) были представлены 15 флотипов микроорганизмов. Бельгийские ученые выявили, что у 90% пациенток имеется схожий состав микробиоты полости матки с микробиотой влагалища, в котором преобладали *Bacteriodes xylanisolvans*, *B.thetaiotaomicron* и *B.fragilis*. [190, 229]

В исследовании Кебурия Л.К., Смольникова В.Ю., Припутневича Т.В. и соавт.(2020) по оценке влияния микробиоты полости матки на успешность имплантации эмбриона у женщин при использовании ВРТ, была выявлена особенность, что у пациенток с отсутствием беременности в составе условно-патогенной микрофлоры наиболее часто обнаруживались факультативные анаэробы: *Staphylococcus epidermidis*(17,6%) и *Enterococcus faecalis*(11,8%) [63].

В исследовании Mitchell M. и соавторов были изучены образцы из полости матки женщин, полученные после гистерэктомии. Микробная обсемененность полости матки была выявлена у 95% пациенток, из них у 90% обнаружен только 1 вид микроорганизма [24, 25, 48, 79]. Колонизация микроорганизмами полости матки оказалась значительно ниже, чем влагалища [58].

Данные по изучению микробиоты влагалища, легко доступной для исследования, и микрофлоры полости матки и придатков, что возможно только при оперативных вмешательствах, крайне разноречивы. В исследовании Тониян К.А., Арютина Д.Г., Белоусова А.А. (2018) было обследовано 150 пациенток с острыми гнойными заболеваниями придатков матки, прооперированных в срочном порядке лапароскопическим доступом. Сравнительный анализ микрофлоры отделяемого из брюшной полости и материала из цервикального канала, изучаемой культуральным и молекулярно-генетическим методами, выявил невысокий уровень совпадения микробного пейзажа. В тоже время, работы Юрасова И.В. (2014), Нургалиевой Е.В. (2017),

Буровой Н.А. (2019) указывают на высокий процент совпадений микрофлоры влагалища, цервикального канала полости матки и маточных труб [22,94,143,166, 99, 103, 107].

Нормальная микробиота влагалища – это «Грамположительные, грамотрицательные аэробные, облигатно анаэробные микроорганизмы (лактобациллы, бифидобактерии, коринебактерии, различные стрептококки, эшерихии, пептококки, пептострептококки и другие) и факультативно анаэробные, которые в некоторых условиях могут преобразоваться в патогены и спровоцировать воспалительный процесс. Для поддержания активной жизнедеятельности необходимы кислая среда, анаэробные условия и достаточное содержание в эпителии влагалища гликогена» [150].

Изучению микрофлоры влагалища посвящено большое количество исследований, которые также привели к изменениям взглядов на этот вопрос. По результатам последних исследований выявлено, что «нелактобациллярный» тип физиологического микробиоценоза присутствует у около 25% здоровых женщин, отображенный представителями анаэробных бактерий. У данной категории пациенток представители лактофлоры присутствуют в незначительном количестве [96, 214, 216, 231].

Среди нарушений микроэкологии влагалища бактериальный вагиноз (БВ) занимает лидирующие позиции, составляет 30-80% всех поражений влагалища. Исследования в этой области свидетельствуют о наличии различных облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов у пациенток с БВ в 96,2% случаев [9,95]. Некоторые авторы выявили, что среди пациенток с заболеваниями шейки матки изменение видового состава влагалищной микрофлоры диагностируется в 56% наблюдений, а при воспалительных заболеваниях органов малого таза - в 46%. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев [132, 173].

Доказано, что в возникновении воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) существенная роль принадлежит сочетанной инфекции, в

реализации которой участвуют 2-6 возбудителя с преимуществом представителей облигатно-анаэробной микрофлоры. В 67,2% случаев случается бессимптомная персистенция микроорганизмов [146]. Условно-патогенные микроорганизмы, которые участвуют в воспалительном процессе, содействуют избыточной активации медиаторов воспаления макроорганизма и благоприятствуют развитию хронических форм, на которые в последующем трудно воздействовать медикаментозной терапией. При этом следует отметить, что хронический воспалительный процесс – это открытые ворота для различных вирусов, развития предраковых, раковых процессов за счет снижения локального иммунитета [109, 203].

«При микст-инфекциях одни возбудители могут создавать благоприятные условия для проникновения, персистенции и размножения других микробов, тем самым увеличивая их патогенность» [122, 123, 156, 185, 205]. Так, примером может служить выявленная «связь между гонококковой инфекцией и инфицированностью *M. hominis* и *U. Urealyticum*: колонии микоплазм и уреаплазм растут на поверхности колоний гонококков» [116, 122, 152]. Также некоторые авторы указывают на «возможность синергического действия *U. urealyticum* и *G. vaginalis*» [158, 177, 184]. Уреаплазмы и микоплазмы часто выявляют у пациенток с ВЗОМТ, но, несмотря на это их безусловная роль в развитии воспалительного процесса требует уточнения. Считается, что данные микроорганизмы являются индикаторами бактериальной обсемененности половых путей, а не основной причиной инфекционного процесса. Анализ современных литературных источников показал, что мико-, уреаплазмы, ранее считавшиеся представителями условно-патогенной флоры, являются наряду с *S. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* возбудителями большинства воспалительных заболеваний органов малого таза [94, 131, 188].

Главным пусковым механизмом в развитии ВЗОМТ является микробная инвазия. Шейка матки является одной из важных структур, выполняющей роль защитного барьера на пути распространения бактерий во внутренние половые

органы. Наличие патогенных бактерий в цервикальном канале может указывать как о его синкретизме, так и об истинной колонизации [193]. Патогенные и условно патогенные микроорганизмы, образуют биопленки (англ. – biofilms) – сообщества, где запасы питания, механизмы защиты и необходимая для выживания информация доступны всем. Кислая среда создает условия для поддержания жизнедеятельности биопленок, образованных ацидофильной микрофлорой, и препятствует формированию биопленок, образуемых условно патогенными и патогенными микроорганизмами» [64, 65, 123, 202]. Именно образование микробных ассоциаций по типу биопленок позволяет бактериям переносить условия внешней среды разрушительные для монокультур [64, 119, 193, 228]. Так, «у патогенных и условно-патогенных бактерий, заключенных в биопленку устойчивость к лактату возрастает в 4–8 раз, а к перекиси водорода – в 5 раз» [222].

В настоящее время в этиологии ВЗОМТ очень высока частота встречаемости микробных ассоциаций в виде биопленок, которая составляет по данным различных авторов 52-96,7% [62, 119, 155, 219]. В исследовании Тотчиева Г.Ф., Ахмедовой А.Э., Коннона С.Р.Д. и др. (2016г.) выявлена связь высоких значений *Enterobacteriaceae* с перенесенными воспалительными процессами в органах малого таза и брюшной полости у повторно-беременных пациенток с самопроизвольным выкидышем в 13,4%, а также у этих пациенток обнаружены гарднереллезные биопленки [144].

Биопленки предоставляют входящим в них бактериям способность к увеличению выживаемости при развитии агрессивных факторов и антимикробных препаратов, что необходимо принимать во внимание при определении тактики наблюдения и лечения больных [92, 223, 141]. С биопленками напрямую связана проблема антибиотикорезистентности.

В 2012 г. неэффективность назначенной антибактериальной терапии стала причиной гибели 23 тысяч пациентов в США [212]. Ситуацию осложняет то, что около 60% пациенток страдают заболеваниями в бессимптомной форме,

а своевременную медицинскую помощь в соответствии с доказательными рекомендациями получают менее 50% нуждающихся в ней [230].

Исследование Батурина В.А., Бошян Р.О. (2018) позволило установить, что микробиоценоз урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста при ВЗОМТ имеет широкий видовой состав. При этом наибольшую значимость имеют микробные ассоциации с преобладанием *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Chlamydia trachomatis* в различных комбинациях [10].

Микрофлора человека представляет собой неотъемлемую часть его организма и имеет огромное значение для поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов [139]. Полноценное лечение заболеваний, связанных с нарушениями в составе микробиоты репродуктивной системы человека, невозможно без детального понимания взаимоотношений разных микроорганизмов между собой [70]. Патологические изменения микробиоты влагалища ассоциируются с множеством гинекологических заболеваний и осложнений, в том числе повышается риск инфекции органов малого таза [83, 221].

1.4. Эндотоксиновая агрессия и репродуктивная функция женщины.

Термин эндотоксин был введен Р.Пффейфером в 1892 году, а спустя 30 лет в 1928 году была доказана его способность вызывать системную воспалительную реакцию. В 1952 году O.Westphal расшифровал формулу и поставил знак равенства между терминами эндотоксин и липополисахарид. ЛПС любого происхождения обладают общими биологическими свойствами. Исследования последних лет убедительно доказывают участие эндотоксина опосредовано через рецептор TLR4 в активации врожденного иммунитета [32].

Микробные эндотоксины (ЭТ) - липополисахариды (ЛПС) внешней мембраны клеточной стенки микроорганизмов. Эндотоксин, выделяющийся

при разрушении микробов, является одним из важных факторов их патогенности [26].

До недавнего времени считалось, что в физиологических условиях кишечный барьер для ЛПС не преодолит [174]. Однако в настоящее время доказано его присутствие в минимальных значениях в общем кровотоке практически здоровых людей в связанном с полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) состоянии. Данные полученные другими исследователями свидетельствуют о присутствия ЭТ в плазме каждого третьего волонтера и ЛПС-позитивные ПЯЛ в периферической крови всех практически здоровых добровольцев [169]. В условиях нормального микробиома небольшие концентрации бактериального ЛПС выполняют важную физиологическую функцию, стимулируя отдельные механизмы иммунной защиты. Однако при значительном повышении концентрации ЛПС проявляет характерную для него исключительно сильную способность индуцировать воспаление посредством толл-подобных рецепторов 2-го (TLR2) и 4-го (TLR4) типа [20].

В физиологических условиях ЛПС поступает из кишечника дробно, обнаруживается в плазме периферической крови в каждом третьем случае в концентрации до 1,0 Ед/мл (до 83,3 пг/мл), но постоянно присутствует в общей гемодинамике ЭТ-позитивных ПЯЛ. Большая часть (около 95%) кишечного ЛПС элиминируется системой фиксированных макрофагов печени, в которых в результате взаимодействия с ЭТ активируется синтез ФНО-а, интерлейкинов и интерферонов, обеспечивающих общую неспецифическую резистентность организма [168].

Регуляция активности иммунной системы может определяться изменяющейся концентрацией кишечного ЛПС в общей гемодинамике и в силу того обстоятельства, что ЭТ взаимодействует с toll-рецепторами, которые определяют активность врожденного (естественного) иммунитета, а значит и адаптивного, поскольку первый определяет уровень функционирования второго. Кроме того, ЛПС активирует бактерицидную, адгезивную и

миграционную способность ПЯЛ. Изменяющаяся концентрация ЛПС в общем кровотоке может определять численность ПЯЛ (в норме: от 3 до 8% ЭТ-позитивных ПЯЛ) [168].

При образовании в организме избыточных доз ЛПС запускаются адаптационные иммунные процессы, направленные на связывание и элиминацию ЛПС. Нейтрализация биологической активности ЛПС происходит в результате образования комплексов ЛПС с ЛПС-связывающим белком, с белком, повышающим проницаемость мембран, рецепторами CD14 и TLR4, что приводит к транскрипционной активации и синтезу регуляторного белка. Это сопровождается неконтролируемой экспрессией соответствующих генов цитокинов, целого ряда других сигнальных и регуляторных молекул в лимфоцитарных клетках [18].

Эффекты действия эндотоксина зависят от его концентрации. Умеренная активация клеток и систем при низких дозах эндотоксина с увеличением его концентрации переходит в гиперактивацию [19].

Повторное проникновение ЭТ в кровотоки может вызвать феномен Шварцмана - истощение запаса факторов свертывания, способный привести к сильным кровотечениям. По-видимому, это можно считать особой формой ДВС крови, обусловленной эндотоксином [26, 167].

Исследованиями Бондаренко К.Р. (2014) показана взаимосвязь осложненного течения беременности и повышением концентрации липополисахаридов. В результате было получено значительное увеличение эндотоксинемии при угрожающих преждевременных родах, при задержке роста плода и при преэклампсии, что является следствием различной степени участия грамотрицательных бактерий в патофизиологии «больших акушерских синдромов». Впервые предположение об участии ЛПС в патогенезе преэклампсии было высказано в 1987 году [126]. Была выявлена достоверная связь между «ранней» преэклампсией относительно «поздней» с увеличением частоты бактериального вагиноза в первом триместре беременности.

Выявленные результаты указывают на участие ЛПС в нарушении процесса инвазии трофобласта, лежащего в основе патогенеза «ранней» преэклампсии, а ЛПС «кишечного происхождения» - в запуске медиаторного каскада, приводящего к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию «поздней» преэклампсии» [19]. Представленные исследования подтверждают прямую зависимость тяжести гестоза и прогноза течения беременности от выраженности эндотоксиновой агрессии. [3,133].

При активации TLR-4 происходит выработка провоспалительных цитокинов [198], которые вызывают гибель клеток трофобласта, а также разрушение эндотелия сосудов благодаря ингибирующему влиянию на ростовые факторы, чрезмерной цитотоксической стимуляции NK-клеток и фагоцитарной активности макрофагов в эндометрии и децидуальной ткани. Избыточное количество провоспалительных цитокинов способствует увеличению выработки простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке [197]. Данное стимулирующее действие на матку возникает с помощью деполяризации клеточных мембран и освобождения ионов кальция (Ca^{2+}) в миоцитах [134]. Проведены исследования, в которых, анализируя параметры гемостаза у беременных было выявлено, что у женщин с потерями в анамнезе отмечаются гиперкоагуляционные состояния [6, 126]. При неблагоприятном исходе беременности обнаружены следующие морфологические проявления: тромбы разной давности в сосудах и интервиллезных пространствах, инфаркты, псевдоинфаркты, гематомы разной давности в плаценте, яркий интервиллезный фибриноид и фибриноид в базальной пластинке с очагами некроза [12,13]. Полученные результаты у женщин с угрозой прерывания беременности подтверждают и дополняют сведения о формировании у них тромбофилического статуса, причиной которого может быть системная эндотоксинемия — как следствие дисбактериоза кишечника [56]. Поражение трофобласта и эндотелия сосудов приводит к выработке антифосфолипидных

антител и анти-ДНК антител, формированию специфического цитотоксического иммунного ответа против антигенов плода [71, 178].

Активация TLR-2 при взаимодействии с ЛПС приводит непосредственно к апоптозу клеток трофобласта. Кроме того, в литературных данных представлена прямая корреляция между концентрацией ЛПС и кортизола в крови. В некоторых исследованиях было доказано, что в тяжелых случаях эндотоксикоза, особенно при действии высоких доз эндотоксина, за счет стимуляции выработки катехоламинов и кортизола может произойти прерывание беременности на любых сроках [196, 197].

Анализ литературных данных позволяет сегодня предполагать с высокой степенью вероятности участие ЭА в патогенезе ранних выкидышей и невынашивания плода в целом, поскольку эта разновидность женского бесплодия практически всегда развивается на фоне ряда хронических воспалительных заболеваний матери и/или патологии беременности, которые патогенетически могут быть связаны с ЭА или ей обусловлены [54]. Наиболее драматические последствия для матери и плода связывают с инфекциями, этиологически обусловленными грамотрицательными бактериями, которые являются носителями эндотоксинов или ЛПС. Известно, что попадание в организм больших концентраций ЛПС через активацию цитокинового каскада приводит к развитию ДВС-синдрома, феномена Шварцмана, острофазового ответа печени, гиперлипидемии, эндотоксинового шока и полиорганной недостаточности [133].

При БВ наблюдается дезинтеграция эпителиальных клеток бактериальными протеолитическими ферментами и создается возможность транслокации части ЛПС в венозные и лимфатические сосуды и поступление его в системный кровоток. При кольпитах поражение слизистой влагалища резко возрастает с обнажением базальной мембраны, капилляров и лимфатических сосудов, что в несколько раз увеличивает вероятность транслокации ЛПС в системный кровоток [34].

В исследовании Котовской М.В. (2013) у родильниц с инфекционными осложнениями послеродового периода было проведено обследование на наличие эндотоксина в сыворотке крови после верификации диагноза до начала лечения. Эндотоксин был выявлен у 85,3% пациенток, при этом прослеживалась прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести воспалительного процесса и уровнем эндотоксина в сыворотке крови.

Таким образом, в настоящее время активно изучается взаимосвязь концентрации эндотоксина в системном кровотоке и патология репродуктивной системы женщины. Однако данные по уровню эндотоксина и манифестацией, и тяжестью течения ВЗОМТ в литературе отсутствуют. На наш взгляд, исследования в этом направлении могут представлять не только научный, но и практический интерес для гинекологии.

1.5. Врожденный иммунитет и репродуктивная система женщины.

Инфекции половых путей являются одной из причин нарушения иммунитета и репродуктивной функции женщин, в связи с чем, особую значимость приобретают знания стремительно развивающейся иммунологии репродукции и их клиническая реализация [66, 67]. Важная роль в патогенезе воспалительных заболеваний органов малого таза принадлежит развитию вторичной иммунной недостаточности, характеризующейся неполным (недостаточно эффективным) функционированием клеточного и гуморального звеньев иммунитета [40, 77, 159]. В настоящее время идет активный поиск методов воздействия на общий и мукозальный иммунитет для повышения эффективности терапии воспалительных заболеваний гениталий и снижения частоты рецидивирования воспалительного процесса [15, 57, 67, 94, 159].

Исследования по оценке патологических состояний, с точки зрения функционирования молекулярных механизмов системы врожденного иммунитета, фактически начались совсем недавно. В последние годы появились работы, указывающие на участие механизмов врожденного

иммунитета в репродуктивной функции человека [89, 76]. Факторы врожденного иммунитета, участвующие преимущественно в узнавании чужеродных белков и углеводов инфекционной природы, существуют в организме до встречи с инфекционным агентом и после его появления в организме быстро индуцируются [40].

Врожденная иммунная система использует широкий спектр не клонально экспрессированных рецепторов распознавания образов для обнаружения патогенов. Вовлечение различных TLR может индуцировать перекрывающиеся, но отличающиеся паттерны экспрессии генов, которые способствуют воспалительному ответу. Семейство TLR характеризуется наличием богатых лейцином повторов и домена, подобного рецептору Toll / интерлейкина-1, которые обеспечивают связывание лиганда и взаимодействие с внутриклеточными сигнальными белками, соответственно. Большинство лигандов TLR, идентифицированных до настоящего времени, являются консервативными микробными продуктами, которые сигнализируют о наличии инфекции, но также получены доказательства наличия некоторых эндогенных лигандов, которые могут сигнализировать о других опасных условиях. В случае эндотоксина распознавание включает в себя комплекс TLR4 и ряд других белков. Кроме того, гетеродимеризация TLR дополнительно расширяет спектр лигандов и модулирует ответ на специфические лиганды [213, 225].

TLR являются основными элементами нашей иммунной системы, и они должны поддерживаться в рабочем состоянии для сохранения целостности врожденного иммунитета [225, 233].

Генетическая изменчивость компонентов врожденного иммунитета может объяснить индивидуальные различия в ответе на инфекцию. Природные (эндогенные) антимикробные пептиды (дефензины) и образ распознающие Toll-подобные рецепторы являются ключевыми медиаторами врожденной иммунной системы. Toll-подобные (TLRs) рецепторы относятся к семейству трансмембранных образ распознающих рецепторов (OPR), которые

обнаруживаются, прежде всего, у клеток эпителия, моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов и клеток эндотелия. Это обусловлено тем, что данные клетки первыми распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) [18]. После взаимодействия TLRs с чужеродными агентами происходит выработка хемокинов, интерферона, цитокинов и активных форм кислорода, что в свою очередь стимулирует активацию защитных реакций организма [78, 89].

TLR играют критическую роль в обнаружении микробов и эндогенных «аларминов» для инициации защиты хозяина, но они также могут способствовать развитию и прогрессированию воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Чтобы избежать патогенного воспаления, передача сигналов TLR является предметом многослойных регуляторных механизмов контроля, включая сотрудничество с корецепторами, посттрансляционные модификации, расщепление, клеточный трафик и взаимодействия с негативными регуляторами. Чувствительные к нуклеиновой кислоте TLR особенно интересны в этом отношении, так как они могут распознавать структуры, происходящие от хозяина, и требуют интернализации своего лиганда в результате внутриклеточной чувствительности к нуклеиновой кислоте TLR [213, 224, 233].

В зарубежном исследовании было проанализировано значение уровней sTLR2 и sTLR4 для выявления различий между инфекциями и неинфекционными воспалительными заболеваниями, а также между вирусными и бактериальными инфекциями. In-vitro мононуклеарные клетки периферической крови высвобождали sTLR2 и sTLR4 под воздействием микробных лигандов. Во время экспериментальной эндотоксемии у человека концентрация в плазме крови достигала максимума через 2 часа (sTLR4) и 4 часа (sTLR2) [225]. У пациентов с субклиническим воспалением были более высокие уровни sTLR4 [179, 200].

Исходя из особенностей строения, TLR2 и TLR4 реагируют на большинство патогенов ВЗОМТ путем связывания пептидогликана грамположительного и липополисахарида грамположительных бактериальных клеточных стенок, выполняя роль не только своеобразного посредника между патогеном и системой приобретенного иммунитета, но и «рецепторов-мусорщиков» [35].

Непосредственно через TLR2 могут быть индуцированы различные типы лейкоцитов (нейтрофилы, базофилы, Т- (как CD4+-, так и CD8+-) и В-лимфоциты, естественные киллеры), эпителиальные клетки [171]. На Т-лимфоцитах рецептор преимущественно является поверхностной структурой (в меньшей степени на наивных клетках, в большей степени – на активированных Т-клетках памяти) [233].

Нейтрофилы распознают чужеродные объекты с помощью рецепторов - pattern recognition receptors (PRR). В человеческом организме наиболее значимыми нейтрофильными структурами подобного типа являются TLRs: TLR1 - TLR10 [85]. Toll-подобные рецепторы (TLRs) обеспечивают интегрирующую и регулирующую роль в активации и реализации врожденного иммунного ответа на микробные патогены [200, 232].

TLR обнаружены во всех отделах женской репродуктивной системы. В настоящее время доказано их участие не только в защите от неспецифических и специфических микроорганизмов, но и в регуляции овуляции, капацитации сперматозоидов, оплодотворении, имплантации, течении беременности и родов [75,102, 233].

Известно, что экспрессия TLR2 и TLR4 гораздо меньше в нижних отделах женской половой системы по сравнению с верхними отделами. Это свидетельствует о том, что индукция иммунного ответа в нижних отделах половых путей значительно снижена в связи с наличием собственной нормальной микрофлоры, в то время как верхние отделы способны

индуцировать выраженный иммунный ответ при попадании микроорганизмов [76, 189].

Лигандом для TLR2 является пептидогликан Грамположительных бактерий, однако также может связываться и с липополисахаридом. Одним из основных непосредственных эффектов связывания как TLR2, так и TLR4 является усиление супрессивной функции Treg-лимфоцитов [213, 225].

В процессе активации клеток иммунной системы происходит частичное «смывание» TLR2 и TLR4 с клеточной поверхности, что приводит к повышению концентрации растворимых форм рецепторов (sTLR2 и sTLR4). Биологический смысл данного феномена заключается в том, что sTLR действуют как отрицательные регуляторы активации иммунной системы. Вместе с тем имеются данные о том, что экспрессия TLR2 и TLR4 на клетках врожденного иммунитета различна, не имеет определенных закономерностей и не коррелирует с сывороточным уровнем sTLR2 и sTLR4 [225].

В обзоре Zengh M. в 2020 году описывается состояние опосредованных TLR2 иммунных ответов путем распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) в организмах. В результате даются разъяснения как канонические, так и неканонические ответы на лиганды TLR2 с акцентом на то, способствует ли воспаление, вызванное этими ответами, состоянию болезни или защите от болезней [233].

Являясь универсальными регуляторами жизнедеятельности организма, TLRs, совместно с другими рецепторами врожденного иммунитета, обеспечивают поддержание общей реактивности и антиинфекционной резистентности на физиологическом уровне [59].

TLRs, распознавая консервативные молекулярные образцы различных патогенов, включая вирусы, бактерии, грибы, увеличивают локальный синтез цитокинов, простагландинов, хемокинов и противомикробных пептидов, что запускает механизм реализации воспалительного ответа.

TLR-4 представлены на моноцитарно-макрофагальных, дендритных, тучных клетках, кишечном эпителии [89, 233]. Конечной целью воспалительного ответа является удаление повреждающего агента. Недостаточная экспрессия рецептора ассоциируется с хронизацией, затяжным течением инфекции и воспалительного процесса.

В исследовании Mingzhe Zheng, Anthony Ambesi and Paula J. McKeown-Longo в 2020 году было описано хроническое воспаление и последующий фиброз тканей. Было выявлено, что все компоненты комплекса TLR4 / MD2 / CD14 необходимы для высвобождения фибро-воспалительного цитокина, интерлейкина 8 (IL-8) в ответ на оба FnIII-1c и канонический лиганд TLR4, липополисахарид (ЛПС). Эти результаты демонстрируют, что ЛПС и FnIII-1c имеют сходный, но не идентичный механизм активации TLR4 в дермальных фибробластах человека [233].

Ингибирование TLR4 (антагонизм) предотвращает выработку цитокинов на очень ранней стадии, это более эффективный метод для блокирования воспалительных заболеваний по сравнению с нейтрализацией цитокинов антителами [186].

Рецепторы-мусорщики – SR (scavenger receptor) – были открыты в качестве структур, ответственных за поглощение макрофагами модифицированных липопротеинов низкой плотности. Различные типы SR активно вовлекаются в ключевые иммунные процессы. Дисфункция SR является важным звеном патогенеза острых и хронических заболеваний [180]. Одной из функций SR является удаление из кровотока и внутренних органов относительно небольших количеств патогенов и продуктов их деградации до развития воспаления [36]. Так, в настоящее время очевидно, что дисфункция SR связана с развитием хронического воспаления низкой интенсивности [191].

Несмотря на определенное морфофункциональное сходство sTLR2 и sTLR4 они имеют различную кинетику [225].

В исследовании Ten Oever с соавт. показано, при экспериментальной эндотоксинемии стимуляция липополисахаридом приводит к увеличению сывороточной концентрации как sTLR2, так и sTLR4. При этом плазменная концентрация sTLR4 достигает пика через 2 часа после экспозиции, а sTLR2 – через 4 часа. Кроме того отмечен несколько более низкий уровень sTLR4 по сравнению с sTLR2, что позволяет предположить его более быструю элиминацию из системного кровотока, что также свидетельствует в пользу различной, но взаимодополняющей роли этих двух факторов в ограничении иммунного ответа [213].

В исследовании Свитич О.А., Краснопрошина Л.И., Ганковская Л.В. и соавт. в 2015 году была проведена оценка экспрессии TLR2 и TLR9 в эпителиальных клетках цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). Было показано, что в группе женщин с обострением инфекционного процесса экспрессия гена TLR9 была увеличена в 13,7 раз по сравнению с группой женщин без ВЗОМТ. Выявлено, что достоверно высокий уровень экспрессия гена TLR9 в эпителиальных клетках слизистой цервикального канала коррелировал с наличием инфекционных возбудителей [124].

У пациентов с различными терапевтическими заболеваниями, например с рассеянным склерозом был обнаружено, что растворимый TLR2 (sTLR2) значительно повышен в сыворотке пациентов с РС, как при рецидиве, так и при ремиссии, по сравнению со здоровым [195]. Имеются также данные о том, что повышенный уровень sTLR4 может быть использован как дифференцировочный критерий между инфекционным и неинфекционным воспалением и, таким образом, дополнять его [225]. Сниженный уровень sTLR2 у больных с периодонтитом ассоциируется с хроническим воспалением (БА, колиты и др.) [179,224]. Более того, в эксперименте для sTLR2 показано снижение интенсивности бактериально-обусловленного воспаления без отмены способности клеток к распознаванию микроба [213].

Непосредственной функцией TLR4 также является ограничение иммунного ответа усиление за счет индукции супрессивных функций Treg-клеток [186, 225, 233]. При недостаточном «смывании» TLR 2 с поверхности активированных T-лимфоцитов снижается способность к блокированию избыточного количества антигена, и создаются условия для гиперактивации иммунных клеток [233].

Таким образом, проблема роста числа рецидивирующих воспалительных процессов и высокая их распространенность широко обсуждается в литературе [98]. Изучение возможных патогенетических механизмов возникновения и развития хронических рецидивирующих воспалительных процессов невозможно без исследования роли факторов иммунитета. Нарушение регуляции воспалительного процесса приводит к существенному изменению его течения. При этом защитный потенциал организма снижается, а механизмы разрушения тканей, наоборот усиливаются, что проявляется в хронизации процесса, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму, что приводит к тяжелым клиническим осложнениям [53].

В настоящее время хорошо изучены изменения клеточного и гуморального звеньев приобретенного иммунитета, однако первым на внедрение инфекта реагирует система врожденного иммунитета. Данных по показателям врожденного иммунитета при различных вариантах течения ВЗОМТ и их соотношений с экспрессией липополисахарида в опубликованных источниках отсутствуют.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, включавшее ретроспективную часть и клиническое обследование пациенток, находившихся на стационарном лечении в гинекологических стационарах ГБУЗ ВОКБ№1 (главный врач, к.м.н Н.Э. Кушнирук), ГБУЗ «ГКБСМП №7» (главный врач Н.А. Панина) г. Волгограда в период 2016 по 2019 годы.

С целью определения значимости ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии, особенностей клинического течения, частоту гнойно-деструктивных форм и хирургических методов лечения воспалительных заболеваний гениталий у женщин репродуктивного возраста был проведен ретроспективный анализ. В ходе исследования было проанализировано 1851 история болезни женщин, получавших стационарное лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза в указанных стационарах г. Волгограда с 2010 по 2016 гг.

При анализе данных историй болезни обращалось внимание на особенности клинического течения заболевания, наличие жалоб на боли, характер нарушений менструальной функции и выделений из половых путей, данные объективного бимануального исследования. Оценивались данные УЗИ органов малого таза и лабораторных исследований, подтверждающие наличие воспаления в половых органах, степень интоксикации. В процессе ретроспективного анализа была определена частота гнойно-деструктивных форм воспалительных заболеваний в структуре ВЗОМТ и объемы оперативных вмешательств (лапаротомии, лапароскопии, гистероскопии) при осложненных формах ВЗОМТ.

Проспективное исследование выполнялось в два этапа и включало обследование 155 пациенток репродуктивного возраста, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение ГБУЗ ВОКБ№1 в период с 2017 года по 2019 годы с диагнозом воспалительные заболевания органов

малого таза. Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентки 18-45 лет.
2. Верифицированный диагноз острого, обострения хронического ВЗОМТ.
3. Наличие tuboовариальных образований на фоне хронического течения ВЗОМТ.
4. Отсутствие острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации.
5. Информированное согласие пациентки на участие в проводимом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст менее 18 лет и старше 45 лет.
2. Воспалительный процесс придатков и матки, возникший в послеродовом периоде.
3. Наличие экстрагенитальной патологии воспалительного генеза в стадии обострения.
4. Доброкачественные и злокачественные опухоли любой локализации.
5. Отказ пациентки принимать участие в исследовании.

На первом этапе клинического исследования проведено обследование 117 пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ ВОКБ№1. В зависимости от особенностей клинических проявлений все пациентки были разделены на 3 подгруппы: 1а группу составили 16 пациенток с впервые выявленным эпизодом ВЗОМТ, у 73 женщин было диагностировано обострение хронического воспалительного процесса гениталий и они вошли в 1б группу, 28 пациенток с осложненными формами ВЗОМТ и наличием tuboовариального

образования на фоне хронического воспалительного заболевания, были отнесены в 1в группу.

Целью данного этапа исследования была разработка прогностических критериев течения воспалительного процесса внутренних половых органов и оценка факторов риска развития гнойно-деструктивных форм с последующим формированием прогностической модели для пациенток с ВЗОМТ.

На втором этапе было проведено обследование 38 больных с ВЗОМТ, тактика ведения которых определялась с учетом выявленных факторов риска возникновения tuboовариальных образований, с целью оценки эффективности разработанной модели прогнозирования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Обследование и ведение пациенток проводилось согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).

Клинико-лабораторные методы исследования.

При объективном исследовании оценивались общее состояние пациентки с измерением АД, пульса, температуры тела, и данные бимануального исследования, в ходе которого оценивались консистенция, размеры, болезненность матки при тракции за шейку матки, область придатков.

Дизайн исследования.

Ретроспективное исследование за 2010-2016 гг.
(Анализ заболеваемости, диагностики и исходов ВЗОМТ)
(n= 1851)

I этап **Проспективное исследование: формирование исследовательской когорты пациенток в период 2017-2018 гг.**
(n=117)

Методы исследования: клинические, лабораторные, бактериологические и вирусологические, УЗИ органов малого таза с доплерометрией, оценка уровня эндотоксина, оценка врожденного иммунитета.

Группа 1а

(n=16)

Женщины с впервые
диагностированным острым
ВЗОМТ

Группа 1б

(n=73)

Женщины с обострением
хронического течения
ВЗОМТ

Группа 1в

(n=28)

Женщины с осложненным
течением ВЗОМТ
(тубоовариальные
образования)

Разработка прогностической модели для пациенток с ВЗОМТ.

II этап

**Проспективное исследование в период 2018-2019 гг.: оценка
эффективности прогностической модели**
(n=38)

больные с подтвержденным диагнозом ВЗОМТ

Рисунок 1. Дизайн исследования.

При поступлении в стационар выполнялись общий анализ крови на автоматическом гематологическом оборудовании Swelab alfa 3diff (Швеция), биохимическое исследование крови на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor XL (Нидерланды), степень агрегации тромбоцитов производили с помощью Chronolog (США). Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество фибриногена в кровотоке определяли с использованием автоматического коагулометра Amelung 4КС (LABiТес, Германия). Кроме того, всем поступившим в стационар пациенткам проводилось определение группы крови и резус фактора, а также анализы крови на RW, ВИЧ, гепатиты (В и С) с помощью Stat Fax 3200 (США).

Анализ мочи проводился по унифицированной методике с использованием тест полосок Уриполиан 11 (Россия), оценка мочевого осадка проводилась путем микроскопии.

Ультразвуковое исследование малого таза проводилось всем обследованным пациенткам на аппарате «Aloka SSD -5500» (Япония) и на аппарате «GE VOLUSON E8» (General Elektrik, США). Использовались датчики: вагинальный PIC6-12-D, частота 5,0-7,5 МГц; абдоминальный М6-С, частота 5,0-7,5 МГц).

Для идентификации **патогенных агентов воспалительных заболеваний** органов малого таза проводили микроскопическое исследование мазка из влагалища, бактериологическое исследование цервикального канала.

Микроскопия мазка. Забор биологического материала осуществляли из области заднего свода. Для получения мазка из шейки, в шейный канал вводился тампон, который в момент его удаления не касался стенок влагалища. Окрашивание мазка проводили по Граму. Количество лейкоцитов в вагинальном отделяемом оценивали как высокое по количеству 30-50 в поле зрения; умеренное – от 10 до 15 лейкоцитов в поле зрения; в пределах нормы – от 1 до 10 лейкоцитов в поле зрения.

Бактериологический посев из цервикального канала проводился стерильным ватным тампоном. Биологический материал засеивался этим тампоном, используя штриховую технику посева на половину чашки Петри с 5% кровяным агаром, затем осуществлялся посев на сахарный бульон.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследование на *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Human Papillomavirus* (ВПЧ), *Herpes simplex I+II* (ВПГ I+II) проводилось с использованием Rotor-Gene Q (Германия) в соответствии с «Методическими рекомендациями по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции» от 22 июня 1995 г. В ходе исследования использовался комплект оборудования, закрепленный за данной методикой.

Цитологические методы исследования

Для исследования производился забор материала из экзо- и эндоцервикса до проведения бимануального исследования с использованием цитощетки тип D «Цитощетка» Rambrush мод 2 (Цзянсу Яда Технолоджи Групп КО., Китай). Для оценки результатов цитологического исследования была использована терминологическая система Бетесда (Норма; Мазки неопределенного значения (непонятные) ASCUS; Внутриэпителиальные поражения (предраковые) низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени).

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

Специальные методы исследования.

С целью оценки состояния врожденного иммунитета и эндогенной интоксикации при различных степенях тяжести воспалительного процесса органов малого таза и возможности использования этих показателей в качестве критериев прогнозирования, всем пациенткам дополнительно проводились

специальные лабораторные исследования в день верификации диагноза до начала активной противовоспалительной терапии.

C-реактивный белок, белок острой фазы воспаления, определялся с использованием технологии Nycocard (Норвегия).

Для выявления в крови ЦИК применяли антигенспецифический метод осаждения ЦИК на основе использования линейного незаряженного полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) в конечной концентрации 3,5 % с последующим фотометрическим определением плотности преципитата при длине волны 450 нм. Для реакции применения ПЭГ с молекулярной массой 6000 дальтон производства фирмы «Merch» (Германия).

Количественное определение липополисахарида в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEB526Ge (Cloud-Clone Corp.США). Микропланшет в наборе сорбирован антителами специфичными к липополисахариду. Образцы добавляются в определенные лунки планшета с антителами, конъюгированными с биотином и специфичными к липополисахариду. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. После добавления ТМБ цвет изменяется только в лунках, содержащих липополисахарид, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измеряется фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм. Концентрация липополисахарида в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой. Минимальная определяемая концентрация 0,17 нг/мл.

Определение концентрации TLR – 2 в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEA663Hu (Cloud-Clone Corp.США). Микропланшет в наборе сорбирован антителами специфичными к TLR – 2. Образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавляется в каждую лунку планшета

и проводится инкубация. После добавления ТМБ цвет изменяется только в лунках, содержащих TLR – 2, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измеряется фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм. Концентрация TLR – 2 в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой. Минимальная определяемая концентрация $0,312 - 20$ нг/мл.

Определение концентрации TLR – 4 в сыворотке крови проводилось сэндвич-методом ИФА набора SEA753Hu (Cloud-Clone Corp. США). Микропланшет в наборе сорбирован антителами специфичными к TLR – 4. Образцы добавляются в определенные лунки планшета. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. После добавления ТМБ цвет изменяется только в лунках, содержащих TLR – 4, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измеряется фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 нм. Концентрация TLR – 4 в образцах рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой. Минимальная определяемая концентрация $0,312 - 20$ нг/мл.

Таблица № 1.

Объем проведенных исследований

№	Методы исследования	Количество
1	Ретроспективный анализ историй болезни	1851
2	Объективное исследование	155
3	Ультразвуковое исследование органов малого таза	193
4	Влагалищный мазки на флору	387
5	Бак. посев из цервикального канала	155
7	ПЦР диагностика Chlamidia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, HPV, Herpes simplex I+II	155

8	Digene- тест на ВПЧ	155
9	Клинический анализ крови	463
10	Биохимический анализ крови	155
11	Определение С-реактивного белка	192
12	Определение липополисахарида	155
13	Определение показателей врожденного иммунитета TLR – 2	155
14.	Определение показателей врожденного иммунитета TLR - 4	155
14	определение показателя ЦИК	155

Статистические методы оценки полученных результатов.

Полученные материалы были проанализированы с использованием методов описательной статистики, параметрического и непараметрического анализа в программном пакете STATISTICA 13.3. Накопление и хранение информации произведено в программе Microsoft Excel 2016.

Количественные данные проверены на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывались среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибка среднего (m). Для сравнения средних независимых величин в этих совокупностях использовался критерий Стьюдента, при описании связанных совокупностей рассчитывался парный критерий Стьюдента. Для сравнения более двух групп использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

В случае распределения совокупности, отличного от нормального, производился расчет медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1; Q3$). Для сравнения независимых данных рассчитывался U-критерий Манна-Уитни, для связанных совокупностей - W-критерий Уилкоксона.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Для описания номинальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли. В случае анализа различий независимых совокупностей данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения связанных совокупностей рассчитывался критерий МакНемара. Различия рассчитываемых показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении относительных показателей в также рассчитывались отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) с определением 95% доверительного интервала (95%ДИ).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА.

С целью изучения распространенности ВЗОМТ и их доли в структуре гинекологической патологии был проведен ретроспективный анализ 1851 истории болезни женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, находившихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях ГБУЗ ВОКБ№1 (главный врач, к.м.н Н.Э. Кушнирук), ГБУЗ «ГКБСМП №7» (главный врач Н.А. Панина) г. Волгограда в период с 2010 по 2016 годы. Пациентки репродуктивного возраста составили 1043 (56,3%). Полученные результаты по оценке значимости ВЗОМТ в структуре показаний для госпитализации отражены в таблице № 2.

Таблица 2.

Частота встречаемости ВЗОМТ в структуре гинекологических заболеваний у госпитализированных пациенток.

Год	Количество пролеченных больных, абсолютное число	Количество больных с ВЗОМТ		Количество больных с осложненным течением (тубоовариальными образованиями)	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
2010	2126	298	14	56	18,8
2011	2311	280	12,1	43	15,3
2012	2400	284	11,8	41	14,4
2013	2405	264	10,9	36	13,6
2014	2406	281	11,7	29	10,3
2015	2147	232	10,8	23	9,9
2016	1835	212	11,5	17	8

Полученные данные свидетельствуют, что число госпитализированных женщин в связи с выявленными воспалительными процессами остается стабильно высоким и составляет более 12-14% от числа стационарных больных.

ВЗОМТ является собирательным понятием, включающим воспалительный процесс верхнего отдела репродуктивного тракта у женщин в виде отдельных нозологических форм (эндометрит, сальпингит, оофорит, tuboовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, параметрит), так и в любой возможной комбинации. В стационарных условиях проводится более точная диагностика с указанием преобладающей локализации воспалительного процесса. Проведенный нами ретроспективный анализ выявил следующую нозологическую структуру воспалительных заболеваний госпитализированных в гинекологические отделения больных: сальпингоофорит встречался у 665 (36%), сочетание сальпингоофорита с эндометритом – у 941 (50,8%), осложненное течение (tuboовариальные образования) – у 245 (13,2%) .

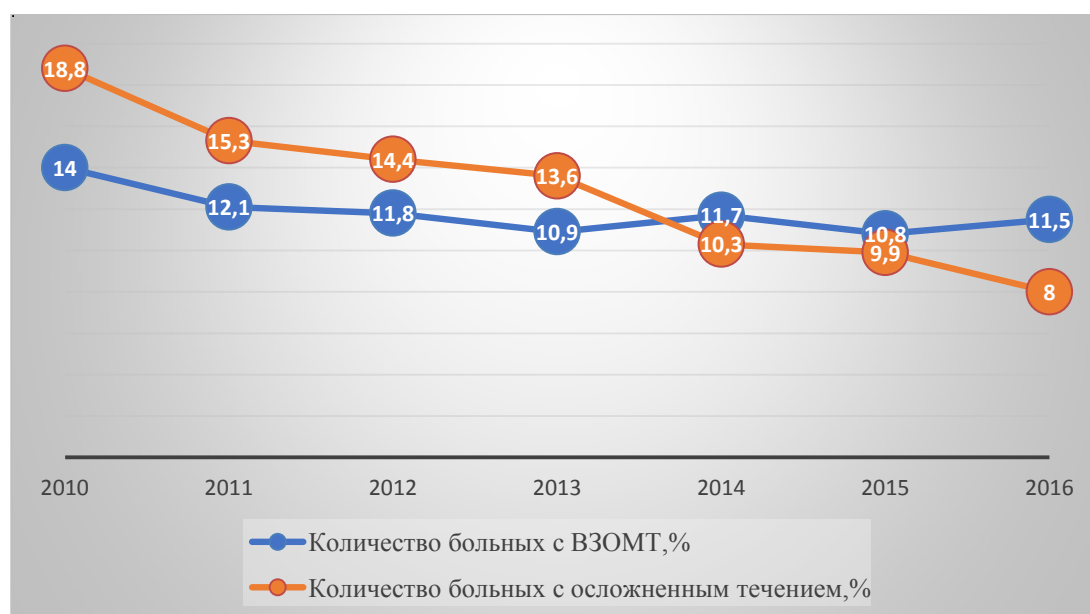


Рисунок 2 . Частота гнойно-деструктивных форм ВЗОМТ в структуре воспалительных процессов.

Частота рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза на основании данных анамнеза составила 29,3% (n=542), что соответствует данным других авторов.

При этом отмечается тенденция к снижению частоты гнойно-деструктивных форм заболевания в структуре ВЗОМТ в динамике, что может быть связано с использованием женщинами современных методов контрацепции и отказом от внутриматочных контрацептивов. Однако, учитывая, что 13,2 % больных с ВЗОМТ, то есть более чем каждая десятая из госпитализированных, имеют тубоовариальные образования, проблема сохраняет свою актуальность (рисунок 2).

Обострение хронического воспалительного процесса в органах малого таза отмечалось у 1288 (69,6%) пациенток, тогда, как впервые возникший эпизод ВЗОМТ отмечен лишь у 563 (30,4%) женщин.

Пациентки с воспалительными заболеваниями органов малого таза, которым потребовалось оперативное лечение, составили 269 (14,5%).

Далее, для оценки особенностей течения и исходов ВЗОМТ у пациенток репродуктивного возраста и в соответствии с критериями включения в исследование, после тщательного анализа данных историй болезни из дальнейшего изучения были исключены пациентки с обострением хронического процесса по типу болевого синдрома, без температурной реакции, при отсутствии изменений воспалительного характера в лабораторных показателях и данных УЗИ. Кроме того, из анализа были исключены истории болезней пациенток в возрасте до 18 лет и более 45 лет.

Таким образом, в основу дальнейшего ретроспективного анализа легли 853 истории болезни пациенток репродуктивного возраста с проявлениями воспалительного процесса внутренних половых органов, подтвержденные данными как клинико- лабораторных методов обследования, так и УЗИ.

Только треть (29,9%) пациенток репродуктивного возраста и клинико-лабораторным подтверждением воспалительного процесса находились на

стационарном лечении по поводу впервые выставленного диагноза ВЗОМТ. Большинство (70,1%) женщин страдали хроническим воспалительным процессом гениталий и лечились по поводу его обострения.

При проведении ретроспективного анализа было важно определить долю тяжелых и осложненных форм ВЗОМТ у пациенток репродуктивного возраста. Оценка степени тяжести заболевания проводилась по данным историй болезни об общем состоянии больных, характера жалоб, показателей температурной реакции, результатам бимануального исследования, лабораторных и инструментальных данных. В зависимости от этих данных и в соответствии с классификацией Краснопольского В.И. (1990 г.), было выявлено, что у 377 пациенток течение заболевания соответствовало средней тяжести (1 группа). 2 группу составили 281 пациентка, течение болезни, которых можно было оценить как тяжелое. Тубоовариальные образования при поступлении в стационар были диагностированы у 195 пациенток репродуктивного возраста (3 группа).

Обращает на себя тот факт, что большая часть пациенток относилась к активному репродуктивному периоду, 478 (56,1%) пациенток с ВЗОМТ находились в возрасте до 32 лет.

Средний возраст в группе со средней степенью тяжести составил $25,4 \pm 0,5$ лет, в группе с тяжелым течением - $31,1 \pm 0,4$ лет ($p < 0.001$), в группе с осложненным течением - $36,5 \pm 0,6$ лет ($p < 0.001$).

Таблица № 3.

Распределение пациенток ретроспективной группы по возрасту и тяжести течения заболевания.

Возраст, лет	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)				Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)	
	Средняя степень тяжести (n=377)		Тяжелое течение (n=281)			
	Кол-во, чел.	Относит. Число,%	Кол-во, чел.	Относит. Число,%	Кол-во, чел.	Относит. Число,%

20-25	116	30,8	66	23,5	5	2,6
26-31	184	48,8	86	30,6	21	10,8
32-37	28	7,4	97	34,5	40	20,5
38-45	49	13	32	11,4	129	66,1

Характеристика социального статуса пациенток ретроспективной группы представлена на рисунке 3.

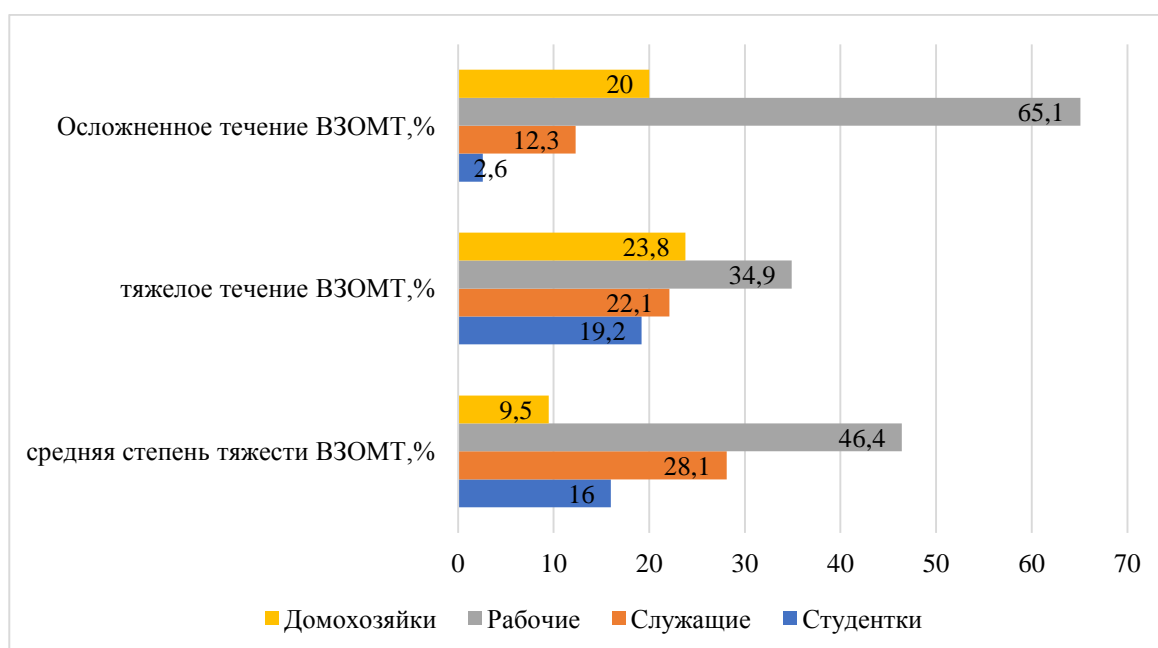


Рисунок 3. Характеристика социального статуса пациенток ретроспективной группы.

Среди пациенток с осложненными формами воспалительных заболеваний гениталий достоверно преобладали женщины рабочих профессий (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,5;3,1 между группами со средней степенью течения и осложненным течением ВЗОМТ, а также ОШ=3,5; 95% ДИ 2,4;5,1 между группами с тяжелым течением и осложненным течением ВЗОМТ) и домохозяйки (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4;3,9 между группами со средней степенью течения и осложненным течением ВЗОМТ), что свидетельствует о низкой приверженности этих категорий больных к своевременному лечению.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе студенток также выявлены случаи тяжелых форм заболевания и особенно диагностированные тубоовариальные образования, так как это самый молодой контингент больных и, как правило, это молодые женщины еще не выполнившие репродуктивной функции.

Учитывая, что большинство пациенток с ВЗОМТ имели хроническое течение заболевания, было важно, оценить влияние длительности воспалительного процесса на тяжесть его проявлений. Результаты этого анализа представлены в таблице № 4.

Таблица № 4.

Соотношение длительности и тяжести течения ВЗОМТ у пациенток ретроспективной группы.

Длительность, лет	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)				Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)	
	Средняя степень тяжести (n=377)		Тяжелое течение (n=281)			
	Кол-во, чел.	Относит. Число, %	Кол-во, чел.	Относит. Число, %	Кол-во, чел.	Относит. Число, %
До 2 лет	124	33	42	15	15	7,7
2-4 года	148	39,2	104	37	37	19
4-6 лет	81	21,5	97	34,5	84	43,1
Больше 6 лет	24	6,3	38	13,5	59	30,2

Коэффициент корреляции Спирмена равен -1. Связь между длительностью течения ВЗОМТ и частотой случаев ВЗОМТ обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – функциональная, зависимость статистически значима ($p < 0.05$). Развитие тубоовариальных образований имеет достоверную корреляцию с увеличением возраста женщины и длительностью течения заболевания.

По данным проанализированных историй болезней только 406 (47,6%) пациенток были соматически здоровы. Частота встречаемости различных форм экстрагенитальной патологии представлена на рисунке 4.

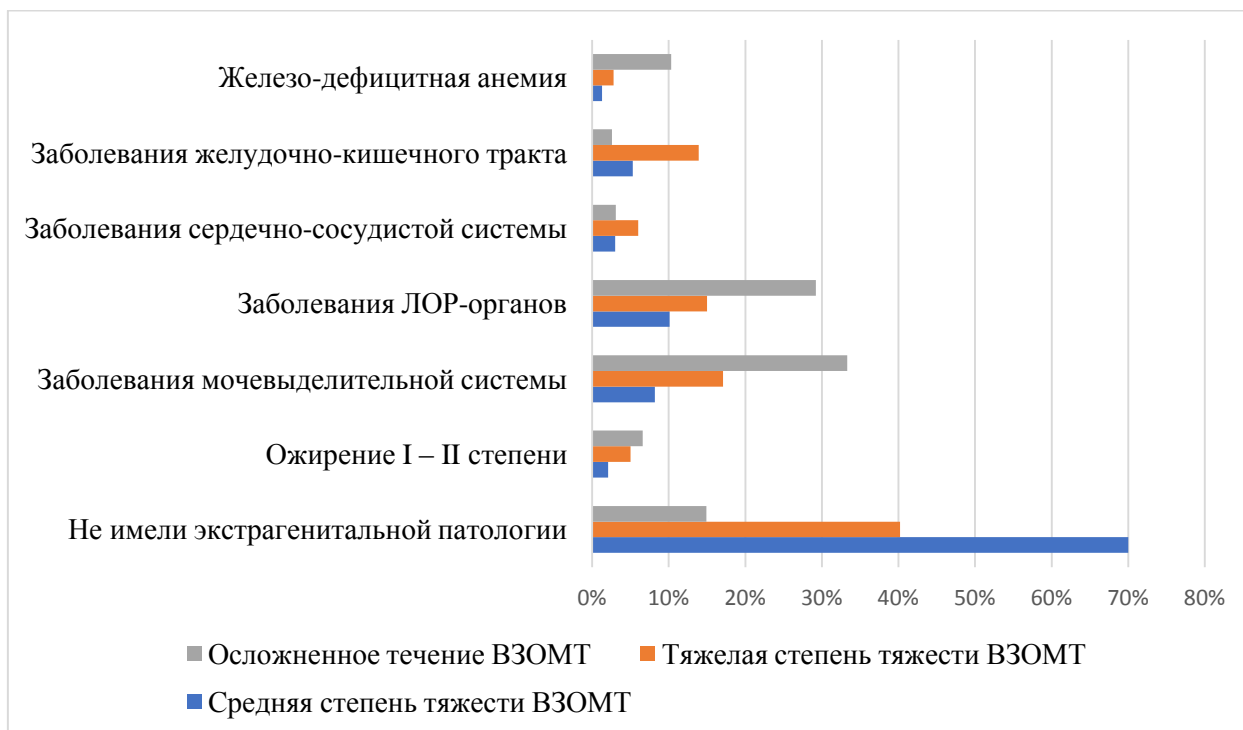


Рисунок 4. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии при неосложненном и осложненном течении ВЗОМТ.

Структура экстрагенитальной патологии отражена в таблице №5.

Таблица № 5.

Структура экстрагенитальной заболеваемости больных ВЗОМТ ретроспективной группы.

Экстрагенитальная патология	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
Не имели экстрагенитальной патологии	264 (70%)*	113 (40,2%)*	29 (14,9%)*
Ожирение I – II степени	8 (2,1%)**	14 (5%)**	13(6,6%)**
Заболевания мочевыделительной системы	31 (8,2%)*	48 (17,1%)*	67 (33,3%)*
Заболевания ЛОР-	38 (10,1%)*	42 (15%)*	57 (29,2%)*

органов			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11 (3%)**	17 (6%)**	6 (3,1%)**
Заболевания желудочно-кишечного тракта	20 (5,3%)**	24 (8,5%)**	11 (5.6%)**
Железо-дефицитная анемия	5 (1,3%)*	8 (2,8%)*	20 (10,3%)*

* $p < 0.001$ между группой с тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ, средней степенью тяжести и осложненным течением.

** $p > 0.05$ между группой с тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ, средней степенью тяжести и осложненным течением.

Из представленных данных следует, что достоверно чаще в группах с осложненным течением ВЗОМТ преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов – 29,2% случаев ($\chi^2 = 15,1$, $p < 0,001$; ОШ 2,4 95%ДИ 1,5;3,8 между тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ), инфекция мочевыводящих путей – 33,3% случаев ($\chi^2 = 18,754$, $p < 0,001$; ОШ 2,5 95%ДИ 1,7;4,0 между тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ), тогда как заболевания эндокринной патологией (ожирение I-II степени) встречались в обследованных группах с одинаковой частотой (2,1%, 5% и 6,6% соответственно) ($p > 0,05$).

При изучении возраста наступления менархе в группах выявлено, что у более 60% пациенток с неосложненным течением ВЗОМТ и у 15% пациенток с осложненным течением ВЗОМТ возраст наступления менархе составил 13-14 лет. Ранний возраст менархе отмечался у каждой третьей пациентки с осложненным течением ВЗОМТ. Поздний возраст наступления менархе встречался в 1,5 раза чаще в группе с неосложненным течением ВЗОМТ.

По данным, представленным в историях болезней, нарушения менструальной функции на фоне ВЗОМТ были выявлены у 493 (57,8%) пациенток, однако они были статистически значимы между группой со средней степенью тяжести и осложненным течением ВЗОМТ (таблица №6).

Таблица № 6.

Характеристика менструальной функции у пациенток ретроспективной группы.

	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)	t критерий Стьюдента
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)		
Возраст менархе, лет	13,8±0,7*	13,4±0,4**	17,1±0,4***	*- t=1,98, p=0,048614 **-t =2,03, p=0,042889
Продолжительность м.ц., дни	27,4±1,1	26,3±0,5**	29,1±0,8**	**-t=2,97, p=0,003150
Длительность менструации, дни	4,6±0,3*	5,0±0,9	5,4±0,2*	*-t=2,22, p=0,026894

Средний возраст полового дебюта составил в группах с ВЗОМТ 17,1±0,3 лет в группе со средней степенью тяжести ВЗОМТ, 17,9±0,2 лет в группе с осложненным течением ВЗОМТ ($p < 0.05$). Более одного полового партнера имели 146 (38,7%) пациенток со средней степенью тяжести ВЗОМТ, 78 (27%) пациенток с тяжелым течением ВЗОМТ и 93 (47,6%) пациенток с осложненным течением ВЗОМТ. Был рассчитан χ^2 между группами со средней степенью тяжести ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2 = 12.0$, $p < 0,001$; ОШ 1.7 95%ДИ 1.2;2.44).

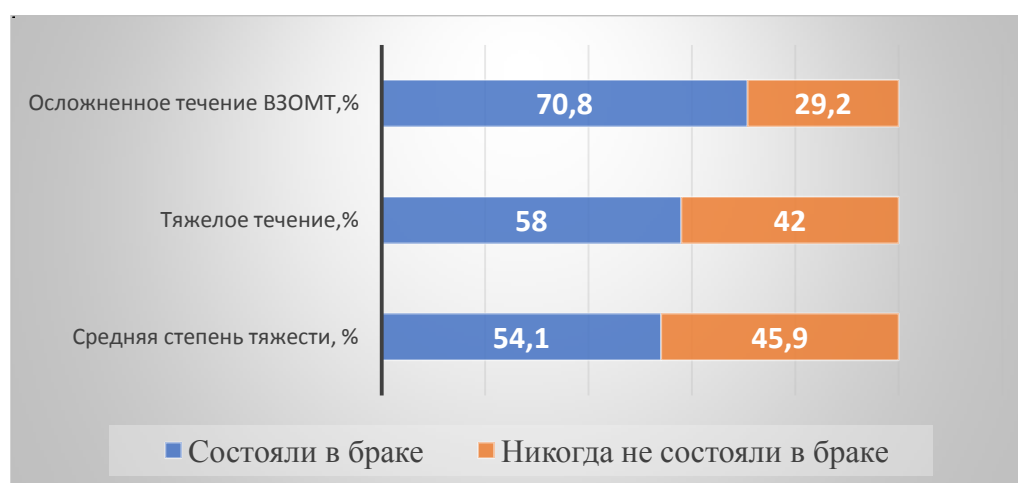


Рисунок 5. Семейное положение пациенток ретроспективной группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток наиболее молодых со средней степенью тяжести течения заболевания половая жизнь не ассоциируется с браком, так как каждая вторая живет половой жизнью вне брака.

При исследовании репродуктивной функции установлено, что беременность в анамнезе была у 646 (75,7%) пациенток, но при этом только у 226 (25%) пациенток она закончилась родами. Таким образом, у каждой второй женщины с ВЗОМТ первая беременность прерывалась путем медицинского аборта (ОШ 1.8 95%ДИ 1.2;2.5). В целом в изучаемой группе искусственные аборты в анамнезе имелись у большинства (398 - 61,6%) пациенток, самопроизвольное прерывание беременности у 22 женщин: неразвивающаяся беременность у 8 (1,2%) и аборт – у 14 (2,2%) женщин.

Одним из факторов риска реализации воспалительного процесса является использование внутриматочного контрацептива. По данным исследования только у 2 (0,7%) пациенток с тяжелым течением ВЗОМТ в анамнезе были указания на применение ВМК, однако при наличии tuboовариальных образований число носителей внутриматочного контрацептива было достоверно выше и составило 12,3% ($p < 0.05$).

Наиболее важным показателем репродуктивного потенциала является гинекологическая патология в активном репродуктивном возрасте, то есть в возрасте до 35 лет. Результаты анализа частоты и структуры заболеваний гениталий у пациенток 20-35 лет ретроспективной группы приведен в таблице № 7.

Таблица № 7.

Гинекологическая заболеваемость пациенток активного репродуктивного возраста группы ретроспективного обследования.

Показатели	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
------------	--	---

	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
Возраст от 20-35 лет	306 (81,2%)*	157 (55,9%)**	61 (31,3%)*,**
Нарушение менструального цикла	288 (76,4%)*	121 (32,1%)	84 (43,1%)*
Аборты в анамнезе	137 (36,3%)*	163 (58%)	98 (50,2%)*
Хронический цервицит	263 (69,8%)	184 (58,4%)	134 (68,7%)
ИППП в анамнезе	86 (22,8%)*	94 (33,4%)**	83 (42,6%)*,**
Бесплодие	74 (19,6%)*	41 (14,6%)	23 (11,8%)*
Миома матки	220 (58,3%)*	183 (65,1%)**	64 (32,8%)*,**
Эндометриоз	41 (10,9%)*	75 (26,7%)**	88 (45,1%)*,**

* $p < 0.05$ между группами со среднетяжелым течением и осложненным

** $p < 0.05$ между группами с тяжелым течением и осложненным

Как видно из приведенных данных в таблице №7, наиболее частой гинекологической патологией обследованных групп являлись воспалительные заболевания шейки матки, нарушение менструального цикла и миома матки.

Нарушения менструального цикла наиболее часто наблюдались у пациенток со среднетяжелым течением воспалительного заболевания. Искусственное прерывание беременности имели в анамнезе каждая вторая пациентка с тяжелым и осложненным течением (58% и 50,2% соответственно) ВЗОМТ. Во всех сравниваемых группах пациенток был верифицирован хронический цервицит: 69,8% при средней тяжести воспалительного заболевания, 58,4% при тяжелом течении и 68,7% при наличии tuboовариальных образований, что косвенно подтверждает восходящий путь инфицирования внутренних половых органов женщины.

Достоверно чаще, в 42,6% случаев, женщины с tuboовариальными образованиями в анамнезе имели инфекции передающиеся половым путем (ОШ=1,5; 95%ДИ 1,12;2,1).

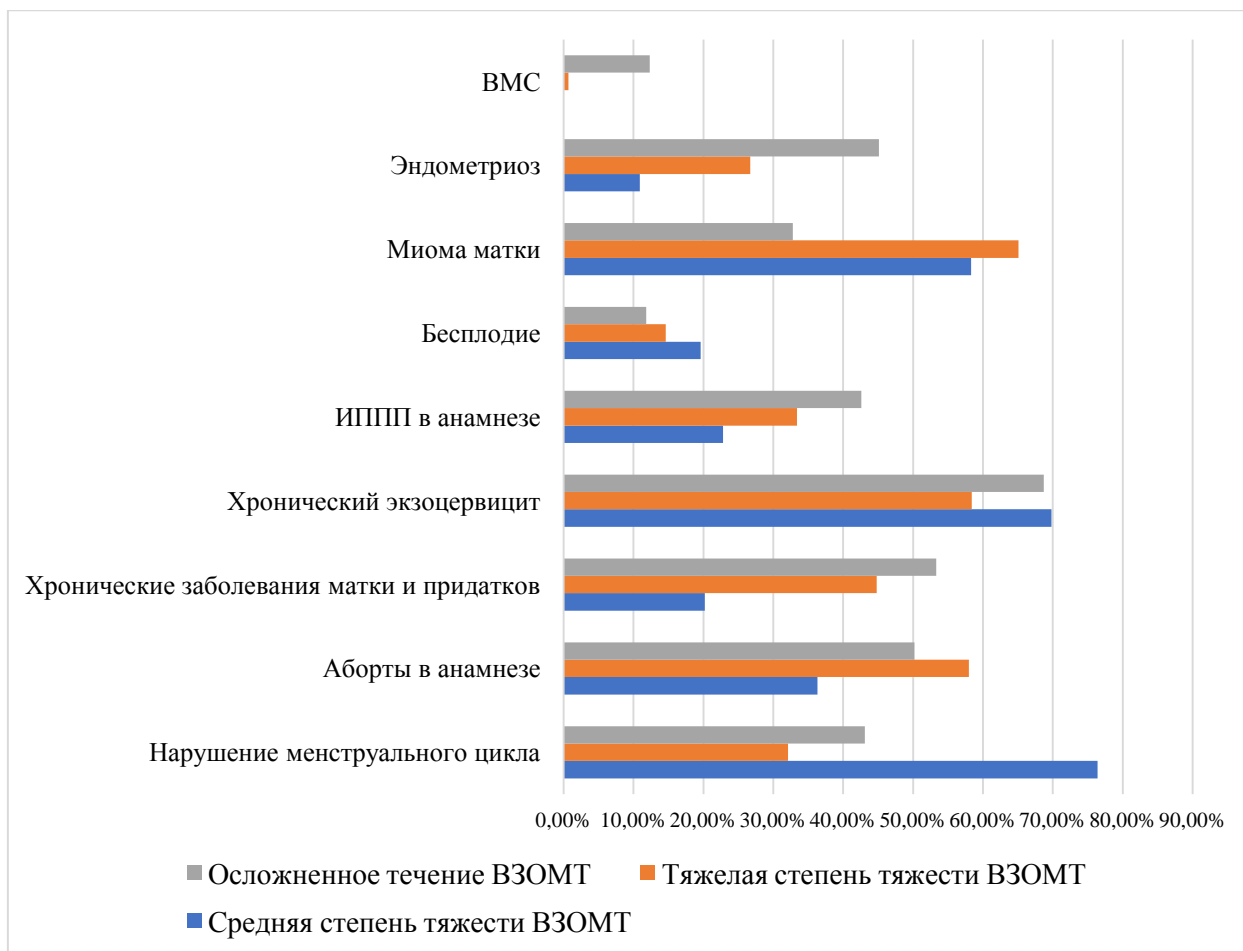


Рисунок 6. Структура гинекологической патологии у пациенток ретроспективной группы.

Из заболеваний неинфекционного генеза при оценке отношения шансов между группами тяжелой степенью и осложненным течением ВЗОМТ наиболее значимым оказался эндометриоз (ОШ = 2,3; 95%ДИ 1,5;3,3).

При анализе симптоматики заболеваний отмечается, что ведущей жалобой по-прежнему остается боль в нижних отделах живота, которая была выявлена в 100% случаев. Также отмечалась болезненность и пастозность придатков, болезненность тракций за шейку матки при бимануальном влагалищном исследовании. Кроме того, у каждой второй (44,6% n=87) пациентки с tuboовариальным образованием были жалобы на дизурические расстройства. Повышение температуры тела выше 38° С отмечалось у 376 (23%) пациенток всех групп, у 136 (69,7%) пациенток с осложненным течением

ВЗОМТ и лишь у 114 (30,2%) пациенток со средней степенью тяжести ВЗОМТ ($\chi^2 = 81.5$, $p < 0.001$; ОШ 5.3 95%ДИ 3.6;7.7). У большинства пациенток (29,2%, $n=477$) температура не достигала 38^0 С.

Таблица №8.

Клинические симптомы ВЗОМТ у пациенток группы ретроспективного обследования.

Показатели	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
Дизурические расстройства	174 (46,6%)*	144 (51,2%)**	112(57,4%)*,**
Боли внизу живота	377 (100%)	281 (100%)	195 (100%)
Температура тела более 38^0 С	114 (30,2%)*	126 (44,8%)**	136 (69,7%)*,**
Температура тела субфебрильная	263 (69,8%)*	155 (55,2%)**	59 (30,3%)*,**
Симптомы раздражения брюшины	0*	4 (1,4%)**	195 (100%)*,**
Выделения из цервикального канала			
Кровянистые/сукровично-кровянистые	298 (79%)*	173(61,6%)**	87 (44,6%)*,**
гнойные выделения	79 (21%)*	108 (38,4%)**	108 (55,4%)*,**
Данные бимануального исследования:			
Болезненность матки	350 (92,8%)	281 (100%)	195 (100%)
Ограничение подвижности матки	110 (29,2%)*	130 (46,3%)**	195 (100%)*,**
Болезненность тракции шейки матки	377 (100%)	281 (100%)	195 (100%)
Болезненность придатков матки	176 (46,7%)*	281 (100%)	195 (100%)*
Ограничение подвижности придатков матки	86 (22,8%)*	137 (48,7%)**	195 (100%)*,**

* $p < 0.05$ между группами со среднетяжелым течением и осложненным

** $p < 0.05$ между группами с тяжелым течением и осложненным

У пациенток с осложненным течением ВЗОМТ чаще наблюдались такие местные клинические проявления воспаления как гнойные выделения из половых путей - 55,4% ($\chi^2=13,3$, $p < 0.001$; ОШ 1.9 95%ДИ1.3;2.9 между

группами с тяжелым и осложненным течением), болезненность при бимануальном исследовании - 100% ($\chi^2 = 160.2$, $p < 0.001$ между группами со среднетяжелым и осложненным течением).

Общее состояние большинства обследованных характеризовалось наличием интоксикационного синдрома. Отмечалась тахикардия, которая соответствовала степени повышения температуры, обложенность и сухость языка. При пальпации живота отмечалась локальная болезненность в нижних отделах над лоном и на стороне пораженных придатков матки у всех пациенток ($p > 0.05$ между группами с тяжелым и осложненным течением). Симптомы раздражения брюшины были выявлены у 195 (100%) больных с наличием tuboовариальных образований ($\chi^2 = 459.7$, $p < 0.001$ между группами с тяжелым и осложненным течением).

К достоверным критериям диагностики ВЗОМТ в настоящее время относят данные УЗИ органов малого таза. Результаты ультразвукового исследования пациенток ретроспективной группы представлены в таблице № 9.

Таблица №9.

Данные УЗИ органов малого таза пациенток ретроспективной группы.

Параметры	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
увеличение размеров яичников	98 (26%)*	164 (57%)**	195 (100%)*,**
наличие жидкости в позади маточном пространстве	46 (12,2%)*	83 (29,5%)**	195 (100%)*,**
повышение эхогенности эндометрия	23 (6,1%)*	108 (38,4%)**	175 (89,7%)*,**
неравномерное расширение полости матки	23 (6,1%)*	108 (38,4%)**	175 (89,7%)*,**
Наличие пиосальпинкса	0*	37 (13,2%)**	195 (100%)*,**
Наличие внутрияичниковых абсцессов	0*	0**	195 (100%)*,**
Наличие	0*	0**	195 (100%)*,**

гиперваскуляризации тканей яичника			
---------------------------------------	--	--	--

* $p < 0.05$ между группами со среднетяжелым течением и осложненным

** $p < 0.05$ между группами с тяжелым течением и осложненным

По наличию жалоб на патологические выделения и результатам бактериоскопии влагалищных мазков следует, что у всех 853 пациенток имел место воспалительный процесс влагалища.

При микроскопическом исследовании отделяемого из влагалища помимо повышенного количества лейкоцитов были обнаружены кокковая флора, а также патогенная флора. Результаты микроскопического исследования отделяемого из влагалища представлены в таблице № 10.

Таблица № 10.

Показатели лейкоцитоза при микроскопии влагалищного мазка у пациенток ретроспективной группы.

Число лейкоцитов п/зр	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
≤10	0	0	0
≤50	304 (80,6%)*	190 (67,6%)**	81 (41,5%)*,**
≥50	73 (19,4%)*	91(32,4%)**	114 (58,5%)*,**

* $p < 0.05$ между группами со среднетяжелым течением и осложненным

** $p < 0.05$ между группами с тяжелым течением и осложненным

Анализ результатов бактериоскопического исследования влагалищного содержимого свидетельствует о том, что умеренный лейкоцитоз наблюдался у 67.6% женщин в группе с тяжелым течением и у 41.5% в группе с осложненным, а выраженный лейкоцитоз чаще встречался в группе женщин с осложненным течением ($\chi^2=14,1$, $p < 0.001$; ОШ 3.6 95%ДИ1.5;6.8).

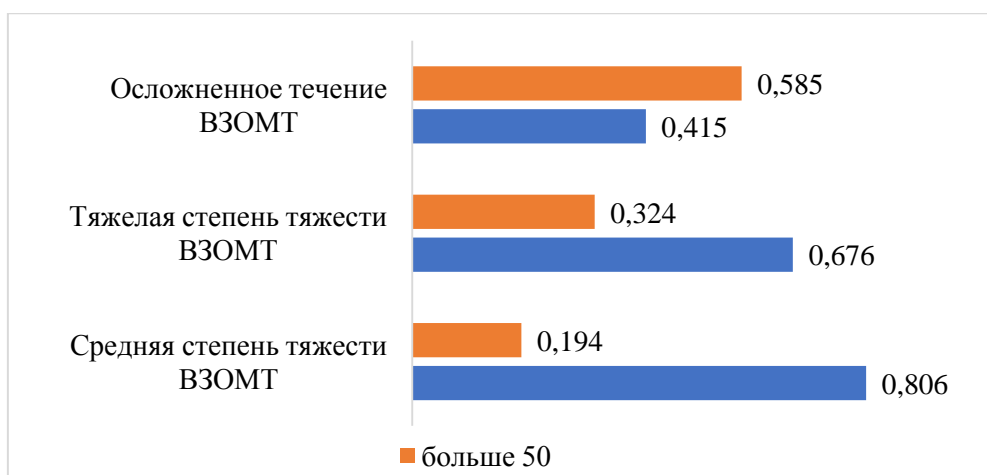


Рисунок 7. Выраженность лейкоцитоза влагалищного секрета у пациенток с ВЗОМТ.

Информационная значимость культурального и молекулярно-генетического методов отличалась. Различия в диагностике микробиоты отчасти были обусловлены возможностями используемых методик: анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp. и др.) могли верифицироваться только при культуральном методе исследования, а ИППП (*Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и др.) – только молекулярно-генетическим методом.

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

Таблица № 11.

Результаты бактериологических посевов из цервикального канала у пациенток ретроспективной группы.

Микроорганизмы	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)				Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)	
	Средняя степень тяжести (n=377)		Тяжелое течение (n=281)		частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)		
<i>Lactobacillus</i> spp.	52*	10^1-10^4	2	10^1-10^4	1*	10^1-10^4

	(13,7%))		(0,7%)		(0,5%)	
Gardnerella vaginalis	117 * (31%)	10^1-10^4	90** (32%)	10^1-10^4	117*,* * (60%)	10^1-10^4
	64* (16,9%))	10^5	35 ** (12,5%))	10^5	47 *,** (24,1%))	10^5
Candida albicans	25 (6,6%)	10^1-10^4	67 ** (23,8%))	10^1-10^4	21 ** (10,7%))	10^1-10^4
Escherichia coli	132* (35%)	10^5	124 ** (44,1%))	10^5	100*,* * (51,3%))	10^5
Proteus mirabilis	28* (7,4%)	10^5	26 ** (9,3%)	10^5	30 *,** (15,4%))	10^5
Klebsiella spp.	6 * (1,6%)	10^5	18 ** (6,4%)	10^5	39 *,** (20%)	10^5
Bacteroides fragilis	0*		9 (3,2%)	10^1-10^4	12 * (6,1%)	10^1-10^4
Trichomonas vaginalis	12 * (3,2%)	10^1-10^4	27 ** (9,6%)	10^1-10^4	42 *,** (21,5%))	10^1-10^4
Enterococcus faecalis	71 * (18,8%))	10^5	65 ** (23,1%))	10^5	92 *,** (47,2%))	10^5
Staphylococcus saprophyticus	15 * (4%)	10^5	34 ** (12,1%))	10^5	57 *,** (29,2%))	10^5
Peptostreptococcus spp.	5 * (1,3%)	10^1-10^4	12 (4,3%)	10^1-10^4	14 * (7,2%)	10^1-10^4
Streptococcus mutans	0*		63 ** (22,4%))	10^1-10^4	91 *,** (46,7%))	10^1-10^4
Staphylococcus aureus	105* (27,8%))	10^5	130 ** (46,3%))	10^5	133 *,** (68,2%))	10^5
Staphylococcus epidermidis	84 * (22,3%))	10^5	97 ** (34,5%))	10^5	110 *,** (56,4%))	10^5

*p<0.05 между группами со среднетяжелым течением и осложненным

**p<0.05 между группами с тяжелым течением и осложненным

В нарушении микробиоты половых путей ключевую роль играет значительное снижение (вплоть до полного отсутствия) вагинальных молочнокислых бактерий (*Lactobacillus* spp.). У 13,7% (n=52) женщин группы пациенток со средней степенью тяжести ВЗОМТ и у 0,7% (n=2) женщин с тяжелой степенью тяжести ВЗОМТ количество *Lactobacillus* spp. не превышало 10^4 КОЕ/мл, обеспечивающих защитный механизм во влагалище. Достаточное количество *Lactobacillus* spp. в группе со средней степенью тяжести встречалось у 57,3% (n=216), в группе с тяжелым течением - 41,6% (n=117) ($\chi^2=15,7$, $p<0.001$; ОШ 1.8 95%ДИ 1.3;2.5), в группе с осложненным течением – достаточное количество не встречалось ($\chi^2=107$, $p<0,001$ между группами с тяжелым и осложненным течением). Было проведено сравнение соотношения концентрации *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus* spp. между группами со средней степенью тяжести ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ. У женщин обеих групп концентрация *Gardnerella vaginalis* значительно чаще превышала концентрацию *Lactobacillus* spp. ($\chi^2= 37,591$, $p<0.001$; ОШ= 5,2; 95%ДИ 3,3;7,9;).

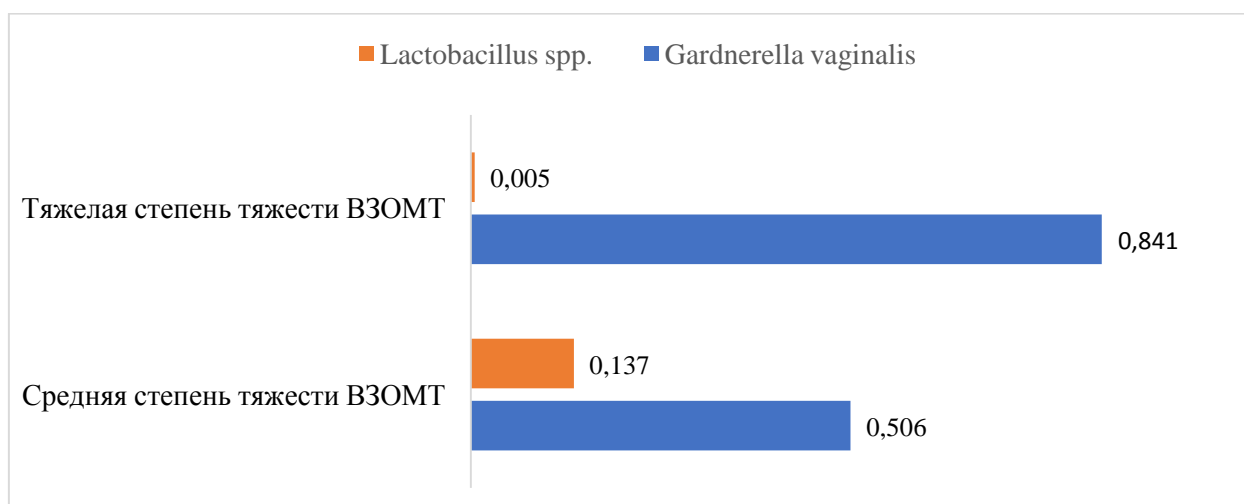


Рисунок 8. Соотношение концентрации *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus* spp. Микробиоты половых путей у пациенток сравниваемых групп.

Установлено, что для женщин с осложненным течением ВЗОМТ было характерно достоверно большее число микроорганизмов в цервикальном канале, чем у пациенток других групп, как при культуральной, так и молекулярно-генетической методике диагностики. Отметим, что при молекулярно-генетической методике число микроорганизмов, выявляемых у одной женщины в цервикальном канале в группе с осложненным течением ВЗОМТ, могло достигать 5, а в группе с неосложненным течением ВЗОМТ – 3.

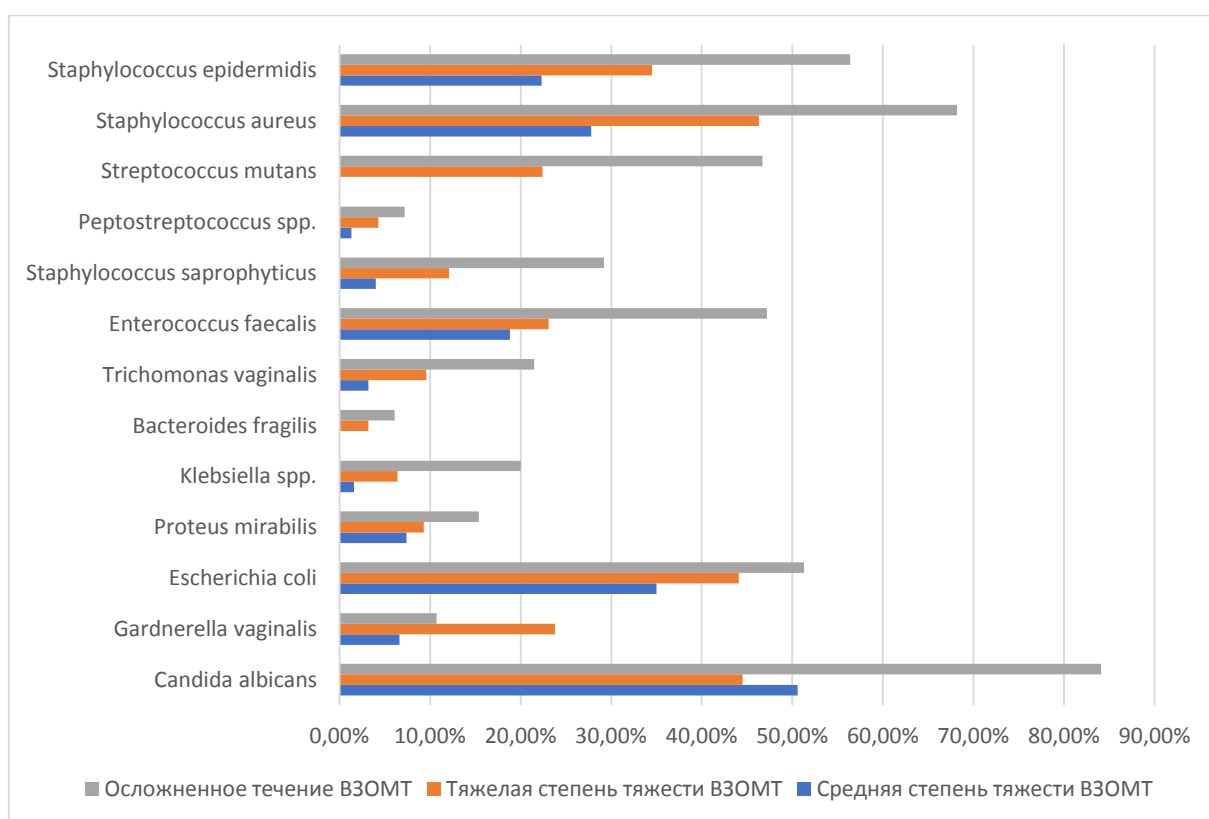


Рисунок 9. Микробиота цервикального канала у пациенток сравниваемых групп.

Стафилококки были обнаружены в 765 (89,7%) образцах. Основную часть среди них занимали *Staphylococcus aureus* – 43,1% (368), *Staphylococcus epidermidis* – 34,1% (291), *Staphylococcus saprophyticus* – 12,4% (106) случаев. Из представителей семейства Enterobacteriaceae (85,7% 731) преобладали *Escherichia coli* – 41,7% (356). *Klebsiella spp.* выявлялась в 7,4% (63), *Proteus mirabilis* – 9,8% (84). Так же у 228 (26,7%) больных был выделен штамм

энтерококков - *E. faecalis*. Анаэробы были представлены грамотрицательной бактерией *Bacteroides fragilis* у 2,5% (21) пациенток.

Таблица №12.

Частота выявления микроорганизмов в цервикальном канале при молекулярно-генетическом методе исследования

Микроорганизмы	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)				Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)	
	Средняя степень тяжести (n=377)		Тяжелое течение (n=281)		n	%
	n	%	N	%		
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0*	-	17*	6	29	15
<i>Mycoplasma hominis</i>	0*	-	37*	13,2	59*	30,2
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	15*	4	31	11	43*	22
<i>Ureaplasma parvum</i>	26*	6,9	67*	23,8	92*	47,2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0*	-	1*	0,4	8	4,1
<i>Chlamidia trachomatis</i>	11*	3	3*	1,1	23	11,8
<i>Atopobium vaginae</i>	53*	14	79	28,1	70*	35,9

*Статистически значимые отличия ($p < 0.05$) по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ

Между группами тяжелой степенью тяжести и осложненным течением ВЗОМТ, были рассчитаны отношения шансов (ОШ): *Mycoplasma genitalium* (ОШ= 2,7; 95%ДИ 1,4;5,1), *Mycoplasma hominis* (ОШ= 2,8; 95%ДИ: 1,8;4,5), *Chlamidia trachomatis* (ОШ= 3,0; 95%ДИ 1,4;4,6), *Bacteroides fragilis* (ОШ= 1,9; 95%ДИ 1,0;4,8), *Streptococcus mutans* (ОШ= 3,0; 95%ДИ 2,0;4,5).

Полученные данные подтверждают мнение, что наличие вагинита является наиболее значимым фактором риска возникновения не только цервицита, но и воспаления матки и придатков. Это способствует нарушению иммунологического равновесия и развитию вторичного иммунодефицитного состояния, как на локальном, так и системном уровнях. Такие нарушения запускают самоподдерживающееся вялотекущее воспаление внутренних

половых органов, приводящее к формированию стойких морфологических изменений.

Всем пациенткам, поступившим в стационар, проводилось определение показателей крови, результаты которого приведены в таблице №13.

Таблица №13.

Показатели общего анализа крови пациенток ретроспективной группы.

Параметры	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
Гемоглобин, г/л	117,6±0,4*	105,0±0,3*	97,1±0,4*
Количество лейкоцитов, 10*10 ⁹ /л	9,0±2,8*	11,5±3,1	15,8±2,4*
П/я (%)	10,6±0,3*	16,8±0,5*	24,8±0,7*
С/я(%)	65,1±2,0*	81,5±1,6*	93,6±1,6*
Э (%)	1,3±0,2	1,8±0,2	1,8±0,1
Б (%)	0,8±0,3	1,4±0,1	1,2±0,3
Л (%)	18,2±0,2*	17,8±0,3*	11,1±0,4*
М (%)	4,1±0,6	5,9±0,7	3,8±0,4
Миелоциты (%)	0	0	1,2±0,3
Ю (%)	0*	3,1±0,1	5,7±0,5*
Пл.кл.(%)	0*	2,4±0,3	4,5±0,2*
СОЭ	22,3±0,4*	30,1±0,2*	43,5±0,5*

*Статистически значимые отличия (p<0.05) по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ;

**Статистически значимые отличия (p<0.001) по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ

С-реактивный белок является компонентом неспецифического иммунного ответа, его повышение встречается на ранних стадиях воспалительных процессов в организме. В результате проведенного исследования показатели С-реактивного белка были статистически значимыми. В группе со средней степенью тяжести ВЗОМТ СРБ составил 1,25±0,5 г/л, в группе с тяжелым течением – 3,1±0,4 г/л, в группе с осложненным течением ВЗОМТ – 7,1±0,7 г/л соответственно (p<0.001). Изменения данного показателя позволяют

рассматривать СРБ как один из показателей для оценки степени тяжести воспалительного процесса.



Рисунок 10. Концентрация СРБ в исследуемых группах.

Более тяжелое течение воспалительного процесса сопровождалось нарастанием явлений анемии, лейкоцитозом с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Появление миелоцитов и юных форм на фоне выраженного лейкоцитоза характерно для гнойно-деструктивных форм заболевания.

Рассчитана корреляционная связь: между СОЭ и СРБ: $R=0,718$, $p<0.05$, связь сильная прямая; между СОЭ и палочкоядерными: $R=0,781$, $p<0.05$, связь сильная прямая; между СОЭ и сегментоядерными: $R=0,650$, $p<0.05$, связь заметная прямая.

Показатели эндогенной интоксикации отражены в таблице № 14.

Таблица №14.

Оценка степени тяжести воспалительного процесса основывалась на показателях эндогенной интоксикации.

Параметры	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
ЛИИ	3-3,4±0,32*	3,9-4,2±0,43*	7,7-8,9±0,28*
ЯИ	0,16-0,22±0,01**	0,31-0,33±0,01**	0,36-0,38±0,01**
ЛИ	0,24±0,01**	0,17±0,01**	0,09±0,01**

*Статистически значимые отличия ($p<0.05$) по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ;

**Статистически значимые отличия ($p<0.001$) по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ.

Увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации свидетельствует о повышении уровня эндогенной интоксикации и активации процессов распада. Нормальные показатели ЛИИ – 0,3-1,5.

Лимфоцитарный индекс (ЛИ) отражает взаимосвязь гуморального и клеточного звеньев иммунной системы. ЛИ является одним из критериев функционального состояния лимфоцитарной системы и показателей реактивности организма. Наибольшую значимость он приобретает в сочетании с показателями ЛИИ. Уменьшение ЛИ на этом фоне относительно контроля указывает на снижение иммунной реактивности пациенток с tuboовариальными образованиями. Динамика ЛИ связана напрямую с тяжестью тканевой деструкции и усугублением эндотоксиновой интоксикации. Повышение ЯИ свидетельствует об усилении регенеративной активности костного мозга.

При локализации гнойно-воспалительного процесса в органах малого таза показатели ЛИ, ЯИ достоверно отличаются от нормы, но при этом не отражают распространение процесса.

Следует подчеркнуть не специфичность данных индексов. Сложность заключается в том, что хорошо известная триада клинических симптомов эндогенной интоксикации (тахикардия, тахипное и гипертермия) не всегда встречается при среднетяжелых состояниях, в частности при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Таблица №15.

Показатели коагулограммы у пациенток ретроспективной группы.

Показатели	Неосложненное течение ВЗОМТ (n=658)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=195)
	Средняя степень тяжести (n=377)	Тяжелое течение (n=281)	
Количество тромбоцитов 10 ⁹ /л	245,1[220;254]*	185,1[162;205]**	173,5[152;191]*,**
Фибриноген (г/л)	3,1[2.2;4.8]*	5,8[4.6;6.8]**	6,1[5.1;7.9]*,**
ПВ (сек.)	11,3[9.6;12.2]*	9,4[7.2;11.7]**	7,9[6.4;9.1]*,**
АЧТВ (сек.)	43,2[35,1;55.4]*	32,5[26.9;41.2]**	28,2[20.9;33.8]*,**
РФМК (мг/100мл)	2,3[1.8;2.9]****	5,7[3.3;7.9]**	6,8[4.1;9.2]*
Время свертываемости крови (мин.)	7,1[5.1;9.2]****	5,3[3.3;7.4]**	4,9[2.2;6.8]*

*Статистически значимые отличия ($p < 0.05$) со средней степенью тяжести ВЗОМТ по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ;

**Статистически значимые отличия ($p < 0.001$) с тяжелым течением и осложненным течением ВЗОМТ.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что при ВЗОМТ имеет место тенденция к гиперкоагуляции. На это указывает укорочение АЧТВ, повышение уровней фибриногена и РФМК. Причем, синдром гиперкоагуляции возрастает параллельно степени тяжести воспалительного процесса. При этом количество тромбоцитов снижается по мере выраженности воспалительной реакции.

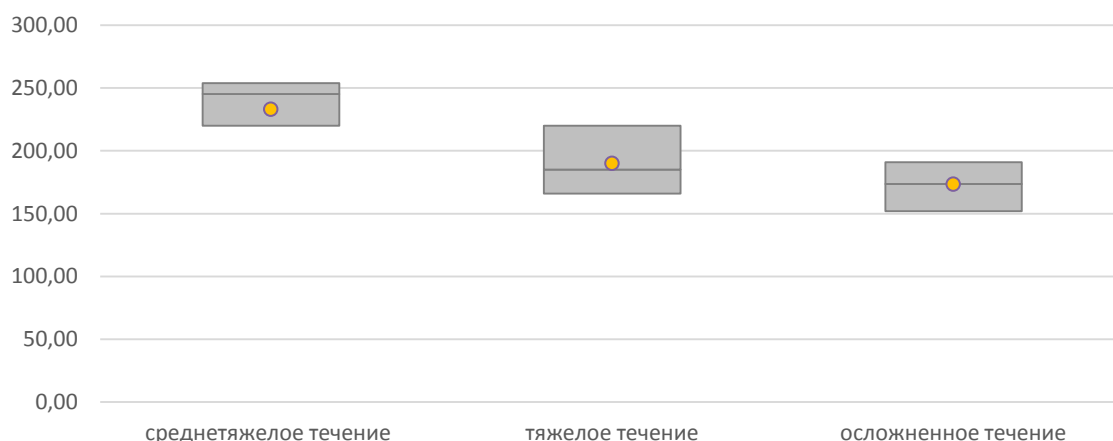


Рисунок 11. Показатели тромбоцитов у пациенток ретроспективной группы.

Большинство (73,3%) пациенток с наличием тубоовариальных образований требовали оперативного лечения, только 52 (26,7%) женщины получали консервативное лечение. Особого внимания заслуживает тот факт, что у 22,4% (32) женщин, прооперированных по поводу гнойно-деструктивных форм воспалительных процессов, заболевание было впервые выявлено.

В зависимости от тяжести поражения гениталий пациенткам с осложненным течением ВЗОМТ был проведен следующий объем оперативного вмешательства: санация малого таза, сальпингоовариолизис – у 82 пациенток (57,3%), односторонняя тубэктомия – у 39 пациенток (27,3%), двусторонняя тубэктомия – у 18 пациенток (12,6%), аднексэктомия со стороны поражения – у 47 пациенток (32,8%), надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 39 пациенток (27,3%). Лапароскопическим доступом выполнено 78 операций (54,5%).

Таблица №16.

Объемы выполненных оперативных вмешательств у пациенток с тубоовариальными образованиями.

Объем операции	Количество
санация малого таза, сальпингоовариолизис	82 (57,3%)

односторонняя тубэктомия	39 (27,3%)
двусторонняя тубэктомия	18 (12,6%)
аднексэктомия со стороны поражения	47 (32,8%)
надвлагалищная ампутация матки с придатками	39(27,3%)
Доступ оперативного вмешательства	
Лапароскопический	78 (54,5%)
Лапаротомический	65 (45,5%)

Средняя длительность пребывания пациенток с ВЗОМТ в стационаре составила $9,7 \pm 1,1$ койко-дней, в группе с осложненным течением, которым проводилось оперативное лечение - $14,2 \pm 0,9$ койко-дней.

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что воспалительные заболевания органов малого таза сохраняют свою значимость в структуре гинекологической патологии и наиболее часто выявляются у женщин активного репродуктивного возраста. При своевременном наступлении менархе у каждой второй пациентки с воспалительными заболеваниями гениталий впоследствии отмечено нарушение менструальной функции. Несмотря на молодой возраст обследованного контингента, большинство женщин имели как экстрагенитальную, так и гинекологическую патологию, что отражает низкий уровень здоровья соматического и репродуктивного здоровья.

В анамнезе была беременность у 75% больных исследуемой группы, у каждой второй был медицинский аборт, и только 25% пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ имели роды в анамнезе.

Анализ клинических проявлений заболевания свидетельствует о преобладании хронических форм, только у 30,4% пациенток с ВЗОМТ был диагностирован впервые. Это подтверждает мнение ряда авторов о первично хроническом течении воспалительного процесса и стертых проявлениях заболевания. Это приводит к поздней его верификации и способствует развитию осложненных форм заболевания, нередко требующих оргауноносящих хирургических методов лечения. Так, полученные данные указывают, что у 22,4% женщин, прооперированных по поводу гнойно-

деструктивных форм воспалительных процессов, заболевание было впервые выявлено.

Результаты ретроспективного анализа указывают на необходимость поиска возможностей объективизации диагностики ВЗОМТ, что позволит своевременно выявлять воспалительный процесс, а также способов прогнозирования течения заболевания с учетом особенностей каждой пациентки с целью предотвращения развития тяжелых и осложненных форм процесса, приводящих к нарушению репродуктивной функции женщин детородного возраста.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРОСПЕКТИВНОЙ ГРУППЫ.

4.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Для решения поставленных задач нами были обследованы 117 пациенток репродуктивного возраста (основная группа), которые были госпитализированы в гинекологическое отделение ГБУЗ ВОКБ№1 в период 2017-2018 года по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза.

В соответствии с дизайном исследования они были разделены на 3 подгруппы: 1а – пациентки с впервые диагностированным ВЗОМТ (16 человек), 1б – пациентки с обострением хронического течения ВЗОМТ (73 человека) и 1в – пациентки с tuboовариальными образованиями. Пациентки сравнивались по основным критериям, которые характеризуют соматическое и репродуктивное здоровье на момент обследования. Возрастные особенности представлены в таблице №17.

Таблица №17.

Возраст пациенток в исследуемых группах.

Возраст	Пациентки с впервые диагностированным	Пациентки с обострением хронического	Пациентки с осложненным течением ВЗОМТ
	с	с	с

	ВЗОМТ n=16		течения ВЗОМТ n=73		n=28	
	N	%	N	%	N	%
18-23 лет	3	18,8	11	15,1	0	0
24-28 лет	6	37,5	25	34,2	0	0
29-33 лет	5	31,2	19	26	2	7,1
34-39 лет	2	12,5	10	13,7	12	42,9
40-44 лет	0	0	8	11	14	50

Средний возраст составил в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ $28,1 \pm 5,7$ лет, в группе с обострением хронического ВЗОМТ - $29,3 \pm 5,4$ лет, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $39,2 \pm 3,6$ лет. Во всех группах наибольшее количество пациенток было в возрасте от 24 до 33 лет, что соответствует активному репродуктивному периоду.

Характеристика социального статуса пациенток проспективной группы представлена на рисунке 12. В группе с осложненным течением ВЗОМТ преобладали женщины домохозяйки (57,1%).

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группах с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ большой процент приходится на группу студенток (37,5% и 32,9% соответственно), эти пациентки еще не выполнившие репродуктивную функцию.

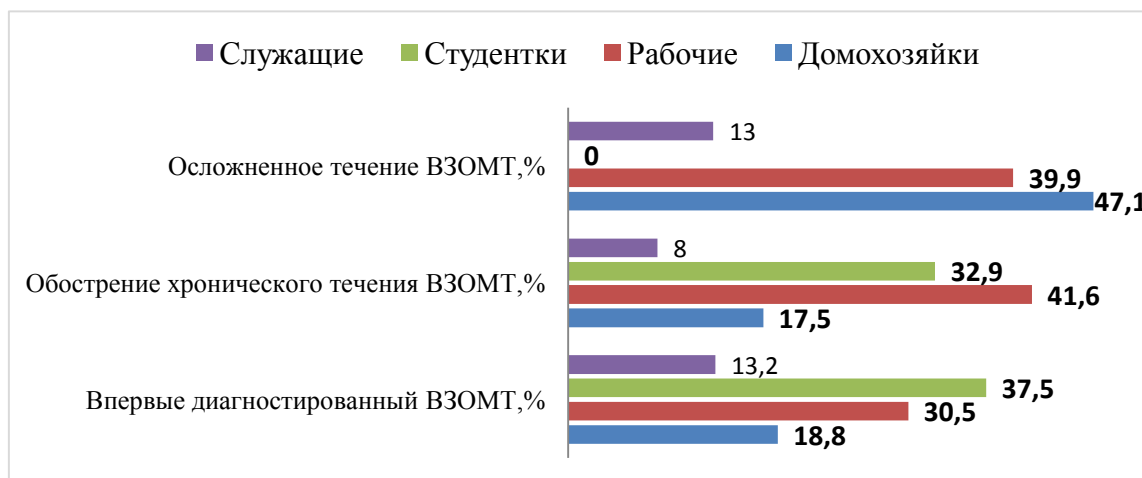


Рисунок 12. Характеристика социального статуса пациенток проспективной группы.

По проанализированным данным 54 (46,1%) пациентки были соматически здоровы. Частота встречаемости различных форм экстрагенитальной патологии отражена в таблице № 18.

Таблица № 18.

Экстрагенитальная заболеваемость больных ВЗОМТ проспективной группы.

Экстрагенитальная патология	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Не имели экстрагенитальной патологии	9 (56,25%)	43 (58,9%)	2 (7,1%)
Ожирение I-II степени	1 (6,25%)	2 (2,7%)*	6 (21,4%)*
Заболевания ЛОР-органов	1 (6,25%)	10 (13,7%)	0
Заболевания сердечно-сосудистой системы	0	2 (2,7%)*	4 (14,3%)*
Заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (6,25%)	8 (10,9%)	2 (7,1%)
Заболевания мочевыделительной системы	4 (25%)*	7 (9,6%)***	11 (39,3%)**
Железо-дефицитная анемия	0	1 (1,4%)	4 (14,3%)

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

** $p < 0.05$ между группой с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

Из представленных данных следует, что достоверно чаще в группе с осложненным течением ВЗОМТ преобладали заболевания мочевыделительной системы – 39,3%, ожирение I-II степени – 21,4% случаев.

При изучении данных анамнеза особое внимание уделяли наличию экстрагенитальной патологии. Статистически значимыми из соматической патологией у пациенток были: ожирение I-II ($\chi^2=9,7$ $p<0.05$; между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ), заболевания мочевыделительной системы ($\chi^2=12,2$, $p<0.001$; ОШ 6,1 95%ДИ 2,1;18,1 между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ; ОШ 3,1 95%ДИ 1,0;12,4 между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ), наличие железо-дефицитной анемии ($\chi^2=7,2$ $p<0.05$; между группами с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ). При оценке и сравнении ИМТ было установлено, что максимальное значение было в 1в группе и составило $25,2\pm 3,3$. В группе с впервые диагностированным ВЗОМТ ИМТ составил $22,4\pm 2,1$, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ – $21,5\pm 1,9$. При оценке и сравнении ИМТ достоверные различия были выявлены между группами с осложненным течением ВЗОМТ и впервые диагностированным ВЗОМТ ($p=0.004276$), так же были выявлены достоверные значения между группами 1в и 1б ($p=0.000000$).

Изучение менструальной функции показало, что средний возраст наступления менархе в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ составил $13,1\pm 1,1$ лет, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ $12,9\pm 1,3$ лет, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $12,1\pm 0,8$ лет. Длительность менструации в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ составила $4,6\pm 0,7$ дней, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ - $5,1\pm 1,1$ дней, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $6,1\pm 0,8$ дней. Продолжительность менструального цикла в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ составила $25,6\pm 3,7$ дней, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ

- $27,6 \pm 2,8$ дней, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $28,3 \pm 3,3$ дней. Таким образом, становление менструальной функции у пациенток обследованных групп соответствовало физиологическим показателям.

Нарушение менструального цикла в виде олигоменореи отмечалось у 14 (19,2%) пациенток группы с обострением хронического течения ВЗОМТ и у 11 (39,3%) пациенток группы с осложненным течением ВЗОМТ (ОШ 2,7 95%ДИ 1,0;7,1). Альгодисменорея выявлена у 31 (42,5%) пациентки из группы с обострением хронического течения ВЗОМТ и у 19 (67,8%) пациенток из группы с осложненным течением ВЗОМТ соответственно (ОШ 2.9 95%ДИ 1.1;7.2).

Все обследованные пациентки имели половые контакты. Средний возраст полового дебюта составил в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ $18,2 \pm 1,6$ лет, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ - $17,7 \pm 1,9$ лет, в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $15,5 \pm 1,4$ лет. Большинство пациенток с ВЗОМТ с их слов жили регулярной половой жизнью с частой сменой половых партнеров. Более одного полового партнера имели 21 (28,8%) пациентка с обострением хронического течения ВЗОМТ и 16 (57,1%) обследованных группы с осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2 = 7.0$, $p < 0.05$).

Большинство обследованных женщин не состояли в зарегистрированном браке: 11 (68,7%) в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ, 54 (74%) в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ, 17 (60,7%) в группе с осложненным течением ВЗОМТ.

Характеристика репродуктивной функции у женщин обследованных групп представлена в таблице №19. Данные таблицы свидетельствуют, что 31 (26,5%) пациентка не была заинтересована и не имела беременности. Наличие в анамнезе родов было чаще у пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ (ОШ 6,9 95%ДИ 2,2;21,8), тогда как наличие искусственных абортов было достоверно высоким у пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2 = 3.0$, $p < 0.05$; ОШ 2.3 95%ДИ 1,0;6,2; между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением

хронического течения ВЗОМТ ОШ 3.0 95%ДИ 1,0;11,0), наличие самопроизвольных абортов было в 2,5 раза чаще при осложненном течении ВЗОМТ (ОШ 2.5 95%ДИ 1,0;6,4 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Особого внимания заслуживает факт наличия диагноза первичного или вторичного бесплодия у 32,5% (n=38) пациенток исследуемых групп.

Таблица №19.

Репродуктивный анамнез у пациенток обследованных групп.

Показатели репродуктивной функции	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Не имели беременность	6 (37,5%)	23 (31,5%)	2 (7,1%)
Артифициальные аборты	8 (50%)*	41 (56,2%)**	21 (75%)****
Самопроизвольные аборты	3 (18,75%)	15 (20,5%)*	9 (39,3%)*
Роды	4 (25%)	34 (46,6%)*	24 (85,7%)*
Бесплодие I	5 (31,25%)	16 (22%)	2 (7,1%)
Бесплодие II	1 (6,25%)	10 (13,7%)	4 (14,3%)

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

** $p < 0.05$ между группой с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

Учитывая имеющийся эпизод ВЗОМТ и репродуктивный возраст, представляет значительный интерес выбор метода контрацепции.

Таблица №20.

Методы контрацепции, применяемые пациентками исследуемых групп.

Метод контрацепции	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Отсутствие контрацепции	9 (56,25%)	16 (22%)*	12 (42,9%)*
Барьерный	4 (25%)	15 (20,5%)	4 (14,3%)
КОК	3 (18,75%)	34 (46,5%)*	4 (14,3%)*
ВМК	0	8 (11%)*	5 (28,5%)*

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

Отметим, что для женщин группы с осложненным течением ВЗОМТ было характерны достоверно большая частота непрерывного применения ВМК (28,5%) и меньшая частота применения барьерного метода (14,3%). Обращает на себя внимание тот факт, что 31,6% (n=37) пациенток с ВЗОМТ не использовали контрацепцию ($\chi^2 = 4.4$, $p < 0.05$; ОШ 2.6 95%ДИ 1,1;6,8 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Отсутствие барьерного метода контрацепции объясняет риски нарушения вагинальной микробиоты женщин. Пациентки группы с обострением хронического течения ВЗОМТ достоверно чаще использовали КОК ($\chi^2 = 8.9$, $p < 0.05$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

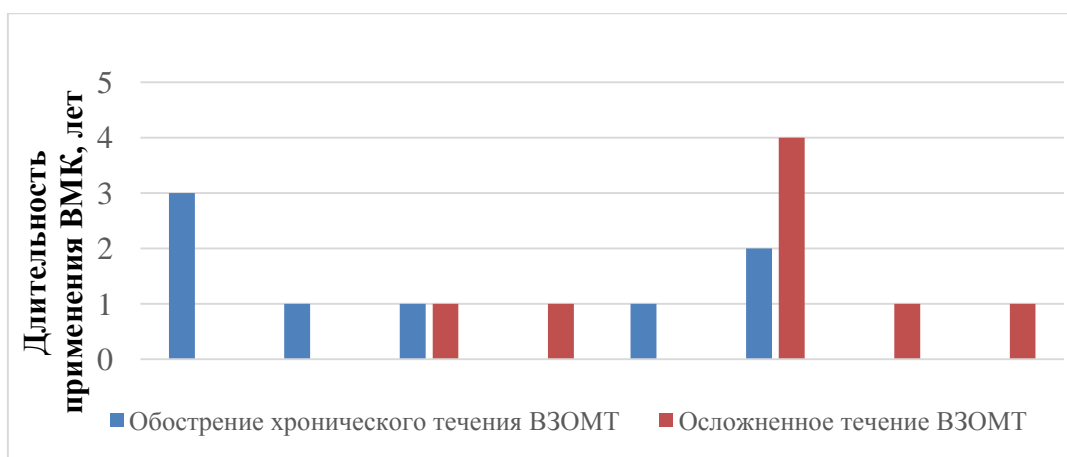


Рисунок 13. Длительность применения ВМК.

Структура перенесенных гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток представлена в таблице № 21.

Таблица №21.

Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток

Заболевание	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Не имели гинекологических заболеваний	1 (6,25%)	37 (50,7%)	0
Миома матки	1 (6,25%)	2 (2,7%)	6 (21,4%)
Эндометриоз внутренний, наружный	1 (6,25%)	3 (4,1%)*	8 (28,6%)*
Доброкачественные заболевания шейки матки	12(75%)**	10 (13,7%)*	10 (35,7%)*,**
Доброкачественные заболевания	1 (6,25%)	9 (12,3%)	4 (14,3%)

яичников			
----------	--	--	--

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ

При изучении частоты перенесенной ранее гинекологической патологии было рассчитано отношение шансов ее выявления при всех вариантах течения ВЗОМТ с акцентом на осложненном его течении, требующее хирургического лечения. Установлена связь с наличием эндометриоза и развитием осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2 = 12.5$, $p < 0.05$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Аналогичных связей с доброкачественными заболеваниями яичников, миомой матки не выявлено, что может объясняться клинически незначимыми размерами миомы матки, функциональными образованиями яичников.

У 42 пациенток ($n=35,9\%$) в анамнезе были указания на хирургические вмешательства при различной гинекологической патологии. У пациенток с ВЗОМТ со всех групп - 15 (15,4%) подвергалась внутриматочным вмешательствам ($\chi^2=6,5$, $p < 0.05$; ОШ 3,8 95%ДИ 1,3;11,3 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ), что является фактором риска формирования хронических очагов инфекции во внутренних половых органах, нарушению функции яичников и бесплодию. Кесарево сечение встречалось у 9,6% пациенток ($n=7$) в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ. Частота и объемы операций представлены на рисунке 14.

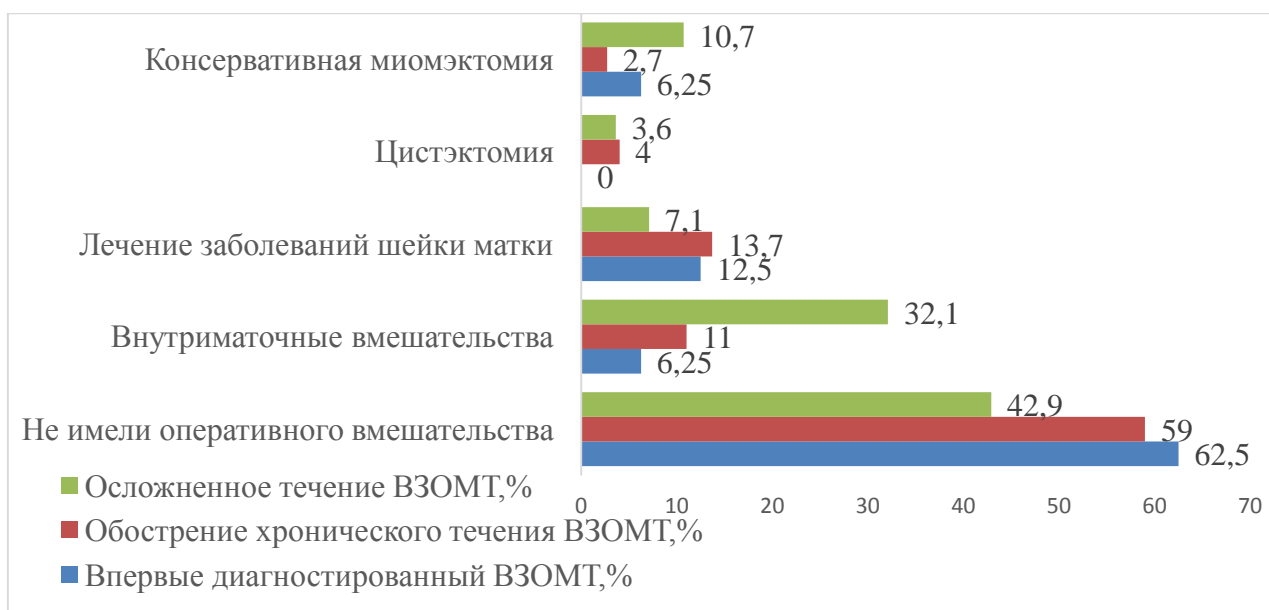


Рисунок 14. Частота хирургического лечения гинекологической патологии в анамнезе.

Была проведена аналогичная оценка оперативного вмешательства при различной экстрагенитальной патологии вне органов малого таза у обследованных пациенток, значимой связи выявлено не было (рисунок 15).

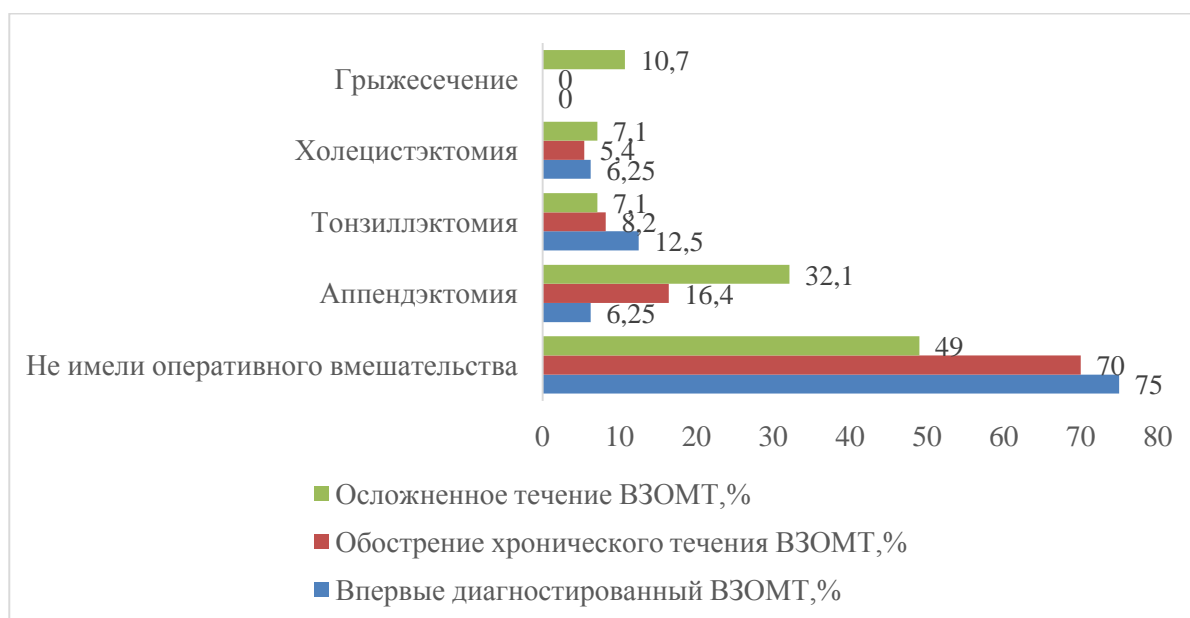


Рисунок 15. Оперативное вмешательство вне органов малого таза в анамнезе.

Таким образом, средний возраст женщин с осложненным течением ВЗОМТ $39,2 \pm 3,6$ лет, был достоверно выше, чем в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ $29,3 \pm 5,4$ лет ($p=0.000000$). Наибольшее количество пациенток в возрасте от 18 до 30 лет преобладали в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ, что повышает риск снижения выполнения репродуктивной функции.

При анализе ИМТ, было выявлено, что достоверно выше показатель был в группе с осложненным течением ВЗОМТ $25,2 \pm 3,3$.

При изучении социального статуса, было выявлено, что большая доля студенток встречалась в группах с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ (37,5% $n=6$ и 32,9% $n=24$), что представляет риск снижения овариального резерва, в результате перенесенного ВЗОМТ.

При изучении репродуктивного анамнеза у обследованных групп, обращает внимание 32,5% пациенток ($n=38$) имели бесплодие I или II от общего числа пациенток, что свидетельствует о не выполненной репродуктивной функции.

В ходе исследования были выявлены предпочтения в выборе метода контрацепции, 42,9% пациенток из группы с осложненным течением ВЗОМТ не использовали контрацепцию. В группе с обострением хронического течения ВЗОМТ 46,5% предпочитали использовать КОК. Достоверно чаще использовали ВМК пациентки группы 1в (28,5%).

У пациенток с ВЗОМТ, в анамнезе которых, были внутриматочные вмешательства, в 3,8 раза повышается риск формирования хронического течения воспалительного процесса, что впоследствии ведет к нарушению репродуктивной функции.

Жалобы пациенток с ВЗОМТ при поступлении в гинекологическое отделение представлены в таблице №22.

Таблица №22.

Жалобы, предъявляемые пациентками исследуемых групп при поступлении в стационар.

Жалобы	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Боли внизу живота	9 (56,25%)	40 (54,8%)*	22 (78,6%)*
Выделения из половых путей	10 (62,5%)**	25 (34,2%)*	27 (96,4%)*,**
Гипертермия	16 (100%)	17 (23,3%)*	28 (100%)*
Перитонеальные симптомы	6 (37,5%)	4 (5,5%)*	15 (53,6%)*
Частое мочеиспускание	4 (25%)	9 (12,3%)	6 (21,4%)
Болезненность при смещении шейки матки	14 (87,5%)**	11 (15,1%)*	15 (53,6%)*,**
Болезненность при пальпации матки	13 (81,25%)	12 (16,4%)*	18 (64,3%)*
Болезненность при пальпации придатков матки	7 (43,75%)**	10 (13,7%)*	27 (96,4%)*,**

* $p < 0.001$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

** $p < 0.05$ между группой с впервые диагностированным острым эпизодом ВЗОМТ и осложненном течении ВЗОМТ.

В 1а группе температура тела составила $38,1 \pm 0,3^0$ С, что говорит об остром процессе, яркой манифестации воспаления и адекватном ответе иммунной системы на вторжение патогена. В группе с осложненным течением ВЗОМТ, то есть при наличии гнойно-деструктивных форм заболевания, температура нередко была менее 38^0 С и составила в среднем $37,7 \pm 0,4^0$ С. У пациенток группы обострения хронического процесса температура тела была субфебрильной – $37,3 \pm 0,5^0$ С, при этом лишь у 23,3% пациенток из группы с обострением хронического течения ВЗОМТ была жалоба на гипертермию. Среднее количество дней с повышенной температурой тела в 1а группе составило $3,3 \pm 1,1$ дней, в 1б группе – $2,2 \pm 1,2$ дней, в 1в группе – $4,1 \pm 0,8$ дней

соответственно. В 1в группе была выявлена умеренная корреляционная связь между максимальным показателем температуры тела и количеством лейкоцитов, и составила $r=0,401606$, а также умеренная корреляционная связь между количеством дней с повышенной температурой и количеством лейкоцитов ($r=0,393547$). Таким образом, температура тела не может быть критерием тяжести воспалительного процесса, она только показывает его наличие.

Пациентки группы с осложненным течением ВЗОМТ значительно чаще имели перитонеальные симптомы ($\chi^2=30,6$, $p<0.001$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Болезненность при пальпации придатков матки достоверно чаще встречалась в группе с впервые диагностированным эпизодом ВЗОМТ и осложненном течении ВЗОМТ ($\chi^2=16,1$, $p<0.001$). Болезненность при смещении шейки матки достоверно чаще встречалась в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ ($\chi^2=5,2$, $p<0.05$ между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Гипертермия достоверно чаще встречалась в группе с осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2=48,2$, $p<0.05$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Боли внизу живота среди всех групп преобладали в группе с осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2=4,8$, $p<0.05$; между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

Учитывая, что субъективные симптомы не всегда достаточно полно отражают в действительности течение воспалительного процесса, в ходе исследования оценивались объективные критерии, характеризующие состояние организма пациенток.

Лечение пациенткам всех групп проводилось согласно общепринятым стандартам и приказу МЗ РФ №572н., и включало антибактериальную (Цефтриаксон, Амикацин в сочетании с Метрогилом), инфузионную терапию, местное лечение вагинальной инфекции.

Оперативное лечение потребовалось в 100% (n=28) случаев в группе с тубоовариальными образованиями. В 75% (n=21) случаев был лапаротомический доступ при выполнении операции, в 25% (n=7) случаев использовался лапароскопический доступ. Объем выполненных операций представлен на рисунке 16.

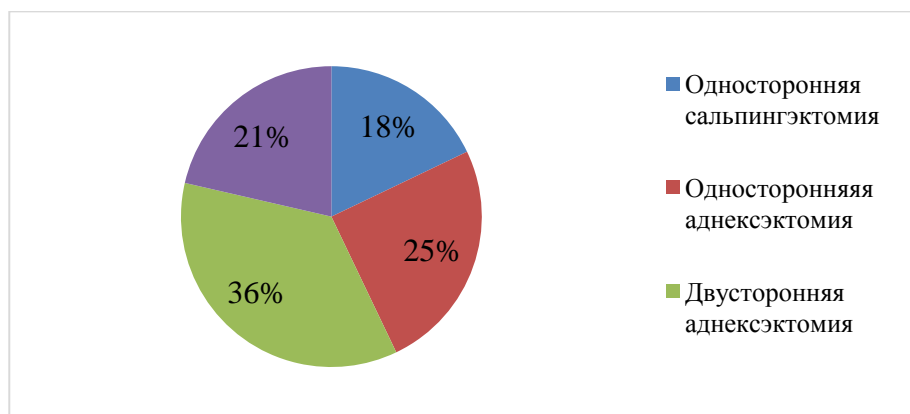


Рисунок 16. Объем оперативного лечения у пациенток с тубоовариальными образованиями.

Наиболее щадящий вариант оперативного лечения в виде односторонней сальпингэктомии был возможен и был выполнен только в 18% (n=5) случаях. Операция, приводящая к потере обоих яичников, выполнена у 36% (n=10) пациенток. У каждой пятой пациентки (21%) были удалены и матка и придатки. Таким образом, у большинства (57%) больных с тубоовариальными образованиями была «выключена» репродуктивная функция.

4.2. Данные лабораторных и дополнительных методов обследования пациенток.

Всем пациенткам изучались показатели общего анализа крови, результаты приведены в таблице №23. Показатели гемоглобина были в норме у большинства обследуемых женщин. Только у 14,3% пациенток группы с осложненным течением ВЗОМТ в периферической крови выявлена ЖДА I степени ($110,5 \pm 10,2$ г/л), что достоверно ($p=0.000347$) ниже по отношению к другим группам. Уровень гемоглобина в 1а группе составил $121,1 \pm 6,4$ г/л, в 1б

группе – $128,1 \pm 6,4$ г/л. Количество лейкоцитов было незначительно повышенным у пациенток всех групп и составило в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ $11,9 \pm 0,6 \times 10^9$, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ - $11,2 \pm 1,0 \times 10^9$, в группе с осложненным течением ВЗОМТ $14,3 \pm 1,3 \times 10^9$.

Таблица №23.

**Показатели общего анализа крови пациенток
проспективной группы.**

Параметры	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
С-реактивный белок	$2,3 \pm 1,2^*$	$1,6 \pm 0,9^{**}$	$5,5 \pm 1,0^*, **$
Гемоглобин, г/л	$121,1 \pm 4,8$	$128,1 \pm 6,4$	$110,5 \pm 10,2$
Количество лейкоцитов, 10^9 /л	$11,9 \pm 0,6^*$	$11,2 \pm 1,0^*$	$14,3 \pm 1,3^*$
П/я (%)	$10,9 \pm 2,8$	$9,5 \pm 1,7^*$	$15,7 \pm 1,5^*$
С/я (%)	$63,5 \pm 4,8$	$60,8 \pm 3,3$	$66,5 \pm 3,8$
Э (%)	$1,4 \pm 1,0$	$0,9 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,8$
Л (%)	$18,1 \pm 1,2$	$17,4 \pm 1,2$	$14,6 \pm 1,7$
М (%)	$4,2 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,7$	$5,2 \pm 1,3$
СОЭ	$30,1 \pm 2,1^{**}$	$20,6 \pm 3,2^*$	$42,1 \pm 1,5^*, **$

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

** $p < 0.05$ между группой с впервые выявленным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

Достоверно значимым был показатель лейкоцитов в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составил $14,3 \pm 1,3 \times 10^9$ /л по отношению к другим группам ($p=0.000000$).

Наибольшее увеличение палочкоядерных нейтрофилов отмечалось в 1в группе, что подтверждается одним из показателей эндогенной интоксикации повышением показателя СОЭ.

В ходе исследования показатели лейкоцитарной формулы были наиболее информативны только в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ.

Результаты проведенного биохимического исследования крови пациенток обследованных групп приведены в таблице № 24.

Таблица №24.

Показатели коагулограммы у пациенток проспективной группы.

Показатели	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Количество тромбоцитов 10 ⁹ /л	253,2[224.3;282.1]	243,1[206.8;279.4]	320,1[256;384.2]
Фибриноген (г/л)	3,5[3.0;4.0]**	3,3[2.5;4.1]*	6,7[5.2;8.1] *,**
ПВ (сек.)	8,5[7.4;9.6]**	11,8[10.6;13.0]*,**	7,9[6.6;9.2]*
АЧТВ (сек.)	39,5[28.4;40.6]**	45,0[39,2;50.8]*	26,3[19.9;32.7]*,**
РФМК (мг/100мл)	3,4[2.7;4.1]**	2,1[1.5;2.7]*	6,4[5.1;7.7]*,**
Время свертываемости крови (мин.)	5,2[3.5;6.9]	6,2[5.6;6.8]*	3,7[2.6;4.8]*

*,**Статистически значимые отличия ($p < 0.05$) со средней степенью тяжести ВЗОМТ по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ;

Измененные показатели АЧТВ, повышенный уровень фибриногена и РФМК подтверждают повышенную активность свертывающей системы крови. Обращает внимание тот факт, что данная активность увеличивается с изменением течения воспалительного процесса.

У большинства пациенток с ВЗОМТ при поступлении было выявлено нарушение влагалищной микрофлоры. Результаты исследования влагалищного мазка представлены в таблицах №25.

Таблица №25.

**Степень выраженности лейкоцитоза в вагинальном секрете у
обследованных пациенток.**

Число лейкоцитов в поле зрения	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)		Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
≤10	1	6,25	11	15,1	0	0
≤30	5	31,25	36	49,3	11	39,3
≥30	10	62,5	26*	35,6	17*	60,7

*p<0.05 между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

Анализ результатов бактериоскопического исследования вагинального секрета свидетельствует о том, что у большинства пациенток в мазках отмечался умеренный лейкоцитоз, указывающий на хроническое течение воспалительного процесса. Принимая во внимание, что в нарушении микробиоты половых путей ключевую роль играет значительное снижение *Lactobacillus spp.* в исследуемых группах, было проведено сравнение соотношения *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.* (рисунок 17).

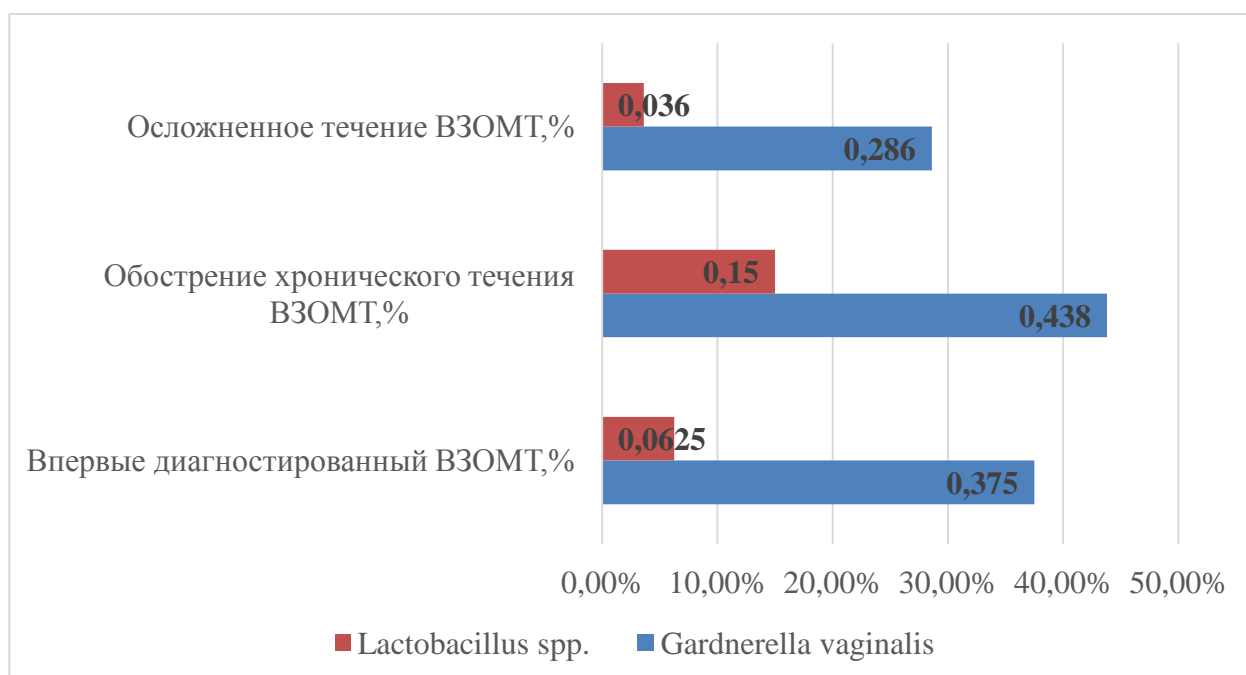


Рисунок 17. Соотношение концентрации *Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus* spp.

Полученные данные указывают, что во всех исследуемых группах концентрация *Gardnerella vaginalis* превышала концентрацию *Lactobacillus* spp. При исследовании цервикального секрета отмечалось значительное снижение нормальной лактобациллярной флоры, обилие условно-патогенной флоры. Исследования проводились как с помощью культурального метода, так и с использованием молекулярно-генетических методик.

Информативная значимость культурального и молекулярно-генетического методов отличалась (таблица №26). Различия в диагностике микробиоты отчасти были обусловлены возможностями используемых методик: анаэробные микроорганизмы могли верифицироваться только при культуральном методе исследования, а ИППП – только молекулярно-генетическим методом. Результаты исследования представлены в таблице №26.

Таблица №26.

Результаты культуральных методов исследования влагалищного мазка и флоры цервикального канала у обследованных пациенток.

Микроорганизмы	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)		Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)		Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)	
	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)	частота	Степень обсемененности (КОЕ/мл)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (6,25%)	10^1-10^4	11 (15,1%)	10^1-10^4	1 (3,6%)	10^1-10^4
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5 (31,25%)	10^1-10^4	26 (35,6%)	10^1-10^4	7 (25%)	10^1-10^4
	1 (6,25%)	10^5	6 (8,2%)	10^5	1 (3,6%)	10^5
<i>Candida albicans</i>	3 (18,15%)	10^1-10^4	8 (11%)	10^1-10^4	2 (7,1%)	10^1-10^4
<i>Escherichia coli</i>	5 (31,25%)	10^5	32 (43,8%)	10^5	19 (67,8%)*,	10^5

	**		*		**	
Proteus mirabilis	5 (31,25%)	10 ⁵	24 (32,9%)	10 ⁵	13 (46,4%)	10 ⁵
Klebsiella spp.	4 (25%)	10 ⁵	23 (31,5%)	10 ⁵	3 (10,7%)	10 ⁵
Enterococcus faecalis	3 (18,75%)	10 ⁵	6 (8,2%)*	10 ⁵	8 (28,6%)*	10 ⁵
Staphylococcus spp.	6 (37,15%) **	10 ⁵	43 (59%)*	10 ⁵	27 (96,4%)*,* *	10 ⁵
Peptostreptococcus spp.	2 (12,5%)	10 ¹ -10 ⁴	7 (9,6%)*	10 ¹ -10 ⁴	8 (28,6%)*	10 ¹ -10 ⁴
Streptococcus mutans	0		19 (26%)*	10 ¹ -10 ⁴	16 (57,1%)*	10 ¹ -10 ⁴

*p<0.05 между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

**p<0.05 между группой с впервые выявленным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

При анализе данных выявлено, что достоверно чаще в группе с осложненным течением ВЗОМТ встречались E.coli, Staphylococcus spp. (p<0.05).

Таблица №27.

Результаты ПЦР диагностики инфекций, передающихся половым путем, у обследованных пациенток.

Инфекты	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
Neisseria gonorrhoeae	0	0	2 (7,1%)
Mycoplasma genitalium	0	6 (8,2%)	1 (3,6%)
Chlamydia trachomatis	0	0	4 (14,3%)
Ureaplasma spp.	4 (25%)**	49 (67,1%)*,**	11 (39,3%)*
ВПГ (I+II)	3 (18,75%)**	37 (50,7%)*,**	6 (21,4%)*
ВПЧ высокого онкориска	5 (31,25%)**	46 (63%)*,**	9 (32,1%)*

* $p < 0.05$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

** $p < 0.05$ между группой с впервые выявленным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ.

В настоящее время особенностью возбудителей воспалительных процессов является ассоциации микроорганизмов. Установлено, что для пациенток с осложненным течением ВЗОМТ было характерно достоверно большее число микроорганизмов в цервикальном канале. У 65,8% ($n=77$) пациенток со ВЗОМТ было обнаружено до 3х микроорганизмов в цервикальном секрете.

Таблица №28.

Количество микроорганизмов в цервикальном секрете на одну пациентку в обследованных группах.

Количество микроорганизмов	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ ($n=16$)	Обострение хронического течения ВЗОМТ ($n=73$)	Осложненное течение ВЗОМТ ($n=28$)
До 3х микроорганизмов	15 (93,75%)**	55 (75,3%)*	7 (25%)*,**
3-6 микроорганизмов	1 (6,25%)**	18 (24,7%)*	21 (75%)*,**

* $p < 0.001$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

** $p < 0.05$ между группой с впервые выявленным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ.

Наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у одной пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p < 0.001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

Всем пациенткам с целью верификации диагноза было проведено УЗИ. Результаты приведены в таблице № 29.

Результаты УЗИ органов малого таза у пациенток исследуемых групп.

УЗ-признаки	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
1.Наличие тубоовариального абсцесса, пиосальпинкса	0	0	27 (96,4%)
2.Наличие жидкости в позадимадном пространстве	7 (43,75%)	19 (12,3%)	24 (85,7%)
3.Наличие гидросальпинкса	2 (12,5%)	14 (19,2%)	3 (10,7%)
4.Увеличение размеров яичников	7 (43,75%)	19 (26%)*	15 (53,6%)*

* $p < 0.001$ между группой с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ.

Болевые ощущения в ходе трансвагинального сканирования встречались у 100% пациенток при осложненном течении ВЗОМТ (n=28), у 49,3% (n=36) пациенток группы с обострением хронического течения ВЗОМТ и у 62,5% (n=10) пациенток из группы с впервые диагностированным ВЗОМТ.

При наличии пиосальпинкса эхографическими признаками были: обнаружение полиморфного образования с просветом, заполненным жидкостным содержимым, форма многокамерного образования, свободная жидкость в малом тазу, содержимое в маточной трубе неоднородной

эхоструктуры, за счет гиперэхогенной взвеси. При наличии tuboовариального образования был выявлен конгломерат с отсутствием достоверного разграничения яичника и маточной трубы с нечеткими контурами.

У пациенток с осложненным течением достоверно чаще встречалась жидкость в малом тазу ($p < 0.01$).

При сравнении данных эхографии и течения воспалительного процесса было установлено, что при проведении ультразвукового сканирования, изменения характерные для воспаления матки, не всегда позволяют определить глубину и тяжесть процесса.

4.3. Показатели эндогенной интоксикации организма у больных с различным клиническим течением ВЗОМТ

Известно, что все микробные токсины связывает в крови С-реактивный белок, который относится к белкам острой фазы воспаления. С-реактивный белок – компонент не специфического иммунитета, важная функция его способствовать удалению эндогенных веществ, образующихся в результате деструкции клеток. Следует отметить, что при ВЗОМТ, С-реактивный белок реагирует показательно, т.е. имеются поврежденные и погибшие клетки, с которыми он связывается и выводится из организма.

Проведенные исследования выявили достоверные различия в показателях СРБ между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ ($p = 0.008560$), а также между группой с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($p = 0.000000$).

Наименее значимые изменения в показателях С-реактивного белка наблюдались у пациенток с обострением воспалительного процесса, то есть в 1б группе. В 1а группе СРБ составил $2,35 \pm 1,2$ г/л (диапазон от 0,3-3,3 г/л), в 1б группе – $1,6 \pm 0,9$ г/л, в 1в группе – $5,6 \pm 0,5$ г/л (диапазон 5,0-6,8 г/л).

При этом у пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ выявлено наибольшее количество достоверных корреляционных связей

с различными субпопуляциями лейкоцитов. В данной группе была выявлена сильная корреляционная связь между концентрацией С-реактивного белка и видами лейкоцитов (п/я: $r=0,92$; с/я: $r=0,78$; лимфоциты: $r=0,94$; моноциты: $r=0,79$).

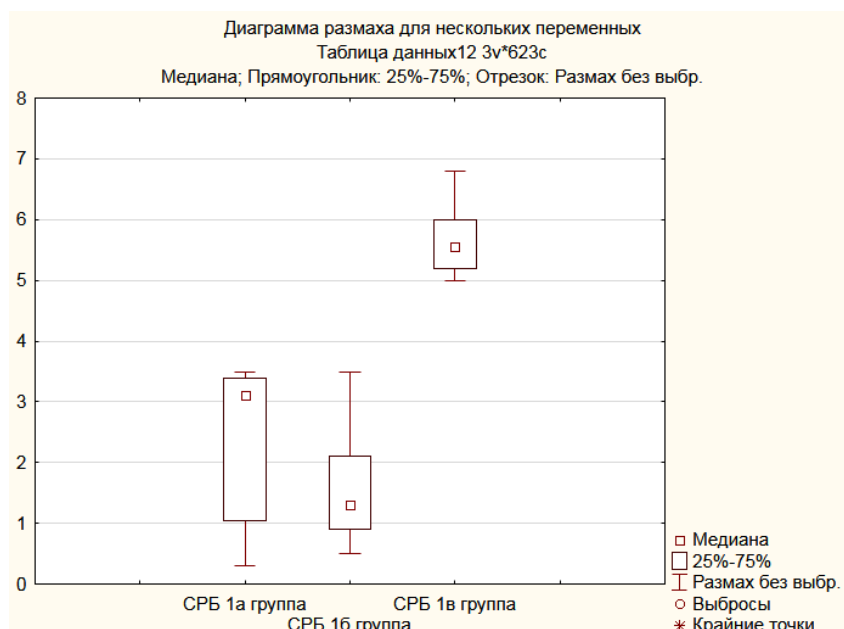


Рисунок 18. Распределение концентрации СРБ среди исследуемых групп.

У пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ наибольшее количество корреляционных связей среди всех маркеров воспаления продемонстрировал СРБ с различными субпопуляциями лейкоцитов (таблица №30).

Таблица №30.

Корреляционные связи между СРБ и лейкоцитарной формулой.

	Le	п/я	с/я	лимфоциты	эозинофилы	моноциты
СРБ в 1а группе	0,379065	0,928483	0,786669	0,946071	0,593233	0,790792
СРБ в 1б группе	0,368154	0,806770	0,615551	0,767554	0,517042	0,550585

$R > 0,7$ – сильная корреляционная связь

$0,5 < R < 0,7$ – средняя сила связи

$0,3 < R < 0,5$ – умеренная сила связи

$0,2 < R < 0,3$ – слабая сила связи

$R < 0,2$ – очень слабая сила связи

В ходе исследования была выявлена отрицательная умеренная корреляционная связь между СРБ и СОЭ в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составила $r = -0,418618$.

Образование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) представляет собой другой физиологический механизм защиты, приводящий к быстрому удалению антигенов из организма. ЦИК состоят из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента С3, С4, С1q.

Если в физиологических условиях ЦИК легко элиминируются из организма, то при патологических процессах концентрация ИК повышается, эффективность элиминации становится ниже, что приводит к отложению ИК на стенках сосудов и тканей с их повреждением. Известно, что ЦИК участвуют в регуляции иммунного ответа при ВЗОМТ, воздействуя как на его центральное, так и на периферическое звено. Определение уровня ЦИК дает информацию об их участии в элиминации патологических для организма антигенов, аутоантител, микроорганизмов, так же участвуя в реализации системного сосудистого воспалительного ответа.

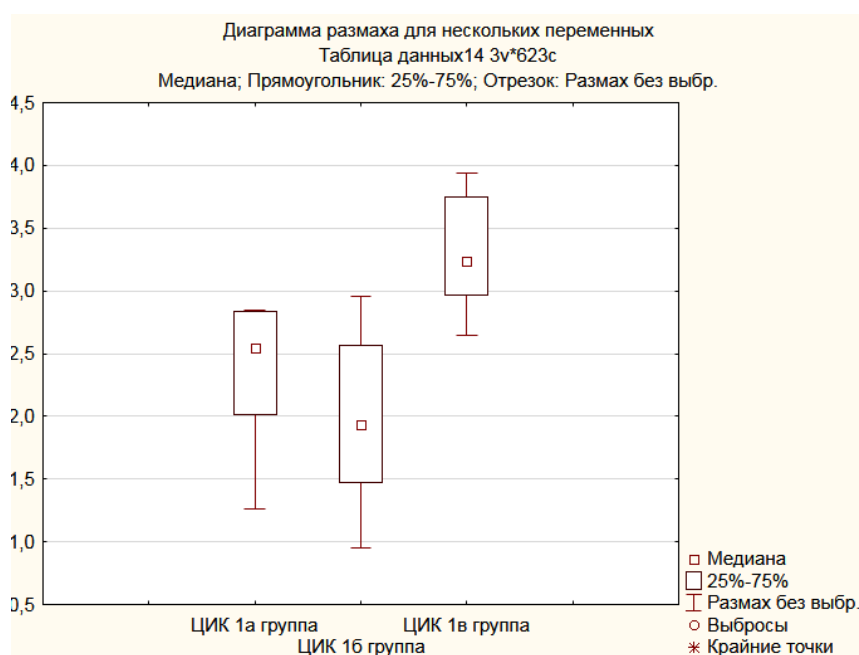


Рисунок 19. Концентрация ЦИК в кровотоке пациенток исследуемых групп.

В ходе исследования выявлена самая высокая концентрация ЦИК в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составила $3,3 \pm 0,4$ г/л, была достоверно ($p=0.000000$) значима по отношению к группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ. В группе с впервые диагностированным ВЗОМТ – $2,4 \pm 0,5$ г/л. Самая минимальная концентрация ЦИК в кровотоке выявлена в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ и составила $2,01 \pm 0,6$ г/л.

В группе с обострением хронического течения ВЗОМТ концентрация ЦИК была в 1,6 раз меньше по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ, при впервые диагностированном ВЗОМТ в 1,3 раза. Данный показатель отражает работу гуморального ответа макроорганизма.

При исследовании концентрации ЦИК у пациенток, которым диагностировано до 2 микроорганизмов и 3-6 микроорганизмов из цервикального канала, достоверно выше был показатель у пациенток с 3-6 микроорганизмами $2,21 \pm 0,6$ г/л и $2,7 \pm 0,9$ соответственно ($p=0.000957$).

Достоверно выше концентрация ЦИК была выявлена у пациенток с наличием ассоциаций (аэробно-анаэробные) микроорганизмов по отношению к изолированной аэробной микрофлоре – $2,5 \pm 0,7$ г/л и $2,15 \pm 0,6$ г/л ($p=0.007013$).

Таблица №31.

Показатели эндогенной интоксикации у обследованных пациенток.

Параметры	Впервые диагностированный острый ВЗОМТ (n=16)	Обострение хронического течения ВЗОМТ (n=73)	Осложненное течение ВЗОМТ (n=28)
ЛИИ	$1,8 \pm 0,6$	$2,2 \pm 1,4$	$3,3 \pm 1,7$
ЯИС, усл.ед.	$0,17 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,23 \pm 0,01^*$

* $p < 0.05$ между группой с осложненным течением ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ.

Наиболее высокий показатель ЛИИ был выявлен в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составил $3,3 \pm 1,7$ усл.ед., что в 1,5 раза выше по сравнению с группой, в которой было диагностировано обострение хронического течения ВЗОМТ ($0,15 \pm 0,02$ усл.ед.), и в 1,8 раз выше по отношению к группе с впервые диагностированным ВЗОМТ ($0,17 \pm 0,03$ усл.ед.).

Числовым выражением ядерного сдвига является индекс ядерного сдвига. Появление незрелых форм лейкоцитов в крови обусловлено нарушением их созревания в кроветворной ткани, повышением проницаемости костномозгового барьера. Эти изменения обычно протекают на фоне усиленной продукции лейкоцитов реактивной гиперплазии лейкопоэтической ткани. У пациенток всех групп отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Достоверно выше показатель ЯИС в группе с осложненным течением ВЗОМТ по отношению к группе с обострением хронического течения ВЗОМТ ($p=0.000541$).

Лейкоцитарный индекс воспаления позволяет более точно определять степень воспаления при осложненном течении ВЗОМТ и определить показания для дальнейшей тактики ведения пациентов.

Значительные изменения лейкоцитарного индекса в группе с осложненным течением ВЗОМТ $3,3 \pm 1,7$ относится к тяжелой степени интоксикации.

4.4. Уровень эндотоксина в крови обследованных пациенток с ВЗОМТ с различной степенью тяжести

Бактериальный эндотоксин является постоянным структурным компонентом наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий. В зависимости от концентрации эндотоксина может вызывать активацию лейкоцитов и макрофагов, стимуляцию продукции эндогенного пирогена.

Анализ данных показывает, что самая высокая концентрация растворимого липополисахарида выявлена в группе с осложненным течением ВЗОМТ, где его показатели колебались от 1,7185 нг/мл до 6,9612 нг/мл и составили в среднем $4,0 \pm 1,4$ нг/мл. В группе с впервые диагностированным острым ВЗОМТ уровень эндотоксина в крови был самым низким от 0,0625 нг/мл до 1,5621 нг/мл и со средним $0,8 \pm 0,5$ нг/мл. У пациенток с хроническим течением ВЗОМТ, но без развития тубоовариальных образований эндотоксин соответствовал показателю $1,25 \pm 0,8$ нг/мл (от 0,0253 нг/мл до 2,9528 нг/мл) и достоверно (0.022174) отличался от группы 1а, то есть с впервые возникшим воспалением гениталий.

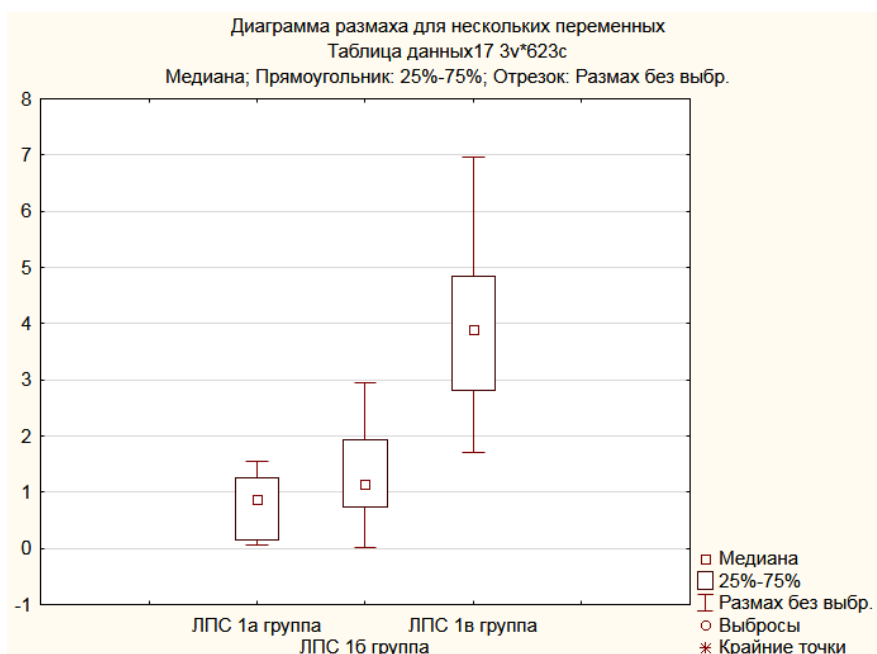


Рисунок 20. Концентрация ЛПС в исследуемых группах.

Полученные данные указывают, что уровень эндотоксина в крови пациенток при развитии осложненных форм ВЗОМТ возрастает в 5 раз по сравнению с впервые возникшим острым воспалительным процессом и в 3,3 раза по сравнению с обострением хронического воспалительного процесса. При развитии хронической формы заболевания уровень эндотоксина был в 1,5 раза выше по сравнению с 1а группой.

По данным нашего исследования у 4 пациенток (14,3%) тубоовариальные образования были диагностированы впервые, без указаний на длительное течение хронического воспалительного заболевания. Однако показатели эндотоксина у этих пациенток были в пределах от 1,3522 нг/мл до 4,3496 нг/мл.

В ходе исследования корреляционной связи, между концентрацией растворенного ЛПС и уровнем температурной реакции, достоверно выявлено не было. При изучении корреляционной связи между липополисахаридом и субпопуляциями лейкоцитов в 1а группе были получены данные представленные в таблице №32.

Таблица №32.

Корреляционные связи между ЛПС и субпопуляциями лейкоцитов в 1а группе.

	Le	п/я	с/я	лимфоциты	эозинофилы	моноциты
ЛПС	-0,270204	-0,746782	-0,671570	-0,779347	-0,567498	-06494836

$R > 0,7$ – сильная корреляционная связь

$0,5 < R < 0,7$ – средняя сила связи

$0,3 < R < 0,5$ – умеренная сила связи

$0,2 < R < 0,3$ – слабая сила связи

$R < 0,2$ – очень слабая сила связи

Концентрация ЛПС была достоверно выше $p=0.027695$ у пациенток в цервикальном канале которых присутствовала E.coli и составила $1,89 \pm 1,44$ нг/мл. Была выявлена достоверно более высокая концентрация ЛПС у пациенток с 3-6 микроорганизмов в цервикальном канале и составила $2,6 \pm 1,6$ нг/мл по отношению к пациенткам, у которых было выявлено до 2 микроорганизмов ($p=0.000072$). При анализе микробиома, достоверно выявлено повышенная концентрация ЛПС у пациенток с ассоциациями (аэробно-анаэробных микроорганизмов $2,5 \pm 1,8$ нг/мл) по отношению изолированной аэробной микрофлоры ($1,3 \pm 0,7$) $p=0.000709$.

У пациенток с диагностированным вагинитом концентрация растворимого ЛПС составила $1,8 \pm 1,1$ нг/мл, что достоверно различалось по сравнению концентрации ЛПС у пациенток с аэробными микроорганизмами $1,3 \pm 0,7$ нг/мл $p=0.016823$.

В ходе исследования выявлена отрицательная сильная корреляционная связь в 1а группе между концентрацией ЛПС и СРБ $r=-0,702708$, а также отмечена отрицательная средней силы корреляционная связь между ЛПС и sTLR4 $r=-0,525586$ в 1а группе.

Распознает ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий в основном TLR4, первый Toll-подобный рецептор, идентифицированный у человека. Наиболее широким спектром специфичности из всех Toll-подобных рецепторов обладает TLR2, который связывается с липоротейнами грамположительных, грамотрицательных и микобактерий. Взаимодействие эндотоксина с toll-рецепторами приводит к активации врожденного иммунитета.

4.5. Экспрессия TLR2 и TLR 4 в крови обследованных пациенток с ВЗОМТ с различной степенью тяжести

Распознавание макроорганизмом микроорганизмов в первую очередь опосредуется рецепторами типа toll (TLR), которые действуют путем связывания консервативных молекулярных признаков, называемых патогенно-ассоциированными молекулярными образцами, которые совместно используются большими группами микроорганизмов. Известно, что sTLR действуют как отрицательные регуляторы и ингибируют связанные с мембраной пути передачи сигналов, опосредованные TLR. Исходя из предпочтений лиганда, TLR2 и TLR4 реагируют на большинство патогенов ВЗОМТ путем связывания пептидогликана грамположительного и липополисахарида грамположительных бактериальных клеточных стенок.

Сравнительное изучение различных биомаркеров воспаления и сывороточного уровня растворимых форм toll-подобных рецепторов в рамках настоящего исследования показал, что при различном течении воспалительного процесса у женщин с впервые диагностированным эпизодом ВЗОМТ, при обострении хронического ВЗОМТ и осложненного течения ВЗОМТ их экспрессия имеет особенности.

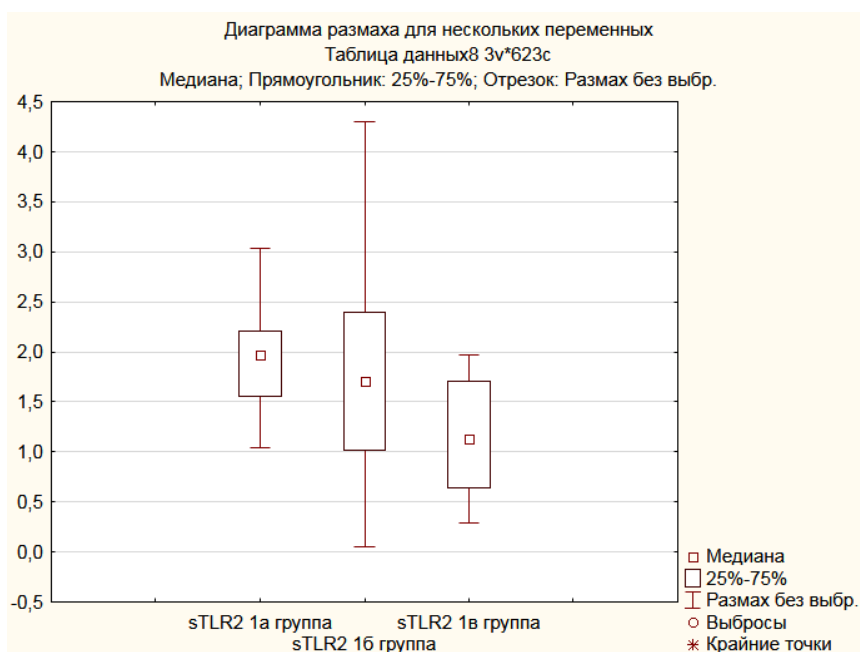


Рисунок 21. Сывороточный уровень растворимого sTLR2.

Определение экспрессии sTLR2 у пациенток с разными формами течения ВЗОМТ свидетельствует, что в группе с впервые диагностированным заболеванием sTLR2 составил $1,9 \pm 0,5$ нг/мл, что достоверно ($p=0.000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ. Референсные значения sTLR2 у пациенток 1а группы составили 1,0-3,0 нг/мл. Выявлены достоверные различия между группами с обострением хронического ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ, и составили $1,7 \pm 0,9$ нг/мл vs $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, $p=0,003501$, что на 1,1 раза ниже по сравнению с группой 1а, но на 1,4 превышает показатели пациенток 1в группы. В группе с осложненным

течением ВЗОМТ выявлено снижение sTLR2 до $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, что в 1,7 раза ниже, чем при остром заболевании.

Также интересным представляется тот факт, что уровень TLR2 зависит, в том числе и от характера преобладающего микроорганизма в микробиоме. При наличии *E.coli* обнаружен более низкий уровень растворимого TLR2 по отношению к пациенткам, у которых *E.coli* отсутствовала и составил $1,4 \pm 0,74$ нг/мл vs $1,81 \pm 0,95$ нг/мл ($p=0.020960$). Вероятно, это обусловлено внеклеточным связыванием бактериального антигена, что предотвращает избыточную активацию иммунной системы.

Для оценки того, могут ли sTLR2 и sTLR4 быть потенциальными биомаркерами для хронического и осложненного течения ВЗОМТ, мы оценили корреляционную связь между клиническими параметрами. Наблюдалась обратная корреляция между sTLR2 и болезненностью при пальпации матки $r=-0,499847$ в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ. Напротив, мы наблюдали прямую корреляцию между sTLR4 болезненностью при пальпации матки $r=0,524911$.

Такая же закономерность получена при анализе показателей sTLR4. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенное значение sTLR4 были выявлены лишь в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и составило $1,8 \pm 0,5$ нг/мл, что было выше по отношению к другим группам. Референсные значения sTLR4 в группе 1а – $1,0-2,9$ нг/мл. Полученные данными свидетельствуют о том, что наименьшие значения концентрации TLR4 имеют место у женщин с осложненным течением ВЗОМТ ($0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,8 \pm 0,5$ нг/мл (1а группа), $p=0.000004$, и $0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,2 \pm 0,7$ нг/мл (1б группа), $p=0.010749$, в сравнении с впервые диагностированным процессом и обострением хронического, соответственно).

Самый низкий показатель sTLR4 был в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составил $0,9 \pm 0,4$ нг/мл, что отражает гипореактивность, снижение иммунного ответа на бактериальное повреждение, и может указывать на

неблагоприятное течение воспаления, склонности к генерализации процесса и негативном влиянии на исход заболевания. В ходе исследования была выявлена слабая корреляционная связь между sTLR4 и количеством дней с температурой у пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ $r=0,262588$, а в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ была выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между sTLR4 и количеством дней у пациенток с температурой $r=-0,618850$.

Полученные данные позволяют предположить, что при повышении концентрации растворимого TLR4 выше 2,9 нг/мл, повышается риск перехода воспалительного процесса из острого течения в хроническое.

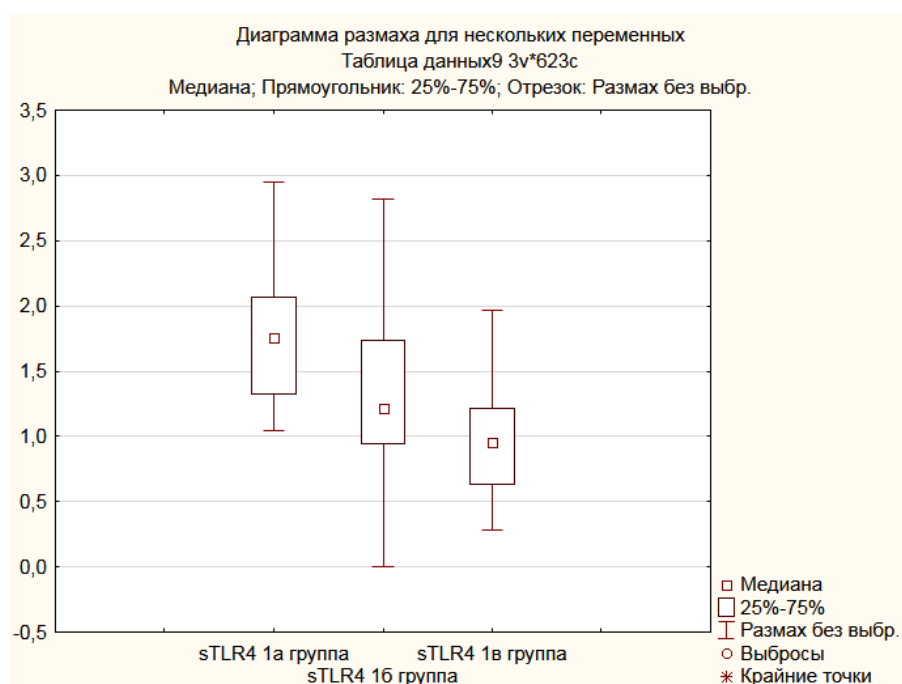


Рисунок 22. Сывороточный уровень растворимого sTLR4.

Несмотря на сходный характер изменений со стороны sTLR2 и sTLR4 их роль в регуляции воспалительного процесса при ВЗОМТ не является идентичной. Это согласуется и имеющимися в литературе данными.

В настоящем исследовании мы не смогли продемонстрировать более низкий уровень sTLR4 по сравнению с sTLR2 для всех трех групп, однако у пациенток с обострением хронического процесса данная закономерность

действительно существовала ($1,7 \pm 0,9$ нг/мл vs $1,24 \pm 0,7$ нг/мл (sTLR4), $p=0.0004$).

На разную роль в развитии и поддержании воспаления указывает и различный характер корреляционных связей сывороточного уровня sTLR2 и sTLR4. Так, несмотря на то, что бактериальные липополисахариды могут быть лигандами для обоих, корреляционная связь между ними в настоящем исследовании ($r=0,45$) имела место только при обострении хронического процесса. В ходе исследования был вычислен коэффициент соотношения sTLR2 / sTLR4, который составил в 1а группе 1,2; в 1б группе – 3,1; в 1в группе – 1,5, что объясняется различным течением воспалительного процесса и оценкой дополнительных показателей эндогенной интоксикации. Таким образом, наиболее выраженный дисбаланс ответной реакции наблюдался при обострении хронического процесса.

В результате исследования показана закономерность изменения концентрации sTLR2 плазмы в сторону уменьшения при развитии хронического течения воспалительного процесса с переходом в осложненное течение ВЗОМТ. При снижении концентрации sTLR2 и sTLR4 в плазме пациенток с осложненным течением ВЗОМТ, отражает состояние иммунной системы организма. Более низкая концентрация sTLR4 в плазме потенциально отражает активное связывание микробных лигандов, а также нарушенную способность блокировать TLR4.

Наши данные, полученные в ходе исследования, умеренной обратной корреляции между sTLR2 и прямой корреляции sTLR4 с клиническими параметрами при хроническом и осложненном течении ВЗОМТ позволяют предположить, что оценка обоих может функционировать как клинически диагностические маркеры. Кроме того, изменение корреляции между sTLR2 и sTLR4 с показателями лейкоцитарной формулы, показателями эндогенной интоксикации при хроническом и осложненном течении ВЗОМТ в отличие от впервые диагностированного ВЗОМТ позволяет предположить, что оценка этих

показателей может быть использована как объективный эффективный способ контроля прогрессирования заболевания, а также риски развития рецидивирующего течения.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ВЗОМТ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСА ИССЛЕДОВАННЫХ ПАРАМЕТРОВ.

При внедрении в организм бактериального или вирусного патогена его идентифицируют клетки иммунной системы. Первой линией защиты являются TLR, каждый из которых имеет свою специфику. Основное значение в распознавании эндотоксина грамотрицательных бактерий, который играет важную роль при развитии многих патологических процессов, в том числе и воспалительного характера, принадлежит TLR4. Кроме того, TLR4 индуцирует иммунный ответ против вирусов и грибов. Чрезмерная его экспрессия в моноцитах приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов.

Наиболее широким спектром специфичности из всех идентифицированных Toll-подобных рецепторов обладает TLR2. Он связывается с липопротеинами грамположительных, грамотрицательных бактерий, микобактерий, а также грибами.

Таким образом, можно предположить, что активность и направленность реакции врожденного иммунитета во многом будет определяться составом возбудителей воспалительного заболевания. Проведенное исследование свидетельствует о достоверных различиях микрофлоры влагалища и цервикального канала пациенток с ВЗОМТ при разных вариантах течения заболевания. При впервые диагностированном остром эпизоде ВЗОМТ статистически достоверно преобладали *Staphylococcus spp.* (37,15%), *Escherichia coli* (31,25%), при обострении хронического процесс увеличивается частота выявляемости *Staphylococcus spp.* до 59% и *Escherichia coli* до 43,8%. При

формировании тубоовариальных образований *Staphylococcus spp.* высеивается у подавляющего большинства пациенток (96,4%), *Escherichia coli* возрастает до 67,8%. Результаты ПЦР диагностики указывают на достоверные различия выявляемости разных возбудителей в зависимости от течения заболевания, однако, анализируя вирусную нагрузку, обращает на себя внимание преобладание ВПЧ высокой онкогенности, которая максимально высокая (63%) в группе с хроническим течением заболевания и менее значима как при первом эпизоде ВЗОМТ, так и тубоовариальных образованиях (31,2% и 32,15% соответственно) при осложненных формах. Такая же закономерность выявлена в показателях ВПГ 1 и 2 типа, а также *Ureaplasma spp.*. Если при впервые диагностированном ВЗОМТ в большинстве случаев (93,75%) определялись не более 3 возбудителей, то в группе с осложненным течением у 75% пациенток обнаружены при исследовании до 6 микроорганизмов. Статистическая обработка показала, что наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у одной пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

Представляют интерес полученные данные по уровню эндотоксина в крови пациенток обследованных групп, который показал многократное увеличение его концентрации при осложненных формах воспалительного процесса по сравнению с впервые возникшим острым процессом. Если в группе с впервые диагностированным острым ВЗОМТ уровень эндотоксина в крови был $0,8\pm 0,5$ нг/мл, то при осложненном течении ВЗОМТ его показатели колебались от 1,7185 нг/мл до 6,9612 нг/мл и составили в среднем $4,0\pm 1,4$ нг/мл. У пациенток с хроническим течением ВЗОМТ, но без развития тубоовариальных образований эндотоксин соответствовал показателю $1,25\pm 0,8$ нг/мл (от 0,0253 нг/мл до 2,9528 нг/мл). Таким образом, экспрессия эндотоксина при развитии гнойно-деструктивных форм воспалений гениталий, возрастает в 5 раз по сравнению с показателями при остром, но впервые диагностированном

заболевании. При развитии хронической формы заболевания уровень эндотоксина был в 1,5 раза выше по сравнению с 1а группой.

Изучение корреляционных связей показало взаимозависимость уровня эндотоксина с характером микробиома пациенток с ВЗОМТ. Была выявлена достоверно более высокая концентрация ЛПС ($2,6 \pm 1,6$ нг/мл) у пациенток при выявлении 3-6 микроорганизмов в цервикальном канале по отношению к пациенткам, у которых было выявлено до 2 микроорганизмов ($p=0.000072$). При анализе микробиома, достоверно выявлена повышенная концентрация ЛПС у пациенток с ассоциациями (аэробно-анаэробных микроорганизмов $2,5 \pm 1,8$ нг/мл) по отношению изолированной аэробной микрофлоры ($1,3 \pm 0,7$) $p=0.000709$.

Определение уровня эндотоксина в крови пациентки более $2,9528$ нг/мл при выявлении 3 и более микроорганизмов из цервикального канала является критерием тяжелого поражения органа и формирования tuboовариального образования.

Далее было проведено изучение показателей врожденного иммунитета у пациенток с ВЗОМТ при разных вариантах его течения. Уровень экспрессии sTLR2 в группе с впервые диагностированным заболеванием составил $1,9 \pm 0,5$ нг/мл, что достоверно ($p=0.000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ. Референсные значения sTLR2 у пациенток 1а группы составили 1,0 - 3,0 нг/мл. Выявлены достоверные различия между группами с обострением хронического ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ, которые показали уровни $1,7 \pm 0,9$ нг/мл vs $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, ($p=0.003501$). В группе с осложненным течением ВЗОМТ выявлено снижение sTLR2 до $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, что в 1,7 раза ниже, чем при впервые развившемся остром заболевании.

В ходе исследования была выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между sTLR2 и максимальной температурой тела в группе с осложненным течением ВЗОМТ ($r=-0,472698$). Также была выявлена

отрицательная корреляционная связь умеренной силы между sTLR2 и количеством эозинофилов ($r=-0,497974$) в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ, в других обследуемых группах достоверных связей выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенные значения sTLR4 были выявлены лишь в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и составили $1,8\pm 0,5$ нг/мл, что было выше по отношению к другим группам. Референсные значения sTLR4 в группе 1а – 1,0 - 2,9 нг/мл. Полученные данными свидетельствуют о том, что наименьшие значения концентрации sTLR4 имеют место у женщин с осложненным течением ВЗОМТ ($0,9\pm 0,4$ нг/мл), достоверно отличающееся от показателя в 1а группе ($1,8\pm 0,5$ нг/мл, $p=0.000004$). Менее значимое, но статистически достоверное отличие имело место и с группой хронического течения заболевания ($0,9\pm 0,4$ нг/мл vs $1,2\pm 0,7$ нг/мл, $p=0.010749$).

Таким образом, несмотря на высокую концентрацию *Escherichia coli* (67,8%) в микробиоме пациенток этой группы самый низкий показатель sTLR4 был в группе с осложненным течением ВЗОМТ и составил $0,9\pm 0,4$ нг/мл. Можно предположить, что развитие осложненных форм ВЗОМТ сопряжено с дисрегуляцией иммунного ответа на бактериальное повреждение, возможно обусловленное длительной персистенцией инфекции. В ходе исследования была выявлена слабая корреляционная связь между sTLR4 и количеством дней с температурой у пациенток в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ ($r=0,262588$), а в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ была выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между sTLR4 и количеством дней у пациенток с температурой ($r= - 0,618850$).

Несмотря на сходный характер изменений со стороны sTLR2 и sTLR4 их роль в регуляции воспалительного процесса при ВЗОМТ не является идентичной. Это согласуется с имеющимися в литературе данными.

В настоящем исследовании мы смогли продемонстрировать более низкий уровень sTLR4 по сравнению с sTLR2 у пациенток с обострением хронического

процесса ($1,7 \pm 0,9$ нг/мл vs $1,24 \pm 0,7$ нг/мл, $p=0.0004$). Причем, данная закономерность была выявлено только в этой группе.

Таким образом, полученные данные при статистической обработке показали, что если sTLR2 диагностируется у пациентки в интервале до 2 нг/мл, то частота развития тубоовариального образования возрастает в 18 раз (ОШ =18,2; 95% ДИ 2,4; 101,6). При концентрации sTLR2 выше 2 нг/мл пациентку следует отнести к высокому риску развития хронического течения воспалительного процесса. Показатели sTLR4 при статистической обработке оказались менее информативными, но концентрация sTLR4 в интервале меньше 2 нг/мл были близко к достоверным данным в группе с осложненным течением (ОШ= 0,7 95% ДИ 0,3;1,6).

При наличии осложненного течения отмечается достоверное снижение концентрации sTLR2 и sTLR4, по отношению к пациенткам других групп.

Выявленные особенности реагирования sTLR2 и sTLR4 при разных вариантах течения ВЗОМТ позволяет предположить, что наиболее информативно для оценки иммунной реакции организма будет не изолированное изучение этих показателей, а коэффициент их соотношения.

В ходе исследования был вычислен коэффициент соотношения sTLR2 к sTLR4, который составил в 1а группе 1,2; в 1б группе – 3,1; в 1в группе – 1,5, что объясняется различным течением воспалительного процесса и оценкой дополнительных показателей эндогенной интоксикации. В результате проведенного статистического анализа мы предлагаем следующие интервальные промежутки коэффициента соотношения sTLR2 / sTLR4 наиболее информативные для прогнозирования течения воспалительного заболевания органов малого таза.

При статистической обработке вне зависимости от показателей маркеров воспаления, был рассчитан коэффициент соотношения с доверительным интервалом 95% для sTLR2 и sTLR4 с целью прогнозирования развития течения воспалительного процесса. В результате математического

исследования, были получены следующие интервальные данные: при коэффициенте соотношения менее 2, оценка течения воспалительного заболевания, опираясь только на показатели врожденного иммунитета, затруднительна и в данной клинической ситуации, требуется совокупность всех признаков заболевания. При коэффициенте соотношения от 2 до 3 у пациентки имеется тенденция к развитию осложненного течения ВЗОМТ с развитием tuboовариальных образований. При коэффициенте выше 3 – развивается хроническое течение заболевания (ОШ=8,0; 95% ДИ 1,02;172,2). Чувствительность данных математических расчетов 0,94 [95% ДИ 0,72;1,0]. Специфичность 0,33 [95% ДИ 0,29-0,35].

Таблица №33.

Критерий прогнозирования течения ВЗОМТ

Коэффициент соотношения sTLR2/sTLR4	Менее 2	От 2 до 3	Выше 3
	Требуются дополнительные критерии (СРБ,ЦИК, эндотоксин, оценка микробиома)	Развитие осложненного течения ВЗОМТ	Развитие хронического течения ВЗОМТ

То есть, если после подсчета коэффициента соотношения sTLR2 / sTLR4, он будет выше 3, то у пациентки, с вероятностью 95,0% и более, будет хронизация воспалительного процесса.

Таким образом, результаты исследования показали значимость микробиома влагалища и цервикального канала в развитии воспалительной реакции и тяжести течения заболевания. Однако результаты микробиологических исследований требуют достаточно длительного времени, тогда как лечение при остром воспалении гениталий следует проводить с

момента появления первых, даже минимальных критериев диагностики. В связи с этим, использование изучения микробиома при остром воспалительном процессе целесообразно с целью рационального подбора антимикробной терапии при неэффективности эмпирически назначенной. Однако, для прогнозирования течения воспалительного процесса это недостаточно информативно.

Определение уровня эндотоксина в крови пациентки, возможно, определить при поступлении в стационар, что позволит оценить степень риска развития гнойно-деструктивных форм и выработать оптимальную тактику ведения и длительность проводимой терапии. Определение уровня эндотоксина в крови пациентки более 2,9528 нг/мл является критерием тяжелого поражения органа и формирования тубоовариального образования.

Однако течение воспалительного процесса во многом определяется особенностями генетически детерминированного врожденного иммунитета. Если sTLR2 диагностируется у пациентки в интервале до 2 нг/мл, то частота развития тубоовариального образования возрастает в 18 раз (ОШ =18,2; 95% ДИ 2,4; 101,6). При концентрации sTLR2 выше 2 нг/мл пациентку следует отнести к высокому риску развития хронического течения воспалительного процесса. Оценка экспрессии sTLR2 и sTLR4 с определением коэффициента их соотношения при поступлении пациентки позволит оценить индивидуальные риски с точностью до 95%.

Данный анализ применим в практическом здравоохранении, при наличии компьютерного обеспечения.

ГЛАВА 6. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ВЗОМТ С УЧЕТОМ КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА.

Для оценки эффективности использования предлагаемых показателей с целью прогнозирования течения заболевания у каждой пациентки они были использованы при ведении 38 больных с острым неосложненным ВЗОМТ (2 проспективная группа), направленных на стационарное лечение в гинекологическое отделение. Только у 8 (21,1%) пациенток это был первый эпизод ВЗОМТ, в связи, с чем мы сочли целесообразным сравнить социально-биологические и клинические характеристики с группой 1б.

Возраст пациенток, колебался от 18 до 40 лет, при этом большинство (78,9%) пациенток были в возрасте от 18 до 29 лет. Средний возраст составил $27,8 \pm 5,4$ лет.

При анализе социального статуса было выявлено, что большая часть пациенток относится к группе учащихся и составляет 47% (n=18), данная категория относится к активному репродуктивному возрасту, у которых репродуктивная функция еще не выполнена.

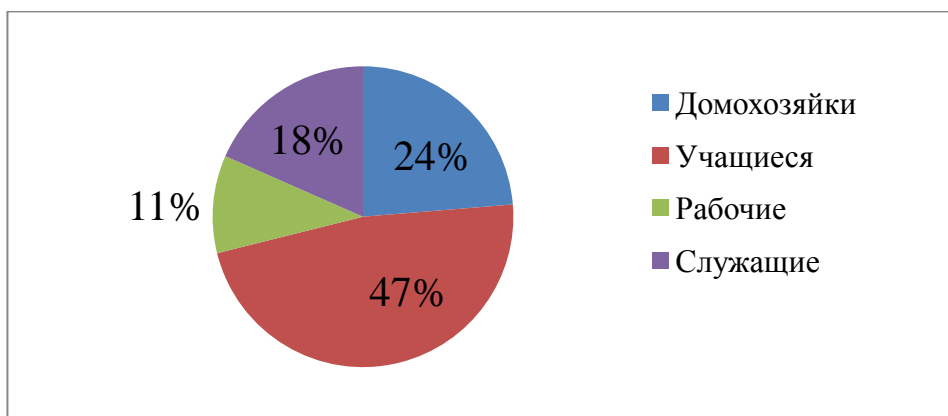


Рисунок 23. Характеристика социального статуса пациенток 2 группы.

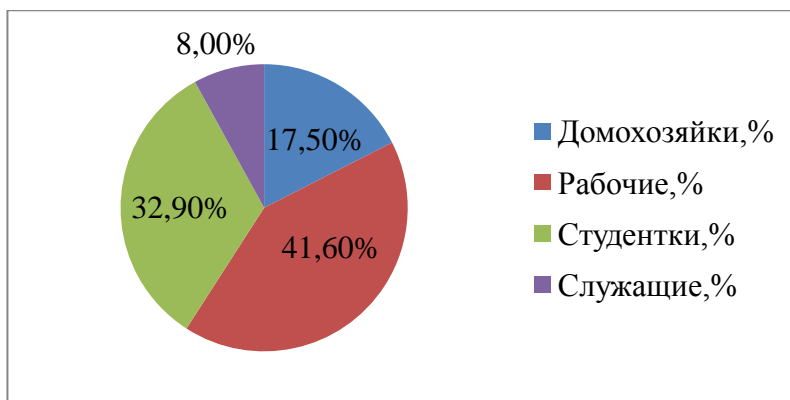


Рисунок 24. Социальная характеристика 1 б группы пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ.

Большинство пациенток не состояли в зарегистрированном браке, 21 были не замужем (55,3%) и 17 пациенток (44,7%) состояли в зарегистрированном браке.

У пациенток данной группы экстрагенитальная патология встречалась у 63,2% (n=24). В структуре экстрагенитальной патологии преобладали заболевания мочевыделительной системы, эндокринные заболевания. У большинства пациенток (57,9%) в анамнезе были указания на перенесенные детские инфекции, ОРЗ.

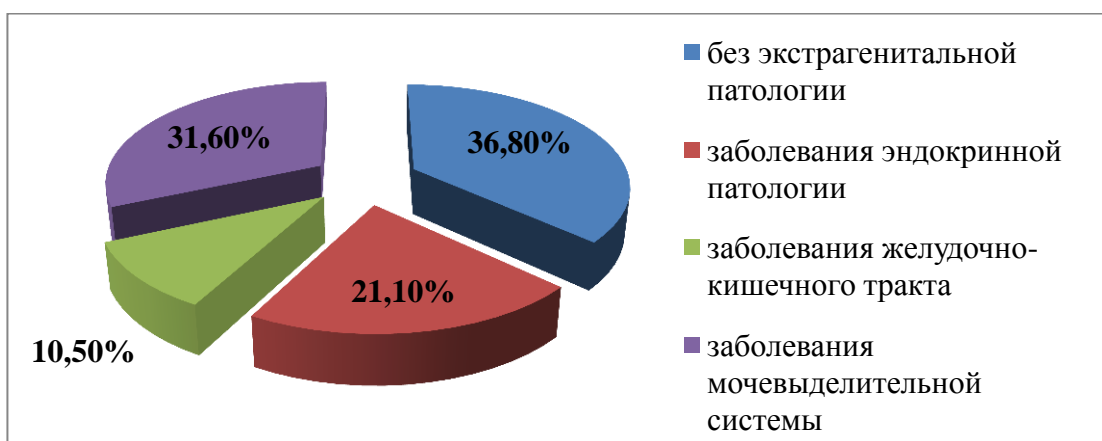


Рисунок 25. Экстрагенитальная патология пациенток исследуемой 2 группы.

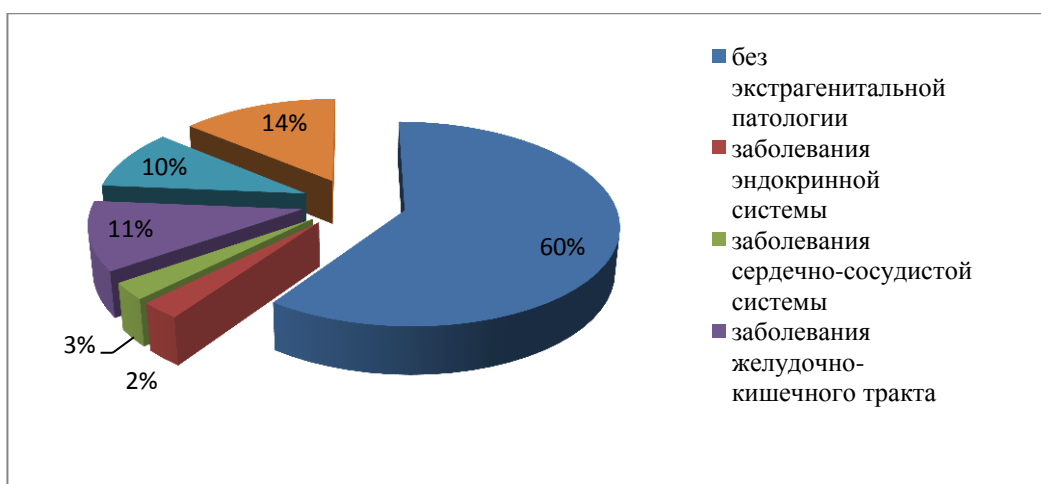


Рисунок 26. Экстрагенитальная патология 1б группы.

При изучении менструальной функции во 2 группе, было выявлено, что средний возраст наступления менархе составил $12,5 \pm 0,6$ лет. Длительность менструации составила $5,2 \pm 0,8$ дней. Продолжительность менструального цикла составила $28,2 \pm 2,1$ дней. Полученные данные свидетельствуют о физиологическом становлении менструальной функции. В 1б группе средний возраст наступления менархе составил $12,9 \pm 1,3$ лет, длительность менструации составила $5,1 \pm 1,1$ дней, продолжительность менструального цикла – $27,6 \pm 2,8$ дней.

Структура перенесенных гинекологических заболеваний представлена в таблице №34.

Таблица №34.

Структура перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток второй группы.

	Исследуемая 2 группа (n=38)		1б группа с обострением хронического течения ВЗОМТ (n=73)	
	n	%	n	%
Вульвовагинит	9*	23,7	41*	56,2
Нарушение менструального цикла	7**	18,4	45**	61,6

Эндоцервицит	21**	55,2	15**	20,5
Бесплодие	4	10,5	26	35,6
Кисты яичников	5	13,1	9	12,3

Достоверность: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений в микробиоме влагалища и цервикального канала ($\chi^2=10,6$, $p < 0.05$ при наличии вульвавагинита; $\chi^2=13,7$, $p < 0.001$ при наличии эндоцервицита).

Таким образом, данная группа пациенток была сопоставима с группой обострения хронического течения ВЗОМТ (1б группой) по возрасту, социальному положению, характеру менструальной функции, экстрагенитальной патологии и перенесенных гинекологических заболеваний.

В клинической картине большинства пациенток во 2 группе у 35 (92,1%) преобладал болевой синдром разной степени выраженности, диспареуния встречалась у 12 (31,6%) пациенток, повышение температуры тела встречалось у 32 (84,2%) пациенток. Отмечается тот факт, что у 6 пациенток (15,8%), не было повышение температуры тела.

Таблица №35.

Клинические проявления воспаления у пациенток 2 группы.

Клинические проявления	2 Группа исследования		Группа 1б	
	Абсол.числ	Относител.числ	Абсол.числ	Относител.числ
	о	о	о	о
Боль в нижней части живота	35**	92,1%	40**	54,8%
Повышение температуры тела	32**	84,2%	17**	23,3%
Диспареуния	12	31,6%	24	32,9%
Общая слабость	36*	94,7%	44*	60,3%
Патологические выделения из половых путей	15	39,5%	25	34,2%

Достоверность: * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

Болезненность при бимануальном исследовании была выявлена у всех 38 пациенток исследуемой 2 группы (100%). У 39,5% пациенток 2 группы были жалобы на выделения из половых путей различного характера.

Таблица №36.

Данные при бимануальном исследовании у пациенток 2 группы

	Исследуемая 2 группа		Группа 1б	
	n	%	n	%
Болезненность при бимануальном исследовании	38	100	33	45,2
Болезненность при смещении шейки матки	36	94,7	11	15,1
Увеличение придатков матки	13	34,2	10	13,7

Данные объективного обследования сопоставлялись с показателями ультразвукового исследования матки и придатков, а так же специальных методов исследования.

При ультразвуковом сканировании были выявлены следующие эхографические признаки: неоднородная структура эндометрия; смешанная эхогенность; неровный контур М-эхо с гиперэхогенными включениями по периферии; увеличение размеров яичников; нечеткий контур яичника; затрудненная визуализация фолликулярного аппарата. Жидкость в полости малого таза определялась у пациенток 2 группы в незначительном количестве, что косвенно свидетельствует о не распространенности воспалительного процесса, т.е. относящегося к категории хронического воспалительного процесса без осложненного течения.

После проведенного обследования был выставлен клинический диагноз обострение хронического сальпингоофорита у 23 (60,52%) больных, в сочетании с метроэндометритом у 15 (39,47%) женщин.

Всем пациенткам данной группы при поступлении в стационар кроме общеклинического обследования, взятия материала для микробиологического исследования, были взяты анализы крови для определения показателей СРБ, ЦИК, а также растворимого ЛПС, sTLR2 и sTLR4. Показатели общего анализа крови приведены в таблице №37.

Таблица №37.

Показатели лейкоцитарной формулы у пациенток 2 группы.

Параметры	2 группа (n=38)	1 б группа (n=73)
Гемоглобин, г/л	124,1±5,6	128,1±6,4
Количество лейкоцитов, $10^9/л$	13,3±0,3*	11,2±1,0*
П/я (%)	10,4±1,5	9,5±1,7
С/я(%)	62,8±2,7	60,8±3,3
Э (%)	1,0±0,7	0,9±0,8
Л (%)	16,3±0,9	17,4±1,2
М (%)	4,4±0,4	3,8±0,7
СОЭ	27,5±1,3*	20,6±3,2*

Достоверность: *p<0.05

Клинические проявления инфекции репродуктивного тракта в виде патологических выделений из половых путей встречались у всех пациенток данной группы, проведенный анализ микроскопического отделяемого из влагалища подтвердил вагинит у 81,57% (n=31) пациенток 2 группы.

С целью прогнозирования течения воспалительного процесса при поступлении в гинекологический стационар всем пациенткам определялась концентрация липополисахарида, sTLR2 и sTLR4 в крови.

Результаты обследования показали, что уровень эндотоксина в крови обследованных пациенток в пределах 0,06-1,5 нг/мл был выявлен у 9 человек (23,7%), от 1,5 до 1,7 нг/мл – у 25 (65,8%) пациенток, а у 5 (13,2%) женщин он превышал показатель 1,7 нг/мл, причем у 3 (60%) был более 4,0 нг/мл. Таким образом, по показателям уровня эндотоксина в крови пациенток с ВЗОМТ при поступлении в стационар, 5 (13,2%) пациенток можно отнести к группе высокого риска по развитию осложненных форм заболевания.

Изучение уровня sTLR2 у обследованных пациенток свидетельствует, что у 8 пациенток (21%) сывороточный уровень растворимого sTLR2 находился в пределах 2,03 – 2,85 нг/мл, у 24 пациенток (63,2%) показатель был в пределах 0,94 - 4,14 нг/мл, а у 6 пациенток (15,8%) концентрация не превышала 1,86 нг/мл. Таким образом, по определению концентрации сывороточного уровня sTLR2 в крови у пациенток с ВЗОМТ при поступлении в стационар, 6 (15,8%) пациенток были отнесены к группе высокого риска по развитию осложненных форм заболевания по уровню sTLR2.

Изучение уровня sTLR4 у обследованных пациенток свидетельствует, что у 6 пациенток (15,8%) сывороточный уровень растворимого sTLR4 находился в пределах 1,54 - 2,85 нг/мл, у 28 пациенток (73,7%) был в пределах 0,005 - 2,46 нг/мл, лишь у 4 пациенток (10,5%) показатель не превышал 1,02 нг/мл.

Детальный анализ показателей эндотоксина, экспрессии sTLR2, sTLR4 позволил выделить 6 пациенток, у которых тот или иной показатель свидетельствовал о тенденции к осложненному течению. Была проведена оценка коэффициента соотношения sTLR2/sTLR4, который по результатам оценки соответствовал интервалу от 2 до 3 и составил 2,1 у 5 больных, что попадает в промежуточный интервал по высокому риску развития осложненных форм заболевания.

Таким образом, из 38 пациенток к группе высокого риска по формированию осложненных форм были отнесены 5 пациенток.

Следует отметить, что только у двух из них отмечались подъем температуры тела более 38°C , которая сохранялась в течение 2 дней. Достоверных отличий в клинических проявлениях заболевания и жалобах у этих пациенток не было.

Все пациентки 2 группы получали стандартную антибактериальную терапию с применением антибиотиков широкого спектра действия в сочетании с метрогилом, так как к моменту поступления в стационар не было результатов микробного пейзажа влагалища и цервикального канала. Кроме того, учитывая наличие патологических выделений из половых путей, всем проводилось местное лечение вагинита с использованием комбинированных влагалищных свечей (эльжина, тержинан, нео-пенотран-фортеЛ) или антисептиков (гексикон, флуомизин) с последующей коррекцией влагалищной среды (фемилекс, гинофлорЭ и др.).

Средняя продолжительность пребывания пациенток в стационаре составила $7,2 \pm 1,8$ дней.

Особенностью ведения пациенток, которые по результатам обследования были отнесены в группу высокого риска развития tuboовариальных образований было продолжение антимикробной терапии в амбулаторных условиях до 14 дней с переходом на таблетированные формы, проведение терапии, направленной на восстановление нормоценоза влагалища в течение 3 последовательных месяцев, УЗИ контроль органов малого таза через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Все пациентки 2 группы находились под наблюдением в течение 12 месяцев. При оценке отдаленных результатов, были диагностированы рецидивы воспалительного процесса органов малого таза у 4 (10,52%) пациенток, которые перенесли повторный эпизод ВЗОМТ, из них 3 имевшие показатели высокого риска. 2 пациентки получали терапию на амбулаторном этапе; 2 пациентки с учетом клинико-лабораторных данных и данных УЗИ обследования органов малого таза были направлены на повторное

стационарное лечение. Отмечается, что ни у одной из данных пациенток не было развития тубоовариальных образований и, как следствие, не было органоуносящих операций.

Таким образом, в обследуемой группе не было случаев развития тубоовариальных образований. Частота развития рецидивов составила 10,52%. При этом, по результатам ретроспективного анализа частота рецидивов у больных ВЗОМТ отмечалась как 29,9%, что совпадает с данными других авторов [22]. Таким образом, частота рецидивов снизилась в 2,8 раз.

Таким образом, используя показатели врожденного иммунитета на этапе амбулаторного и стационарного лечения, позволяют предотвратить развитие осложненного течения ВЗОМТ, снижая риск оперативного лечения данной патологии, сохраняя репродуктивный потенциал женщин, находящихся в активном репродуктивном периоде. А также оценка данных показателей обеспечивает эффективный способ контроля прогрессирования воспалительных заболеваний органов малого таза.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования свидетельствует, что на протяжении последнего десятилетия число госпитализированных женщин с воспалительными процессами внутренних половых органов не имеет отчетливой тенденции к снижению и составляет 12-14% от числа всех стационарных больных в гинекологическом отделении. При этом, большинство (69,6%) пациенток имели повторный эпизод заболевания и только у каждой третьей (30,4%) женщины ВЗОМТ был диагностирован впервые. Оперативное лечение потребовалось 14,5% пациенткам, получавшим стационарное лечение по поводу воспалительных процессов гениталий.

ВЗОМТ относится к одному из наиболее значимых для репродуктивного потенциала женщины патологических состояний. Именно поэтому в процессе исследования были выделены больные детородного возраста с 18 до 45 лет и

проведен тщательный анализ особенностей течения заболевания и исходы у данной когорты пациенток. Большинство (56,1%) пациенток с ВЗОМТ находились в активном репродуктивном возрасте - до 32 лет.

Среди пациенток с осложненными формами воспалительных заболеваний гениталий достоверно преобладали женщины рабочих профессий (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,5;3,1 между группами со средней степенью течения и осложненным течением ВЗОМТ, а также ОШ=3,5; 95% ДИ 2,4;5,1 между группами с тяжелым течением и осложненным течением ВЗОМТ) и домохозяйки (ОШ=2,4; 95% ДИ 1,4;3,9 между группами со средней степенью течения и осложненным течением ВЗОМТ), что свидетельствует о низкой приверженности этих категорий больных к своевременному лечению. Однако, особого внимания заслуживает тот факт, что тяжелые формы заболевания были выявлены также в группе студенток, которые представляли самый молодой контингент больных и, как правило, еще не выполнившие репродуктивной функции. При этом у 22,4% женщин, прооперированных по поводу гнойно-деструктивных форм воспалительных процессов, заболевание было впервые выявлено.

Несмотря на молодой возраст пациенток исследуемых групп, менее половины из них (47,6%) были соматически здоровы. В структуре экстрагенитальной патологии преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов – 29,2% случаев ($\chi^2 = 15,1$, $p < 0.001$; ОШ 2,4 95%ДИ 1,5;3,8 между тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ), инфекция мочевыводящих путей – 33,3% случаев ($\chi^2 = 18,754$, $p < 0.001$; ОШ 2,5 95%ДИ 1,7;4,0 между тяжелым и осложненным течением ВЗОМТ), тогда как заболевания эндокринной патологией (ожирение I-II степени) встречались в обследованных группах с одинаковой частотой (2,1%, 5% и 6,6% соответственно) ($p > 0.05$).

При своевременном наступлении менархе у большинства женщин с ВЗОМТ, нарушение менструального цикла выявлено у каждой второй пациентки, что очевидно является результатом воспалительного процесса.

Средний возраст полового дебюта со слов пациенток в группах с ВЗОМТ со средней степенью тяжести и в группе с осложненным течением ВЗОМТ составил в среднем 17-18 лет. Однако, при этом, если более одного полового партнера имели 38,7% пациенток со средней степенью тяжести ВЗОМТ, то в группе с тубоовариальными образованиями этот показатель был достоверно выше и составил 47,6%.

При исследовании репродуктивной функции установлено, что беременность в анамнезе была у 646 (75,7%) пациенток, но при этом только у 226 (25%) пациенток она закончилась родами. Таким образом, у каждой второй женщины с ВЗОМТ первая беременность прерывалась путем медицинского аборта (ОШ 1.8 95%ДИ 1.2;2.5).

Полученные в ходе исследования данные подтвердили положение о роли ВМК в формировании осложненных форм ВЗОМТ: указания на применение ВМК при наличии тубоовариальных образований были у 12,3% , что было достоверно выше по сравнению с обследованными других групп ($p < 0.05$). Только 2 (0,7%) пациентки группы с тяжелым течением ВЗОМТ использовали внутриматочный контрацептив. Искусственное прерывание беременности имели в анамнезе каждая вторая пациентка с тяжелым и осложненным течением (58% и 50,2% соответственно) ВЗОМТ.

Выявлен высокий уровень гинекологической заболеваемости у пациенток исследуемой группы. Так хронический цервицит в анамнезе был у 69,8% женщин при средней тяжести воспалительного заболевания, 58,4% при тяжелом течении и 68,7% при наличии тубоовариальных образований. В 42,6% случаев, женщины с тубоовариальными образованиями в анамнезе имели инфекции передающиеся половым путем (ОШ= 1,5; 95%ДИ 1,12;2,1).

При анализе симптоматики заболеваний отмечается, что ведущей жалобой по-прежнему остается боль в нижних отделах живота, которая была выявлена в 100% случаев. У каждой второй (44,6%) пациентки с тубоовариальным образованием были жалобы на дизурические расстройства.

Повышение температуры тела выше 38°C отмечалось у 23% пациенток всех групп, даже при наличии тубоовариальных образований только у 69,7% пациенток ($\chi^2 = 81.5$, $p < 0.001$; ОШ 5.3 95%ДИ 3.6;7.7). У большинства пациенток (29,2%) температура не достигала 38°C .

У пациенток с осложненным течением ВЗОМТ чаще наблюдались такие местные клинические проявления воспаления как гнойные выделения из половых путей - 55,4% ($\chi^2=13,3$, $p < 0.001$; ОШ 1.9 95%ДИ 1.3;2.9 между группами с тяжелым и осложненным течением), болезненность при бимануальном исследовании - 100% ($\chi^2 = 160.2$, $p < 0.001$ между группами со среднетяжелым и осложненным течением).

У всех 853 пациенток имело место нарушение микробиоценоза влагалища, при этом отчетливо просматривалась корреляция между снижением концентрации лактобактерий и возрастанием гарднерелл, кишечной палочки и тяжести воспалительного процесса внутренних гениталий. По данным бактериологических посевов из цервикального канала в структуре возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин в микст-инфекции преобладали условные патогены (84,8%): кишечная палочка, энтерококки и стафилококковая флора. Установлено, что для женщин с осложненным течением ВЗОМТ было характерно достоверно большее число микроорганизмов в цервикальном канале, чем у пациенток других групп, как при культуральной, так и молекулярно-генетической методике диагностики. Стафилококки были обнаружены в 765 (89,7%) образцах. Полученные данные подтверждают мнение, что наличие вагинита является наиболее значимым фактором риска возникновения не только цервицита, но и воспаления матки и придатков. Это способствует нарушению иммунологического равновесия и развитию вторичного иммунодефицитного состояния как на локальном, так и системном уровнях. Такие нарушения запускают самоподдерживающееся вялотекущее воспаление внутренних половых органов, приводящее к формированию стойких морфологических изменений.

Анализ лабораторных данных подтвердил мнение других авторов о низкой значимости показателей лейкоцитов при диагностике ВЗОМТ. Так даже у стационарных больных со средней тяжестью течения заболевания количество лейкоцитов составило $9,0 \pm 2,8$, при тяжелых формах - $11,5 \pm 3,1$, и только при гнойных формах заболевания лейкоцитоз достигал $15,8 \pm 2,4$, и отмечалось появление миелоцитов и юных форм.

Большинству (73,3%) пациенток с наличием tuboовариальных образований было проведено оперативное лечение. Особого внимания заслуживает тот факт, что у 22,4% (32) женщин, прооперированных по поводу гнойно-деструктивных форм воспалительных процессов, заболевание было впервые выявлено.

Полученные данные указывают на сохраняющуюся значимость ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии с преобладанием хронических форм, что приводит к поздней верификации диагноза и способствует развитию осложненных форм заболевания.

Особенности современных клинических проявлений воспалительных процессов обусловлены взаимодействием состава микрофлоры и проявлениями иммунного ответа организма пациентки. Первой линией защиты является неспецифический иммунитет, представленный, в том числе и врожденным иммунитетом. Для оценки характера современного микробиома влагалища и цервикального канала у пациенток с разными формами течения ВЗОМТ, в также его соотношением с особенностями иммунного ответа была проведена проспективная часть исследования.

Из 117 женщин, поступивших на стационарное лечение в гинекологическое отделение, только у 13,7% пациенток был впервые диагностированный эпизод острого ВЗОМТ, подавляющее большинство (62,4%) составили пациентки с обострением хронического течения ВЗОМТ, а 23,9% – пациентки с tuboовариальными образованиями. При этом у каждой пятой женщины гнойно-деструктивные формы заболевания, приведшие к

хирургическому лечению, тоже были выявлены впервые и в анамнезе этих пациенток не было указаний на длительный воспалительный процесс гениталий. Однако формирование тубоовариального процесса всегда сопряжено с длительным течением заболевания и отсутствие на его наличие может лишь свидетельствовать о не выявленном своевременно воспалительном процессе.

Возраст женщин с впервые диагностированным острым эпизодом ВЗОМТ и при обострении хронического его течения существенно не отличался и составил соответственно $28,1 \pm 5,7$ лет и $29,3 \pm 5,4$ лет. В группе с осложненным течением ВЗОМТ средний возраст был $39,2 \pm 3,6$ лет. Это тоже косвенно подтверждает тот факт, что гнойно-деструктивные формы имеют длительное непрерывное прогрессирующее течение, даже без яркой манифестации воспалительного процесса. Таким образом, морфологические процессы в органе соответствуют тяжелому его поражению, но адекватного иммунного ответа организма, который и проявляется в лихорадящем состоянии, изменениях показателей крови больной, не формируется. Возможно изучение особенностей состояния врожденного иммунитета и степени эндогенной интоксикации, как инициатора активации неспецифического иммунитета, у пациенток в начале заболевания и позволит определить прогноз его дальнейшего течения.

Из данных анамнеза женщин с осложненными формами ВЗОМТ статистически достоверны были указания на более раннее начало половой жизни ($15,5 \pm 1,4$ лет), при этом если среди пациенток с обострением хронического течения ВЗОМТ более одного полового партнера имели 28,8%, то в группе обследованных группы с осложненным течением ВЗОМТ - 57,1% ($\chi^2 = 7.0$, $p < 0.05$). Большинство обследованных женщин не состояли в зарегистрированном браке: 68,7% в 1а группе, 74% в 1б группе и не смотря на средний возраст 39 лет пациенток 1в группы - 60,7%. Наличие искусственных абортов было достоверно высоким у пациенток с обострением хронического

течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($\chi^2 = 3.0$, $p < 0.05$; ОШ 2.3 95% ДИ 1,0;6,2; между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострением хронического течения ВЗОМТ ОШ 3.0 95% ДИ 1,0;11,0). Отметим, что женщин группы с осложненным течением ВЗОМТ в качестве контрацепции предпочитали использовать ВМК (28,5%) в два раза чаще барьерного метода (14,3%).

О крайне негативном влиянии ВЗОМТ на репродуктивную функцию женщины указывают полученные данные, что при осложненном течении ВЗОМТ самопроизвольное прерывание беременности наблюдалось в 2,5 раза чаще (ОШ 2.5 95%ДИ 1,0;6,4 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ). Всем пациенткам с тубоовариальными образованиями проводилось хирургическое лечение. Операция, приводящая к потере обоих яичников, выполнена у 36% пациенток, у каждой пятой пациентки (21%) были удалены матка и придатки, что привело к «выключению» репродуктивной функции у большинства (57%) больных с тубоовариальными образованиями.

Диагноз первичного или вторичного бесплодия был у каждой третьей (32,5%) пациентки с ВЗОМТ, в том числе и у женщин с впервые диагностированным острым воспалительным заболеванием. Возможно, именно отсутствие беременности заставило женщину обратиться за медицинской помощью, и после проведенного обследования был диагностирован ВЗОМТ.

Следует отметить тот факт, что у каждой третьей (32,1%) пациентки с тубоовариальными образованиями было в анамнезе внутриматочное вмешательство.

Анализ клинических проявлений заболевания показал, что повышение температуры тела имело место у всех пациенток 1а и 1в групп. Однако, если при впервые диагностированном воспалении средняя температура тела составила $38,1 \pm 0,3^{\circ} \text{C}$ и сохранялась в течение $3,3 \pm 1,1$ дней, при наличии гнойно-деструктивных форм заболевания температура нередко была менее 38°

С и составила в среднем $37,7 \pm 0,4^{\circ}$ С длительностью $4,1 \pm 0,8$ дней, то только у каждой четвертой (23,3%) пациентки из группы с обострением хронического течения ВЗОМТ была жалоба на гипертермию, которая была субфебрильной и в среднем составила $37,3 \pm 0,5^{\circ}$ С в течение 2-3 дней ($2,2 \pm 1,2$ дня). Общий анализ крови в оценке остроты и тяжести воспалительного процесса также оказался недостаточно информативен. Даже в группе с осложненным течением ВЗОМТ лейкоцитоз в среднем составил $14,3 \pm 1,3 \times 10^9$, а самый низкий был у пациенток 1б группы ($11,2 \pm 1,0 \times 10^9$).

При исследовании цервикального секрета отмечалось значительное снижение нормальной лактобациллярной флоры, обилие условно-патогенной флоры. В настоящее время особенностью возбудителей воспалительных процессов является ассоциации микроорганизмов. Наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у одной пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1 между группами с обострением хронического течения ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ).

При анализе состава микрофлоры выявлена высокая частота определения *Staphylococcus spp.* во всех группах: в 37,5% при впервые возникшем процессе, 59% - при обострении хронического течения, а в группе с осложненным течением он выявлялся в 96,4% случаев. Полученные данные согласуются с мнением Кебурия Л.К. с соавторами (2020год) о значимой роли *Staphylococcus spp.* в инициации воспалительного процесса в настоящее время.

Таким образом, при остром воспалительном процессе в настоящее время лидируют стафилококк и кишечная палочка, а также достаточно высокая вирусная нагрузка. При обострении хронического процесса, возрастает роль стафилококка и сохраняется значимость кишечной палочки. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности вируса простого герпеса как 1, так и 2 типа, который был выявлен у 18,8% пациенток 1а группы, у каждой второй (50,7%) пациентки 1б группы и в 21,4%

при тубоовариальных образованиях. Подобная же закономерность наблюдалась по частоте встречаемости ВПЧ высокого онкориска: 31,25%, 63% и 32,1% соответственно. При развитии тубоовариальных образований отмечается выраженное преобладание кокковой флоры, представленной *Staphylococcus spp.* (96,4%), *Streptococcus mutans* (57,1%) и снижением значимости условно-патогенной флоры (*Escherichia coli* – 67,8%).

Наиболее сложным является верификация диагноза ВЗОМТ у пациенток с обострением хронического воспалительного заболевания, в тоже время это самая многочисленная группа больных. Изучение показателей эндогенной интоксикации у больных с различным клиническим течением ВЗОМТ подтвердило, что наименее значимые изменения в показателях крови, включая уровень С-реактивный белок, наблюдались в 1б группе.

Достоверные различия в показателях СРБ были выявлены между группами с впервые диагностированным ВЗОМТ и обострении хронического течения ВЗОМТ ($p=0.008560$), а также между группой с впервые диагностированным ВЗОМТ и осложненным течением ВЗОМТ ($p=0.000000$). В группе с обострением хронического течения ВЗОМТ концентрация ЦИК была в 1,6 раз меньше по отношению к группе с осложненным течением ВЗОМТ, при впервые диагностированном ВЗОМТ в 1,3 раза.

Исследования последних лет свидетельствуют, что эндотоксин является мультипотентным неспецифическим активатором, колебания, концентрации которого в общем кровотоке определяет уровень активности многих систем организма, в том числе и иммунной. Полученные в ходе проведенного исследования подтверждают четкую зависимость уровня эндотоксина от особенностей течения воспалительного процесса. В группе с осложненным течением ВЗОМТ была выявлена самая высокая концентрация ($4,0 \pm 1,4$ нг/мл) растворимого липополисахарида, которая в 5 раз превышала показатель при впервые возникшем острым воспалительным процессе, и в 3,3 раза при обострении хронического воспалительного процесса. Даже у пациенток

(14,3%), у которых тубоовариальные образования были диагностированы впервые, без указаний на длительное течение хронического воспалительного заболевания, показатели эндотоксина были в пределах от 1,3522 нг/мл до 4,3496 нг/мл. В ходе исследования корреляционной связи, между концентрацией растворенного ЛПС и уровнем температурной реакции, достоверно выявлено не было, но такая зависимость определялась при анализе микробиома влагалища и цервикального канала. При анализе микробиома, достоверно выявлено повышенная концентрация ЛПС у пациенток с ассоциациями (аэробно-анаэробных микроорганизмов $2,5 \pm 1,8$ нг/мл) по отношению изолированной аэробной микрофлоры ($1,3 \pm 0,7$) $p=0.000709$.

Распознает ЛПС клеточной стенки грамотрицательных бактерий в основном TLR4, первый Toll-подобный рецептор, идентифицированный у человека. Наиболее широким спектром специфичности из всех Toll-подобных рецепторов обладает TLR2, который связывается с липопroteинами грамположительных, грамотрицательных и микобактерий. Взаимодействие эндотоксина с toll-рецепторами приводит к активации врожденного иммунитета. С целью оценки особенностей иммунного ответа у пациенток обследованных групп было проведено изучение экспрессии TLR2 и TLR 4 в крови пациенток с ВЗОМТ с различной степенью тяжести.

Экспрессия sTLR2 у пациенток в группе с впервые диагностированным заболеванием составила $1,9 \pm 0,5$ нг/мл, что достоверно ($p=0.000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ ($1,1 \pm 0,5$ нг/мл), а также получены достоверные различия с показателями пациенток 1б группы $1,7 \pm 0,9$ нг/мл ($p=0.003501$). Таким образом, в группе с тубоовариальными образованиями выявлено снижение sTLR2 в 1,7 раза по сравнению с показателями пациенток 1а группы.

В ходе проведенного исследования выявлена также зависимость уровня TLR2 от особенностей микробиома. Так при наличии *E.coli* обнаружен достоверно более низкий уровень растворимого TLR2 по отношению к

пациенткам, у которых *E.coli* отсутствовала и составил $1,4 \pm 0,74$ нг/мл vs $1,81 \pm 0,95$ нг/мл ($p=0.020960$).

Изучение показателей sTLR4 выявили сходную закономерность. Повышенные значения sTLR4 были выявлены в группе с впервые диагностированным ВЗОМТ и составил $1,8 \pm 0,5$ нг/мл ($1,0-2,9$ нг/мл). Наименьшие значения концентрации TLR4 имеют место у женщин с осложненным течением ВЗОМТ ($0,9 \pm 0,4$ нг/мл). При этом прослеживалась достоверная разница по сравнению с острым впервые диагностированным процессом ($0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,8 \pm 0,5$ нг/мл, $p=0.000004$), и с обострением хронического течения ($0,9 \pm 0,4$ нг/мл vs $1,2 \pm 0,7$ нг/мл, $p=0.010749$).

Несмотря на сходный характер изменений со стороны sTLR2 и sTLR4 их роль в регуляции воспалительного процесса при ВЗОМТ не является идентичной.

Развитие острого воспалительного процесса сопровождается возрастанием экспрессии Toll-подобных рецепторов как ответ на внедрение патогенов, среди которых лидируют стафилококк и кишечная палочка, а также достаточно высока вирусная нагрузка. При обострении хронического процесса, возрастает роль стафилококка и сохраняется значимость кишечной палочки, увеличивается уровень эндотоксина в крови, но показатели иммунного ответа достоверно ниже в сравнении с впервые возникшим воспалительным заболеванием. При этом уровень sTLR2 был достоверно выше в сравнении с sTLR4 ($1,7 \pm 0,9$ нг/мл vs $1,24 \pm 0,7$ нг/мл, $p=0.0004$). Закономерности изменений экспрессии sTLR2 и sTLR4 в зависимости от особенностей течения заболевания отражены в коэффициенте соотношения sTLR2 к sTLR4, который составил в 1а группе 1,2; в 1б группе – 3,1; в 1в группе – 1,5. Таким образом, наибольший дисбаланс в ответной реакции показателей врожденного иммунитета наблюдался в группе с обострением хронического течения заболевания.

При развитии tuboовариальных образований выявлено резкое увеличение концентрации эндотоксина в крови, среди возбудителей

лидирующая роль кокковой флоры, но при этом самые низкие показатели врожденного иммунитета: TLR2 - $1,1 \pm 0,5$ нг/мл, TLR4 - $0,9 \pm 0,4$ нг/мл.

Таким образом, развитие хронического течения воспалительного процесса гениталий сопряжено с дисрегулированной активацией sTLR, что приводит к недостаточной ответной реакции специфического клеточного и гуморального иммунитета, неполной элиминации патогена и способствует развитию осложненного течения ВЗОМТ.

При статистической обработке вне зависимости от показателей маркеров воспаления, был рассчитан коэффициент соотношения с доверительным интервалом 95% для sTLR2 / sTLR4 с целью прогнозирования развития течения воспалительного процесса. В результате математического исследования, были получены следующие интервальные данные: при коэффициенте соотношения менее 2, требуются дополнительные методы обследования. При коэффициенте соотношения от 2 до 3 у пациентки имеется тенденция к развитию осложненного течения ВЗОМТ с высоким риском развития tuboовариальных образований. При коэффициенте выше 3 – развивается хроническое течение заболевания (ОШ=8,0; 95% ДИ 1,02;172,2). Чувствительность данных математических расчетов 0,94 [95% ДИ 0,72;1,0]. Специфичность 0,33 [95% ДИ 0,29-0,35]. То есть, если после подсчета коэффициента соотношения sTLR2 / sTLR4, он будет выше 3, то у пациентки, с вероятностью 95,0% и более, будет тенденция к хроническому течению воспалительного процесса.

Таким образом, результаты исследования показали значимость микробиома влагалища и цервикального канала в развитии воспалительной реакции и тяжести течения заболевания. Изучения микробиома при остром воспалительном процессе целесообразно с целью рационального подбора антимикробной терапии при неэффективности эмпирически назначенной. Однако, для прогнозирования течения воспалительного процесса это недостаточно информативно.

Определение уровня эндотоксина в крови пациентки, возможно, определить при поступлении в стационар, что позволит оценить степень риска развития гнойно-деструктивных форм и выработать оптимальную тактику ведения и длительность проводимой терапии. Определение уровня эндотоксина в крови пациентки более 2,9528 нг/мл является критерием тяжелого поражения органа и формирования тубоовариального образования.

Однако течение воспалительного процесса во многом определяется особенностями генетически детерминированного врожденного иммунитета.

Если sTLR2 диагностируется у пациентки в интервале до 2 нг/мл, то частота развития тубоовариального образования возрастает в 18 раз (ОШ =18,2; 95% ДИ 2,4; 101,6). Оценка экспрессии sTLR2 и sTLR4 с определением коэффициента их соотношения при поступлении пациентки позволит оценить индивидуальные риски с точностью до 95%.

Проведенная клиническая оценка эффективности разработанного комплекса прогностических признаков показала его эффективность, что позволило избежать формирования тубоовариальных образований и снизить число рецидивов в 2,8 раза.

Данный анализ применим в практическом здравоохранении, при наличии компьютерного обеспечения.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время в структуре ВЗОМТ лидируют сочетанные формы воспалительного процесса (50,8%), преобладает (64,4%) хроническое течение заболевания, каждая десятая пациентка с воспалением гениталий (13,2%) направляется в гинекологический стационар по поводу гнойно-деструктивных форм ВЗОМТ. У 14,3% женщин, прооперированных по поводу tuboовариальных образований воспалительного генеза, заболевание выявляется впервые.
2. Современной особенностью микробиоты половых путей женщины с ВЗОМТ является преобладание *Staphylococcus spp.* в цервикальном канале, который выявляется в 37,5% при впервые возникшем процессе, 59% - при обострении хронического течения, а в группе с осложненным течением в 96,4% случаев. Наличие от 3 до 6 микроорганизмов в цервикальном секрете у пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ ($\chi^2=21,6$, $p<0.001$; ОШ 9.2 95%ДИ 3,3;25,1).
3. Достоверным маркером в определении степени тяжести воспалительного процесса и прогнозирования его течения является концентрация растворимого липополисахарида, который при развитии острого воспалительного процесса составил $0,8\pm 0,5$ нг/мл, при хроническом течении возрастал до $1,25\pm 0,8$ нг/мл, при осложненных формах ВЗОМТ достигает $6,9612$ нг/мл ($4,0\pm 1,4$ нг/мл), что в 5 раз выше по сравнению с впервые возникшем острым воспалительным процессом ($p=0.037290$). У пациенток с аэробно-анаэробными ассоциациями выявлено повышенная концентрация ЛПС по отношению случаев с изолированной аэробной микрофлоры ($p=0.000709$).
4. Развитие воспалительных изменений в органах малого таза при хроническом течении сопровождается развитием дизрегуляторных расстройств первичного иммунного ответа. При впервые диагностированном заболевании экспрессия sTLR2 составила $1,9\pm 0,7$ нг/мл, что достоверно ($p=0.000047$) и значительно выше показателей в группе с осложненным течением ВЗОМТ - $1,2\pm 0,5$ нг/мл. При уровне sTLR2 в интервале до 2 нг /мл, частота развития tuboовариального образования возрастает в 18 раз (ОШ =18,2; 95% ДИ 2,4; 101,6).
5. Коэффициент соотношения sTLR2/ sTLR4 при остром эпизоде ВЗОМТ составил 1,2; при обострении хронического течения – 3,1; при

- тубоовариальных образованиях – 1,5. Коэффициент соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 является прогностическим критерием формирования тубоовариальных образований. Оценка экспрессии sTLR2 и sTLR4 с определением коэффициента их соотношения при поступлении пациентки позволит оценить индивидуальные риски с точностью до 95%.
6. Использование показателей эндотоксикоза в сочетании с экспрессией sTLR2 и sTLR4 у пациенток с ВЗОМТ позволяет прогнозировать течение воспалительного процесса, что предотвращает формирование гнойно-деструктивных форм заболевания и снижает частоту рецидивов в 2,8 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая современные особенности клинических проявлений воспалительных заболеваний органов малого таза в виде высокой встречаемости первично хронического течения, всем пациенткам репродуктивного возраста при верификации диагноза ВЗОМТ следует определять степень риска по развитию тяжелого течения заболевания с формированием гнойно-деструктивных форм.
2. Всем пациенткам с ВЗОМТ необходимо проводить анализ микробиотопа влагалища и цервикального канала. При выявлении от 3 до 6 микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* и *Escherichia coli* в цервикальном секрете у пациентки в 9,2 раза повышает риск развития осложненного течения ВЗОМТ. Пациенток с данными характеристиками микробиоценоза следует относить в группу высокого риска по развитию tuboовариальных образований.
3. При обострении хронического течения воспалительного процесса органов малого таза с целью оценки рисков развития деструктивных форм заболевания, необходимо определять концентрацию липополисахарида в крови. Экспрессия липополисахарида выше 2,9528 нг/мл указывает на высокий риск развития осложненного течения ВЗОМТ.
4. При выявлении уровня sTLR2 в крови пациентки с ВЗОМТ до 2 нг/мл и коэффициенте соотношения sTLR2/sTLR4 в интервале от 2 до 3 у пациентки имеется тенденция к развитию осложненного течения ВЗОМТ с высоким риском развития tuboовариальных образований.
5. Пациенткам высокой группы риска следует проводить антимикробную терапию с учетом антибиотикограммы и выявленной антибиотикочувствительности длительностью до 14 дней (парентеральное введение в течение 3-5 дней с последующим переходом на таблетированные формы), восстановление микробиоценоза влагалища

и последующей его коррекцией в течение 3 месяцев (флуомизин 7 дней + гинофлор Э 7 дней, следующие 2 месяца гинофлор Э 7 дней).

6. Пациентки репродуктивного возраста, относящиеся к высокой степени риска по формированию tuboовариальных образований должны наблюдаться в течение года после эпизода перенесенного ВЗОМТ с оценкой микробиоценоза влагалища и цервикального канала в динамике и УЗИ контролем состояния органов малого таза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание переработанное и дополненное / под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2019. - 1200 с.
2. Алексеева Т.А. Некоторые особенности ведения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки по материалам Областной клинической больницы г.Караганды / Т.А. Алексеева, Д.В. Зубков // Клиническая медицина. – 2015. - №1. - С. 59-62.
3. Аниховская И.А. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома / И.А. Аниховская, О.Н. Опарина, М.М. Яковлева, М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2006. - Том 32, № 2. - С.200.
4. Атанесян Э.Г. Роль вирусной инфекции у женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии / Г.А. Пенжоян, М. Д. Андреева, Р.В. Морозова, С.Н. Хачак // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - №2. – С. 104-106.
5. Афанасьева Г.А. Особенности коагуляционного потенциала крови в условиях развития системного воспалительного ответа при гнойных tuboовариальных образованиях / Г.А. Афанасьева, А.Н. Симонова // Вестник РАМН Актуальные вопросы патофизиологии. - 2014. №11-12. С. 5-10.
6. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза. Дис. . д-ра мед. наук. Москва, 2007. -396 с.
7. Балакшина Н.Г. Дифференциальная диагностика гнойных tuboовариальных воспалительных образований и рака яичника / Н.Г. Балакшина, Л.И. Кох // Research'nPracticalMedicineJournal. - 2017. - С.26.
8. Баранов И.И. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза /И.И. Баранов, И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис, А.А. Суханов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. - №4. – С. 65-71.
9. Баринов С.В. Условно-патогенная микрофлора у больных с бактериальным вагинозом / С.В. Баринов, В.А. Охлопков, Т.Ш. Бабаева, Л.Б. Синельникова, Т.В. Торлецкая//Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. - №1. - С.42-48.
10. Батурич В.А. Изучение микробиоты урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста при воспалительных заболеваниях органов малого таза в поликлинических условиях / В.А.Батурич, Р.О. Бошняк // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. - №13. – С. 415-416.

11. Бирючкова О.А. Диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова, Г.В. Коршунов, А.В. Подымкина // Современные исследования социальных проблем (электронный журнал). – 2014. - №9. – С. 49-61.
12. Бирючкова О.А. О роли определения Д-димера и ультра СРБ в маршрутизации женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. / Виноградова О.П., Коршунов Г.В. // Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика. - 2016. - С.15-19.
13. Бирючкова О.А. Дифференциальная диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза по маркерам гемостаза и воспаления / О.А. Бирючкова, Н.А. Стукалова // Современные концепции научных исследований. - 2015. - С.52-55.
14. Бирючкова О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова, А.Ф. Штах // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. - 2017. - № 1. - С. 58-66.
15. Богданова В.Д. Фенотипически субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномоделирующие стратегии / В.Д. Богданова, Б.Г. Андрюков, И.Н. Ляпун, М.П. Бынина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. - №1. - С.5-10.
16. Боженко В.К. Профиль экспрессии генов как фактор прогноза при пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы / В.К. Боженко, Н.В. Харченко, Г.М. Запиров, Е.А. Кудинова, И.Д. Троценко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2012. - С.44.
17. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции / В.М. Бондаренко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 3. — С. 3.
18. Бондаренко В.М. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). – 2012. - №3.
19. Бондаренко К.Р. Бактериальные липополисахариды в патогенезе гинекологических заболеваний и акушерских осложнений / К.Р. Бондаренко, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. - №4. - С.80-86.
20. Бондарь С.С. Роль супрессора цитокиновой сигнализации SOCS7 в регуляции фосфорилирования ингибитора ядерного фактора транскрипции NF-κB в мононуклеарных лейкоцитах и продукции

- цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии / С.С. Бондарь, И.В. Терехов, В.С. Никифоров, В.К. Парфенюк, Н.В. Бондарь // Медицинский Совет. – 2018. – №15. – С. 138-140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-138-140>
21. Буралкина Н.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы) / Н.А. Буралкина, А.С. Каткова, Е.Э. Арутюнова, В.Е. Жорова, З.К. Батырова, Г.А. Власова // Гинекология. – 2018. – Т.20, №3. – С.12-15.
 22. Бурова Н.А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Н.А. Бурова // Медицинский альманах. – 2016. – №5(45). – С.76-79.
 23. Виноградова О.П. Воспалительные заболевания органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.01 / Виноградова Ольга Павловна. – Волгоград, 2014. – 45 с.
 24. Ворошилина Е.С. Преобладание *Lactobacillus* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом, ассоциированно с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища / Е.С. Ворошилина, Е.Э. Плотко, Л.В. Хаютин, Н.А. Тищенко, Д.Л. Зорников // Вестник РГМУ. – 2017. – №2. – С. 47-51.
 25. Гаджиева Ф.Р. Роль вагинального микробиома и его нарушений в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пуэрперия / Ф.Р. Гаджиева // Биомедицина (Баку). – 2018. – №4. – С.3-6.
 26. Гайсина Ю.Р. Эндотоксинемия и влияние микробных липополисахаридов на систему гемостаза у женщин с бактериальным вагинозом / Ю.Р. Гайсина, Ю.А. Ахмадуллина, А.Ж. Гильманов, А.Р. Мавзютов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – С. 155-159.
 27. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание [Текст] / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
 28. Глухов Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №1. – С. 32-37.
 29. Гомболевская Н.А. Оценка экспрессии РНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская, О.В. Бурменская, Т.А. Демура, А.А. Марченко, Е.А. Коган, Д.Ю. Трофимов, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С.35-40.
 30. Гомболевская Н.А. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита / Н.А. Гомболевская, В.В.

- Муравьева, Л.А. Марченко, А.С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – Т.8, №1. – С. 40-45.
31. Горин В.С. Роли иммунной системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний пуэрперия / В.С. Горин, И.В. Матвеева, И.В. Дремова, Ж.Ю. Попова, О.Ф. Чернякина // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2012. – №1. – С. 5-10.
32. Грачев С.В. Участие Toll-подобного рецептора 4 в интернализации бактерий *Escherichiacoli* нейтрофилами крови человека в присутствии липополисахаридов / С.В. Грачев, И.Р. Прохоренко, С.В. Зубова // *Медицинская иммунология*. – 2012. – Т.14, №3. – С.219-222.
33. Григорян В.А. Отношение к репродуктивному здоровью: взгляд молодых / В.А. Григорян, М.С. Селихова // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2016. – №3. – С.17.
34. Гусак Ю.К. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения вихтерапии. Защита или нападение? (обзор литературы) / Ю.К. Гусак, С.В. Рищук, В.Н. Тарасов, В.Н. Гусак // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2019. С.22-40.
35. Гусев Е.Ю. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, М.А. Лазарева // *Медицинская иммунология*. – 2014. – Т.16, №2. – С. 173-182.
36. Гусев Е.Ю. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, Ю.А. Журавлева, В.А. Черешнев // *Медицинская иммунология*. – 2020. – № 22(1). – С. 7-48. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PAP-1893>.
37. Джайиоба О. Рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза / О. Джайиоба, Г. Лезенби, Д.Е. Сопер // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2013. – Т.9, №1. – С.61-70.
38. Джамалудинова А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А.Ф. Джамалудинова, М.М. Гонян // *Молодой ученый*. — 2017. — №14.2. — С. 10-13.
39. Дикке Г.Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей Мертвого моря / Г.Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 12. – С. 31-38.
40. Дикке Г.Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г.Б. Дикке, В.В. Остроменский // *Акушерство и гинекология*. – 2019. № 9. – С. 139-46.

41. Доброхотова Ю.Э. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы / Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, А.С. Дворников // Гинекология. – 2016. - № 3. – С. 4-8.
42. Дудниченко Т.А. Хронический эндометрит - проблема неудавшихся попыток эко: комплексное лечение и профилактика / Т.А. Дудниченко, Ж.Г. Пухавская, С.М. Кёр, П.М. Ахмедова, А.Р. Гильмулина, Б.А. Солтанахмедова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-1.; URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18611> (дата обращения: 17.07.2019).
43. Духин А.О. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: Контраверсии сегодняшнего дня / А.О. Духин, В.А. Любешкина, Е.В. Тараскина // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2015. - №5. - С.201-209.
44. Дюдюн А.Д. Актуальные проблемы урогенитального трихомониаза (клиническая лекция) / А.Д. Дюдюн, В.П. Федотов, С.А. Дюдюн // Дерматовенерология. Косметология. Сексология. – 2012. -№1-4. - С.129-162.
45. Зайнетдинова Л.Ф. Характеристика системного иммунитета у женщин с наружным эндометриозом и генитальной инфекцией / Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, А.В. Коряушкина // Российский иммунологический журнал. - 2015. – С. 312-314.
46. Зароченцева Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. - 2013. - №4. - С.65-69.
47. Иванова А.Ю. Особенности анамнеза и характера течения беременности у женщин Белгородской области с привычным невынашиванием / А.Ю. Иванова, С.П. Пахомов, О.П. Лебедева, Н.Ю. Старцева // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии. - 2011. - С. 186-187.
48. Игнатовский А.В. Хламидийная инфекция: вопросы качества медицинской помощи / А.В. Игнатовский // Урология. - 2011. - С.59.
49. Ишутина Т.М. Возможности высокопольной МРТ и ее место в алгоритме раннего распознавания эктопической беременности / Т.М. Ишутина, Н.Г. Павлова, В.М. Черемисин // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. - №4. - С.66-70.
50. Казаковцева С.Б. Использование порядков оказания медицинской помощи в гинекологической и хирургической практике / С.Б. Казаковцева, В.П. Чемяков // Психическое здоровье. – 2014. - №2. - С. 27-30.

51. Казаковцева С.Б. Оценка эффективности консервативных, пункционных и оперативных методов лечения тубоовариальных образований малого таза: автореф. дис./ С.Б. Казаковцева. - Москва, 2015.
52. Казаковцева С.Б. Дифференцированный подход к лечению больных с тубоовариальными образованиями придатков матки / С.Б. Казаковцева, И.Б. Манухин, Ю.В. Кулезнева // Хирург. - 2014. - №3. - С. 62-68.
53. Калабекова М.К. Современный взгляд на механизмы формирования экологенной иммунодепрессии / М.К. Калабекова, Р.Р. Тухватшин, А.Н. Нурмухамбетов, Н.Н. Рыспекова, А.Н. Токушева, В.В. Трубачев, Ж.Е. Альдекеева // Вестник казахского национального медицинского университета. - 2017. - С. 375-380.
54. Калинин С. Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия / С. Ю. Калинин, М. И. Жиленко, Д. А. Гусакова, А. В. Дымова // Гинекология. - 2014. - № 5. - С. 62-66.
55. Кан Н. Е. Клинические предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек / Н.Е. Кан, М.В. Санникова, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - №12 (3). - С. 12-8.
56. Канева Ф.М. Особенности состояния гемостаза у женщин с невынашиванием беременности / Ф.М. Канева, А.Л. Фролов, В.Г. Ахметова, Э.К. Хуснутдинова, А.Ж. Гильманов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №8.-С.37-41.
57. Караулов А.В. Инновационные биотехнологии иммунобиологических препаратов в поддержании состояния здоровья и качества жизни населения страны. / А.В. Караулов, Алёшкин В.А., Решетник В.В., Афанасьев С.С., Лютов А.Г., Алёшкин А.В., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А. // Иммунология. - 2015. - Т. 36, № 3.- С. 176-183.
58. Караулов А.А. Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала как неотъемлемая составляющая местного иммунитета / А.А. Караулов, М.С. Афанасьев, В.А. Алёшкин, Воропаева Е.А., С.С. Афанасьев // Иммунология. - 2011. - Том 32, № 1. - С. 11-15.
59. Караулов А.В. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, О.Ю. Борисова, А.В. Алешкин, Ю.Н. Урбан, А.Б. Борисова, А.Д. Воропаев // Инфекция и иммунитет. - 2018. - Т.8, № 3. - С. 251-262.
60. Каримов З.Д. Малоинвазивное лечение осложненных форм гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза / З.Д. Каримов, Д.М. Касымова, Р.А. Фозилбеков, Б.С. Абдикулов // Вестник экстренной медицины. - 2012. - №1. - С. 31-43.

61. Каримов З.Д. Тубоовариальные гнойные образования: современные аспекты диагностики и лечения / З.Д. Каримов, А.Р. Жумадилова // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2014. - №1. – С. 24-29.
62. Карпова Е.В. Биоценоз влагалища: современная коррекция нарушений / Е.В. Карпова, И.А. Литвиненко // Новая аптека: аптечный ассортимент. - 2011. - №2. - С.76.
63. Кебурия Л.К. Микробиота эндометрия и репродуктивный исход в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.К. Кебурия, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева, Е.А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2020. - №4. - С.166-171.
64. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира // М.:МИА. - 2012.472с.
65. Кира Е.Ф. Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции / Е.Ф. Кира, Е.А. Душкина, Н.С. Бадикова // Акушерство и гинекология. - 2013. - №3. - С.102.
66. Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурмилдипептидов (ГМДП) при нарушении репродуктивной функции / Н.В. Колесникова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - № 24(5). - С.120-128.
67. Колесникова Н.В. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами / Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе, Е.Ф. Филиппов, С.В. Ковалева, В.А. Крутова, А.П. Сторажук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. - №24(6). – С. 65-70.
68. Копьева О.В. Качество жизни и психоэмоциональное состояние больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных методах лечения / О.В. Копьева, Ф.К. Тетелютина // Практическая медицина. – 2015. – Т.2 (87). – С. 145-149.
69. Кордубайрова Н.И. Отдаленные последствия после перенесенного острого воспалительного процесса придатков матки / Н.И. Кордубайлова, Е.В. Уткин // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2005. – № 12 – с. 274-277.
70. Костин И.Н. Микробиом человека: наш второй геном / И.Н. Костин, Л.Ю. Куванкина, Х.Ю. Симоновская // StatusPraesens. — 2013. — № 5. — С. 9–15.
71. Кравченко Е.Н. Особенности течения беременности и исход родов при экстремально низкой массе тела плода / Е.Н. Кравченко, С.С. Сеницына, А.В. Мишутина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т. 12, № 5. - С. 44-48.
72. Краснопольский В.И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика / В.И.

- Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 5. – с. 76-81.
73. Кузнецова И.В. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / И.В. Кузнецова, Т.Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. - Т.18, №5. - С.4-9.
74. Кузнецова И.В. Современная внутриматочная контрацепция / И.В. Кузнецова // Гинекология. - 2012. - № 4. - С. 62-67.
75. Лебедева О.П. Роль системы врожденного иммунитета, генетических факторов и антиоксидантных ферментов в патогенезе послеродового эндометрита / О.П. Лебедева, Н.И. Самборская, В.Ю. Башмаков, С.П. Пахомов, В.Н. Попов, М.И. Чурносков, П.В. Калущкий, О.Н. Ивашова, П.Г. Довгий, П.А. Карпов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2011.
76. Лебедева О.П. Экспрессия толлподобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор) / О.П. Лебедева, Р. Кирко // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2018. - Т. 4, №3. - С. 3-17.
77. Лисицына О.И. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ / О.И. Лисицына, Е.Г. Хилькевич // Медицинский совет. – 2018. - №13. - С.136-140.
78. Лиходед В.Г. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза / В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко, А.Л. Гинцбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2010. -№6.-С.80-83.
79. Лызикова Ю.А. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК / Ю.А. Лызикова, О.В. Осипкина, А.А. Зятков, Н.Н. Рубаник // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. - С.24-30.
80. Макаренко Т.А. Морфологические особенности в очаге воспаления при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки / Т.А. Макаренко, С.С. Даташвили, М.Я. Домрачева, И.О. Ульянова // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2012. - №5. – С. 397-402.
81. Макарова В.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В.И. Макарова, А.И. Макаров // Экология человека. – 2008. - №5. - С. 31-35.
82. Макухина Т.Б. Внематочная беременность: анализ изменений структуры факторов риска, диагностических и лечебных алгоритмов как инструмент снижения репродуктивных потерь / Т.Б. Макухина, В.В. Макухина // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – Т. 7, №2. - С.51-58.

83. Манухин И.Б. Микробиота влагалища. Диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений / И.Б. Манухин, С.В. Фириченко, С.О. Смирнова, Ю.Д. Вученович // Учебное пособие для врачей, клинических ординаторов, аспирантов интернов. М.: Главпринт; 2015: 61-2.
84. Масыгутова Л.Ф. Психологический взгляд на причины идиопатического бесплодия / Л.Ф. Масыгутова // Вестник науки и образования. - 2018. - Ч.1. - С.113-117.
85. Матосова Е.В. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций / Е.В. Матосова, Б.Г. Андрюков // Гематология и трансфузиология. - 2017. - № 4. - С.223-229.
86. Медведев Б.И. Этиология хронического воспалительного процесса половых органов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б.И. Медведев, Л.Ф. Зайнетдинова // Вестник ЮУрГУ. - 2010. - №7. - С. 44-46.
87. Меджидова М.К. Роль синдрома системного воспалительного ответа в развитии преждевременных родов / М.К. Меджидова, В.Л. Тютюнников, Н.Е. Кан, Т.А. Курчакова, Д.Н. Кокоева // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22, № 2. - С. 116–120.
88. Межирова Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. - 2011. - №1-2 (32-33). - С.34-40.
89. Мирошниченко Ю.А. Роль факторов врожденного иммунитета слизистой оболочки репродуктивного тракта / Ю.А. Мирошниченко, А.В. Шестопалов, Л.П. Смольянинова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2013. - №1. - С.11-17.
90. Михайлин Е.С. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий, И.В. Берлев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2015. - №2. - С.63-72.
91. Момот А.П. Экономическая оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и перемежающей пневматической компрессии у женщин в цикле с экстракорпорального оплодотворения / А.П. Момот, И.В. Молчанова, Н.А. Семенова, О.П. Томилина, В.А. Елыкомов, О.Г. Борисова О. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2013. - Т. 6, №3. - С.27-30.

92. Новахова Ж.Д. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / Ж.Д. Новахова, П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, А.А. Чурганова // Трудный пациент. - 2014. - №12. - С. 36-39.
93. Новикова В.А. Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингоофоритом / В.А. Новикова, Ф.Р. Аутлева, А.А. Сороченко, Д.И. Файзуллина, Е.В. Нургалиева // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - №25(6). - С.119-126.
94. Нурадилова Д.М. Возможности коррекции показателей иммунологической реактивности у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Д.М. Нурадилова, С.Б. Калимолдаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - №4. - С.456-459.
95. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / Д.М. Нурадилова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2015. - №4. - С. 21-24.
96. Нургалиева Е.В. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий / Е.В. Нургалиева, А.О. Духин, А.Е. Гуцин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2016. - №2. - С.197-201.
97. Пестрикова Т.Ю. Характеристика нозологических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, госпитализированных в гинекологические стационары / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - №1. - С.64.
98. Пестрикова Т.Ю. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, А.В. Котельникова, Т.П. Князева // РМЖ. Мать и дитя. - 2018. - №2(1). - С. 48-53.
99. Плужникова Т.А. Определение рН как метод предвидения преждевременных родов инфекционного генеза у женщин с невынашиванием беременности / Т.А. Плужникова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - № 64 (1). - С. 29-33.
100. Подольский В.В. Хронические воспалительные заболевания половых органов - основная угроза репродуктивному здоровью / В.В. Подольский, В.Л. Дронова // Doctor. - 2001 - №5. - С. 18-20.
101. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

102. Прилепская В. Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н. Прилепская, Т.Н. Бебнева // Русский медицинский журнал. - 2013. - № 1. - С. 31-38.
103. Прилепская В. Н. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // М.: ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2010. 80 с.
104. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных / В.Н. Прилепская, С.В. Сехин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - №4. - С.101-106.
105. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / В.Н. Прилепская, В.В. Яглов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
106. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных / В.Н. Прилепская, С.В. Сехин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - № 4. - С. 101-106.
107. Прилепская В.Н. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Прилепская, А.К. Мирзабалаева, Е.Ф. Кира Е.Ф. и др. Клинические рекомендации.М., 2013
108. Прилепская В.Н. Мифы и реалии воспалительных заболеваний органов малого таза / В.Н. Прилепская // Гинекология. - 2015. - С.101.
109. Прилепская В.Н. Рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза: причины, следствия и последствия /В.Н. Прилепская // Акушерство и гинекология. Эффективная фармакотерапия. – 2015. - №3. - С.52-54.
110. Прокопец В. И. Женское бесплодие воспалительного генеза / В. И. Прокопец, Д. А. Стрижак // Молодой ученый. — 2016. — № 22.1 (126.1). — С. 31-34.
111. Прокопец В.И. Воспалительные процессы гениталий как причина стерильности женщин / В.И. Прокопец, Д.А. Стрижак, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 1-2. – С. 254-257.
112. Путинцева Е.Л. Малолетнее материнство России: состояние и проблемы / Е.Л. Путинцева // Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены. - 2011.
113. Путинцева О.Г., Веревкина Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: учебное пособие / О.Г. Путинцева, Е.В. Веревкина. Благовещенск, 2017. - 202 с.

114. Радзинский В. Е. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова // Казанский медицинский журнал. – 2017. - Т. 98, №1. - С. 27-34.
115. Радзинский В.Е. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов / В.Е. Радзинский, Р.С. Козлова, А.О. Духин // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2013. - С. 16.
116. Радзинский В.Е. Гинекология: Учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс - М.:ГЭОТАР-Медиа, - 2014. - 1000с.
117. Рищук С.В. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи / С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, В.Е. Мирский, Т.А. Душенкова//Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016.
118. Рыбалка А.Н. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А.Н. Рыбалка А.Н., А.Н. Сулима, Е.К. Яковчук // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. – 2016. - № 4-5(49). – С. 14-23.
119. Рыбальченко О.В. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондпренко // Вестник СПбГУ. - 2013. - №11(1). - С.179.
120. Рюмин Д.В. Особенности иммунного статуса у больных смешанными урогенитальными инфекциями и возможности его коррекции / Д.В. Рюмин, Е.М. Савельева // Практическая медицина. – 2013. - №1-4(73). - С.42-45.
121. Савичева А.М. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры, особенности диагностики и терапии / А.М. Савичева, Н.И. Тапильская, Е.В. Шипицины, Н.А. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2017. - №5. – С.24-31.
122. Савченко Т.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения / Т.Н. Савченко, А.З. Хашукоева, Ю.И. Ильина // Лечащий врач. - 2014. - №12. - С.8.
123. Свидзинский А. Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии / А. Свидзинский // StatusPraesens. - 2014. - №1(18). С.23.
124. Свитич О.А. Исследование изменения уровней экспрессии генов TLRs в эпителиальных клетках цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза/ О.А. Свитич, Л.И. Краснопрошина, Л.В. Ганковская, Л.В. Шибина, И.А. Зайцева // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 269-274.

125. Серов В.И. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.И. Серов, Л.В. Дубницкая, В.Л. Тютюнник // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 19. - С. 46-50.
126. Серов В.Н. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве / В.Н. Серов, А.Д. Макацария - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
127. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Электронный ресурс под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих -4ое изд., перераб. И доп.-М: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
128. Серов, В.Н. Гинекология: Руководство для врачей / В.Н. Серов, Е.Ф. Кира, И.А. Аполихина и др.; под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литтерра, 2008. – 840 с.
129. Серов, В.Н. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов / В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров // Метод пособие. – М., 2002. – 24с.
130. Сингур О.А. К вопросу оптимизации лечения хронических уретритов, вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем / О.А. Сингур, А.Д. Юцковский, Л.Г. Сингур // Российский медицинский журнал. – 2012. - №3. - С.29-32.
131. Синчихин С.П. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза / С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, Л.В. Степанян // ConsiliumMedicum. - 2015. - №17(6). - С.8.
132. Синчихин С.П. Современные аспекты бактериального вагиноза / С.П. Синчихин, О.Г. Черникина, О.Б. Маниев // Акушерство и гинекология. - 2013. - №8. - С. 19-24.
133. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - 3-е изд. / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. - Москва. - 2002. - С. 402-405.
134. Соколов Д.И. Децидуальные макрофаги: роль в иммунологическом диалоге матери и плода / Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Иммунология. – 2014. - №2. - С.113-117.
135. Соловьева А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта / А.М. Соловьева // ConsiliumMedicum. - 2017. - №19(6). - С.43-52.
136. Стрижаков А.Н. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Ж.А. Каграманова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 4, № 2. - С. 34-37.
137. Суховой Ю.Г. Функциональное состояние иммунной системы при воспалительных заболеваниях. //Автореф. ... дисс. докт. мед. наук, - Новосибирск, 2003.-55с.

138. Таболова В. К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 10. — С. 17-22.
139. Тапильская Н.И. Хронический эндометрит - субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. — 2014. - №1. — С. 104-109.
140. Тетелютина Ф.К. Торфяноиловые грязи в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / Ф.К. Тетелютина, О.В. Копьева // Медицинский альманах. — 2014. - №5(35). - С.94-97.
141. Тихомиров А.Л. Рациональная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза / А.Л. Тихомиров // Гинекология. — 2014. — Т.16, №1. — С. 115-118.
142. Тихомиров А.Л. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев // Медицинский Совет. — 2017. - №2. — С. 66-68.
143. Тониян К.А. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения острых гнойных воспалительных заболеваний придатков матки / К.А. Тониян, Д.Г. Арютина, А.А. Белоусова // Мать и дитя в Кузбассе. — 2018. - №4(75). - С.37-43.
144. Тотчиев Г.Ф. Эффективность ургентной помощи при эктопической беременности / Г.Ф. Тотчиев, А.Э. Ахмедова, С.Р.Д. Коннон, С.Д. Семятов, З.М. Сохова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов (РУДН). - 2016. — С. 54-62.
145. Уткин Е.В. Клинический протокол. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Е.В. Уткин, Н.В. Артымук, В.И. Черняева, Е.М. Зеленина, И.В. Ходарева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2016. - №3 (32). — С. 144-150.
146. Уткин Е.В. Нерешённые и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ / Е.В. Уткин // StatusPraesens. - 2014. - №6(17). — С. 33.
147. Ушкалова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / Е.А. Ушкалова // Гинекология. - № 3 - Т. 13. - 2011. - С. 44-49.
148. Федорова Т.А. Можно ли помочь пациенткам старшей возрастной группы с реализацией репродуктивной функции в программах ЭКО и ПЭ

- в рамках государственной поддержки? / Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова // Медицинский совет. – 2018. - №7. - С.116-124.
149. Фролов А.К. Иммунные показатели периферической крови больных с хронической патологией в процессе гирудотерапии / А.К. Фролов, Р.А. Литвиненко // Фундаментальные исследования. – 2013. - №10. - С589-593.
150. Хамошина М.Б. Проблемы здорового влагалища: чем врач может помочь природе? / М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский, А.Е. Гуцин // Доктор.Ру. - 2014. - №96. - С.40.
151. Хамошина М.Б. Ювенильная гинекология: проблемы и перспектива XXI века / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, М.И. Вахабова, С.Д. Медведкина, О.А. Гончарова // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – С. 30-34.
152. Хрянин А.А. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерства: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями / А.А. Хрянин, О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Лечащий врач. - 2012. - №3. - С.30.
153. Хрянин А.А. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов /А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Антибиотики и химиотерапия. - 2019. - №64 (7-8). - С. 37-45.
154. Цыпурдеева Н.Д. Особенности микробиотопа эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом / Н.Д. Цыпурдеева, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева, И.Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. – С. 27-28.
155. Чеботарёв В.В. Выбор оптимальных препаратов в эмпирическом лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В.В. Чеботарёв, О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева, Н.В. Чеботарева // Практическая медицина. – 2011. - №2(49). - С.77-79.
156. Чеботарь И.В. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий / И.В. Чеботарь, А.Н. Маянский, Е.Д. Кончакова, А.В. Лазарева, В.П. Чистякова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - №1(14). - С.31.
157. Чертовский М.Н. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии / М.Н. Чертовский, С.И. Кулинич // ActaBiomedicaScientifica Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - №2(90). - Ч.- 2. - С.83-86.
158. Шульженко А.Е. Рецидивирующие смешанные инфекции уrogenитального тракта у женщин: стратегия коррекция мукозального иммунитета / А.Е. Шульженко, Р.В. Щубелко, И.Н. Зуйкова // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №6. - С.87-93.
159. Шульженко А.Е. Противовирусный иммунитет репродуктивного тракта: от изучения системы до коррекции работы / А.Е. Шульженко, Р.В.

- Щубелко, И.Н. Зуйкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - №12. – С.14-19.
160. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии / А.В. Шуршалина// Гинекология. – 2011. – Т.13, № 5. - С. 23-26.
161. Энукидзе Г.Г. Антиэндоксинное направление в лечении хронического воспаления и женского бесплодия / Г.Г. Энукидзе, И.А. Аниховская, А.А. Марачев, М.Ю. Яковлев — М.: Московские учебники, 2007. — 80 с.
162. Юлдашева Р.Ж. ИППП-как одна из причин бесплодия / Р.Ж. Юлдашева, Б.С. Мухажанова, Д.Д. Султанова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. - №1. - С.143-147.
163. Юрасов И.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные аспекты тактики / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2013. - №1. - С.130.
164. Юрасов И.В. Дифференцированный подход к терапии больных с хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2013. - №6. - С.107-111.
165. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин.: Автореф. дис. ... докт. мед.наук. Волгоград, 2014. 45 с.
166. Юрасов И.В. Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // Гинекология. – 2019. – Т. 21, №1. – С.60-63.
167. Яковлев М.Ю. Кишечный липополисахарид: системная эндотоксинемия - эндотоксиновая агрессия -*sig*-синдром и полиорганный недостаток, как звенья одной цепи / М.Ю. Яковлев // Бюллетень ВНИЦ РАМН. - 2005. - №1. - С.15-18.
168. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека. // Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. - М., 1993.- 55с.
169. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. -2003.- Т. 29, №4. – С.98-109.
170. Abdelmaksoud, A.A. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria / A.A. Abdelmaksoud, V.N. Koparde, N.U. Sheth// Microbiology. - 2016. - № 162(3). - P.466.
171. Abdollah, J. The Toll-like Receptor 2 (TLR2)-related Immunopathological Responses in the Multiple Sclerosis and Experimental

- Autoimmune Encephalomyelitis / J. Abdollah, M. Nemati, H. Khorramdelazad, A. Mirshafiey // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2019. - №18(3). – P. 230-250.
172. Amberger, A. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and Hsp60 in human arterial and venous endothelial cells in response to cytokines and oxidized low-density lipoproteins / Amberger, A., Maczek C., Jurgens G., Michaelis D. [et al.] // *Cell. Stress. Chaperones.* - 1997.- V.2(2).- P.94.
173. Andrews WW, Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women / WW Andrews, JC Hauth, SP Cliver, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. - №195(6). – P. 1611-1616. doi: 10.1016/j.ajog.2006.04.010
174. AU-Benoit R., Pure endotoxin does not pass across the intestinal epithelium in vitro. / R. AU-Benoit, S. Rowe, P. Boyle, M. Garret, S. Alber, J. Wiener, M.I. Rowe // *Shock.* -1998. - V.10.- P.43-48.(75)
175. Blaser M.J. The microbiome revolution / M.J. Blaser // *Clin. Invest.* – 2014. - №10(124). - P.4162.
176. Braun D.P. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis / D.P. Braun, H. Gebel, R. House, N. Rana, N.P. Dmowski // *FertilSteril.* - 1996 Jun;65(6). P. 1125-9.
177. Brotman R.M. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection / R.M. Brotman, M.D. Shardell, P. Gajer et.al. // *J.Infect.Dis.* - 2014. - №210(11). - P.1723.
178. Calleja-Agius, J. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure/ J. Calleja-Agius, E. Jauniaux, A.R. Pizzey, S. Muttukrishna // *Human reproduction.* – 2012. - № 27 (2). – P. 349-357.
179. Candia E. Increased production of soluble TLR2 by lamina propria mononuclear cells from ulcerative colitis patients / E. Candia, D. Jimenez, P. Langjahr, L.E. Nunez, de la Fuente M, N. Farfan et al. // *Immunobiology.* – 2012. - №217(6). – P. 634–42. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.10.023> PMID: 22101184.
180. Canton J. Scavenger receptors in homeostasis and immunity / J. Canton D., Neculai, S. Grinstein // *Nature Reviews Immunology.* – 2013. - № 13 (9). – P. 621-634.
181. CDC. Grand Rounds: Chlamydia prevention: challenges and strategies for reducing disease burden and sequelae // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* – 2011. – № 60 (12). – P. 370.
182. CDC. Pelvic Inflammatory Disease (PID) Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2015.

183. Chappell C. A. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess / C. A. Chappell, H. C. Wiesenfeld // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 55, N 4. – P. 893-903.
184. Donders G.G. Aerobic vaginitis: no longer a stranger / G.G. Donders, G. Bellen, S. Grinceviciene // *Res Microbiol.* - 2017. - №168(9-10). P.845-858.
185. Einkenke, R. Microorganisms in the healthy upper reproductive tract: from denial to beneficial assignments for reproductive biology / R. Einkenkel, M. Zygmunt, D.O. Muzzio // *Reprod. Biol.* – 2019. - №19(2). – P. 113-8.
186. Esposito P. Toll-like Receptor 4: A New Player in Subclinical Inflammation and Malnutrition in Hemodialysis Patients. / P. Esposito, E. La Porta, M. A. Grignano // 2019. VOLUME 28, ISSUE 4, P.259-264.
187. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease.
http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf
188. Faber B.M. 3rd. Macrophage secretory products and sperm zona pellucida binding / B.M. Faber, N. Chegini, M.C. Mahony, C.C. Coddington // *Obstet Gynecol.*- 2001.- №4.-P.-668-673.
189. Florent C. Novel carboxylate-based glycolipids: TLR4 antagonism, MD-2 binding and self-assembly properties / Florent C., Fabio A. Facchini , L.Zafaroni , J.M. Billod , H.Coelho, A. Holgado, H. Braun, R.Beyaert, R. Jerala , J. J.Barbero, S. M.Santamaria & Francesco Peri.// - 2019. №9. – P. 919 | <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37421-w.1-13>.
190. Franasiak J.M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies / J.M. Franasiak, R.T. Scott // *Fertility and Sterility.* - 2015. - №6 (104). - P.1364.
191. Franceschi C. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases / C. Franceschi, J. Campisi. // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences.* - 2014. – P. 4-9.
192. Giakoumelou S. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri et al. // *HumReprodUpdate.* 2016. - №22(1). – P. 116-133. <https://doi.org/10.1093/hu-14-mupd/dmv041>.
193. Hainer B.L. Vaginitis / B.L. Hainer, M.V. Gibson // *Am.Farm.Physician.* - 2011. - №83(7). - P.807.
194. Hillier S.L. Endometrial Gardnerella Vaginalis and AtopobiumVaginea Are Associated with Histologic Endometritis Among Women with Clinically Diagnosed Pelvic Inflammatory Disease (PID) / S.L. Hillier, L.K. Rabe, L. Meyn et al. // *SexTransmInfect.* – 2013. – P. 89(Suppl 1):A36-A36. doi: 10.1136/sextrans-2013-051184.0112.
195. Hossain J. Front Immunol A different response to cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infection in UK people with multiple

- sclerosis (PwMS) compared to controls./ J. Hossain E. Morandi R.Tanasescu N. Frakich M.Caldano D.Onion . Faraj C.Erridge B. Gran. // *J Infect.* – 2018. - №14(9). – P.457.
196. Jaiyeoba, O. A. practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease/ O. Jaiyeoba, D.E. Soper// *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.*-2011. -№2011. -P.1.
 197. Kalagiri R.R., Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome / R.R. Kalagiri, T. Carder, S. Choudhury et al. // *Am J Perinatol.* – 2016. - №33(14). – P. 1337-1356. doi: 10.1055/s-0036-1582397.
 198. Kitaya K. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // *Fertil. Steril.* – 2018. - №110(3). – P. 344-50.
 199. Kusters J.G. A multiplex real-time PCR assay for routine diagnosis of bacterial vaginosis / J.G. Kusters, E.A. Reuland, S. Bouter et. Al. // *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* - 2015. - №34(9). - P.1779.
 200. Lange M. Elevation of interleukin-6 levels in cervical secretions as a predictor of preterm delivery / M. Lange, F.K. Chen, J. Wessel, U. Buscher, J.W. Dudenhausen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2003. - №82. – P.326-9.
 201. Leysens, A. Pelvic inflammatory disease / A. Leysens, F.M. Vanhoenacker, C. Libeer // *JBR-BTR.* - 2011. - № 94(3). - P. 128-129.
 202. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease / D.H. Martin // *The American Journal of the Medical Sciences.* - 2012. - №1(343). - P.2.
 203. Menard J.P. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies / J.P. Menard // *Int J Womens Health.* – 2011. - №3. – P. 295-305.
 204. Mendz G.L. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth 17 in pregnant women / G.L. Mendz, N.O. Kaakoush, J.A. Quinlivan // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2013. - №3. – P.58. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>.
 205. Mitchell C.M. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / Mitchell CM, Ha ick A, Nkwopara E, et al. // *Am J ObstetGynecol.* – 2015. №212(5). – P. 611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043
 206. Morgan R.J. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Epithelial Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer / R.J. Morgan, D.K. Armstrong, R.D. Alvarez, J.N. Bakkum-Games, K. Behbakht, L-M Chen et al. // FortWashington (PA): NationalComprehensiveCancerNetwork. - 2015.

207. Mueller M.D. Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometritis / M.D. Mueller, L. Mazzucchelli, C. Buri et al. // *Fertil Steril.*-2003.-Vol.79.-Suppl.1.-P.815-820.
208. Patel S.V. Association between pelvic inflammatory disease and abortions / S.V. Patel, R.K. Baxi, P.V. Kotecha et al. // *Indian J Sex Transm Dis.* - 2010. - №31(2) - P. 127-128.
209. Perez-Munoz, M.E. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M.E. Perez-Munoz, M.C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter // *Microbiome.* – 2017. - №5(1). – P. 48.
210. Petricevic L. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery / L. Petricevic, K.J. Domig, F.J. Nierscher et al. // *SciRep.* – 2014. – №4. – P. 5136. <https://doi.org/10.1038/srep05136>.
211. Pines A. Microbiotica in women / A. Pines // *Climacteric.* -2015. - №18(5). - P.666.
212. Popp M.A.K. The Discreet Charm of leadership / M.A.K. Popp // *StatusPraesens.* - 2014. - Vol. 19. - No. 6. - P. 27—31.
213. Raby A.C. Soluble TLR2 reduces inflammation without compromising bacterial clearance by disrupting TLR2 triggering / AC Raby, E Le Bouder, C Colmont, J Davies , P. Richards , B. Coles et al. // *J Immunol.* – 2009. - №183(1). – P. 506–17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802909> PMID: 19542461.
214. Ravel J. Vaginal micro-biome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo, G.M. Schneider, S.S. S.L. Koenig, McCulle et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2011. – P. 108 (suppl. 1): 46804687.
215. Romero R. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. In: Kurjak A, Chervenak F, editors./ R Romero, LF Goncalves, T. Chaiworapongsa / *Textbook of Perinatal Medicine.* 2nd ed. JaypeeBrothersMedicalPublishers. - 2015. – P. 1173–86.
216. Romero R. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R Romero, SS Hassan, P Gajer et al.// *Microbiome.* – 2014. - №2(1). – P. 10. doi: 10.1186/20492618-2-10.
217. Ross J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J Ross, P Judlin, J Jensen et al. // *Int J STD AIDS.* – 2014. - № 25 (1). – P. 1-7.
218. Ross J.D.C. Pelvic inflammatory disease / J.D.C Ross. // *Bacterial infections.* Elsevier. - 2014. - №42. - P. 6.
219. Ross, J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, S. Guaschino, M. Cusini, J. Jensen. // *International journal of STD & AIDS.* – 2018. – № 29 (2). – P. 108-114.

220. Schindlbeck C. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intraoperative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures / C. Schindlbeck, D. Dziura, I. Mylonas // *Arch Gynecol Obstet.* - 2014. - № 289(6).-p. 1263-1269.
221. Sharma H. Microbiota and pelvic inflammatory disease / H. Sharma, R. Tal, N.A. Clark et al. // *Semin. Re-prod. Med.* - 2014. - Vol. 32. Iss. 1. P. 43—49.
222. Sobel J.D. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications / J.D. Sobel, C. Subramanian, B. Foxman // *Curr. Infect. Dis. Rep.* - 2013. - № 15(2). - P.104.
223. Sweet R. L. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management / R. L. Sweet // *Current Infectious Disease Reports.* – 2012. – № 14. – P. 194.
224. Tehrani M. Decreased levels of soluble Toll-like Receptor 2 in patients with asthma / M. Tehrani, A.R. Varasteh, M.R. Khakzad, M. Mirsadraee, M. Sankian // *Rep BiochemMol Biol.* – 2012. - № 1(1). – P. 30–6. PMID: 26989706; PubMed Central PMCID: PMC4757078
225. Ten O. J. The discriminative capacity of soluble Toll-like receptor (sTLR)2 and sTLR4 in inflammatory diseases / O. J. Ten, M. Kox, FL van de Veerdonk, KM Mothapo, A Slavcovic, TL Jansen, et al. // *BMC Immunol.* – 2014. - №15. – P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0055-y> PMID: 25406630; PubMed Central PMCID: PMC4240815.
226. Tojo R. Intestinal microbiota in health and disease: Role of bifidobacteria in gut homeostatis / R. Tojo, A.Suarez, M.G. Clemente et al. // *World Journal of Gastroenterology.* - 2014. - №41(20). E15163
227. Trent M. Status of adolescent pelvic inflammatory disease management in the United States / M. Trent // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* - 2013. - Vol. 25, № 5. -P. 350-356.
228. Verstraelen H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment / H. Verstraelen, A. Swidsinski // *Curr. Opin. Infect Dis.* - 2013. - №26 (1). - P.86.
229. Vestraelen H. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Vestraelen, F. Vilchez-Vargas // *PeerJ.* - 2016. - Vol.4.e 1602. doi:10.7717/peerj.1602.
230. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. – 2016.
231. Witkin S.S. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy / SS Witkin, IM Linhares, AM Bongiovanni, C Herway, et al. // *BJOG.* 2011;118(2):145-53. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02773.x.
232. YavariKia P. Maternal Serum and Cervicovaginal IL-6 in Patients with Symptoms of Preterm Labor / P. YavariKia ,B. Baradaran, M. Shahnazi, M. A.

- Jafarabadi , V.Khaze, S.P. Shahrak // Iran.J.Immunol. – 2016. - VOL.13, №3. – P.229-236.
233. Zheng M. Role of TLR4 Receptor Complex in the Regulation of the Innate Immune Response by Fibronectin / M. Zheng, A. Ambesi, P. J. McKeown-Longo. // January. - 2020. doi:10.3390/cells9010216 C.1-13.