

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Овсебян Нона Робертвна

МАГНИТО-ИК-СВЕТО-ЛАЗЕРНАЯ И ОЗОНОТЕРАПИЯ В
ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО
ВЫКИДЫША

14.01.01- Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Озолия Людмила Анатольевна

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1 Роль и место современных технологий в профилактике осложнений после репродуктивных потерь (обзор литературы)	10
1.1 Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, тактики ведения и профилактики осложнений после самопроизвольного выкидыша	10
1.2 Роль и место магнито-ИК-свето-лазерного воздействия в лечении и профилактике осложнений после спонтанного выкидыша	17
1.3 Применение озона в терапии и профилактике осложнений после самопроизвольного выкидыша	24
Глава 2 Материал и методы исследования	29
2.1 Материал исследования	29
2.2 Методы исследования	30
2.3 Методы лечения	34
2.4 Статистическая обработка материала исследований	39
Глава 3 Общая клиническая характеристика обследованных и пролеченных больных	40
Глава 4 Результаты обследования и лечения пациенток после перенесенного самопроизвольного выкидыша	50
Глава 5 Реабилитация репродуктивной функции пациенток после перенесенного самопроизвольного выкидыша	71
Заключение	82
Выводы	90
Практические рекомендации	91
Список сокращений	93
Список литературы	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема невынашивания беременности продолжает сохранять свою актуальность в современном акушерстве [2, 9, 28, 83]. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что невынашивание беременности является одной из важных составляющих репродуктивных потерь. Так, от 15 до 25% всех официально зарегистрированных беременностей самопроизвольно прерываются, при этом 5-20% приходится на долю привычного невынашивания беременности, а 80% них прерываются до 12 недель [1, 4, 5, 26].

В последние годы отмечен увеличение частоты самопроизвольных выкидышей. Любое наблюдение спонтанного выкидыша может быть исходным проявлением тяжелых нарушений репродуктивной функции, которые в дальнейшем могут найти отражение в повторных выкидышах, внематочных беременностях, вторичном бесплодии, в развитии воспалительных заболеваний матки и ее придатков, в перинатальной заболеваемости и смертности [2,4,38,44,87,102].

Вопросы профилактики осложнений после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре являются одной из наиболее важных задач сохранения репродуктивной функции [3, 8,9,20,27]. Предложен широкий арсенал лекарственных средств, среди которых главное место занимают антибактериальные и противовоспалительные препараты. Однако, снижение иммунной реактивности организма, развивающиеся аллергические реакции на фоне применения антибактериальных или сочетания нескольких лекарственных средств разнонаправленного действия, свидетельствуют о целесообразности ограничения, в некоторых случаях и полного отказа от фармакотерапии, за счет применения современных технологий в профилактике и лечении [3, 9, 13, 20, 121].

В механизме комбинированного действия постоянного магнитного поля, непрерывного светодиодного и импульсного лазерного излучений ИК-диапазона длин волн большую роль играют фотохимические процессы, ионизация тканей,

ультразвуковые колебания, воздействие магнитных полей и электрических токов, изменение проницаемости клеточных мембран и др. По научным данным, сочетанное применение упомянутых физических факторов оказывает противовоспалительное, сосудорасширяющее, обезболивающее, иммуностимулирующее действие, улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, снижает сенсibilизацию [24, 34, 36, 58].

Широко магнитно-ИК-свето-лазерная терапия применяется для стимуляции и репаративных процессов, в лечении воспалительных процессов различной этиологии, локализации, распространенности и степени тяжести, от местных поверхностно ограниченных до распространенных генерализованных процессов. В гинекологии, прежде всего, данный метод лечения применяется при воспалительных заболеваниях половых органов, для активации деятельности эндокринной системы, в качестве адаптогенного фактора и др. [8, 9, 12].

В последние годы в связи значительного роста частоты смешанной инфекции на фоне пониженной иммунной системы, повысился интерес к применению озона в лечении воспалительных заболеваний. Спектр терапевтического действия озона разнообразен, в основе чего лежит коррекция соотношений активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, а также, стимуляция энергетического и пластического обмена за счет оптимизации утилизации кислорода [33,35].

Установлено, что, озон в терапевтических концентрациях оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактерицидное, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее действие [35,50,59]. Широкий спектр терапевтического действия предполагает возможность применения озонотерапии у женщин с самопроизвольным выкидышем в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем, разработка адекватных и эффективных профилактических мероприятий при самопроизвольном прерывании беременности, особенно в зависимости от риска развития возможных осложнений, является весьма актуальной и не полностью решенной проблемой.

Степень разработанности темы исследования. Поиск эффективных методов профилактики и лечения осложнений после спонтанного прерывания беременности ведется многими исследователями (Айрапетов Д.Ю. и соавт., 2013; Кузьмина Т.Е. и соавт., 2015). Большинство работ посвящено лечению уже развившихся при этом осложнений. В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований установлены высокая эффективность и широкий спектр действия физических факторов: магнито-ИК-свето-лазерной терапии и медицинского озона при многих патологических состояниях, в том числе при гинекологических заболеваниях.

Цель исследования:

повысить эффективность профилактики воспалительных осложнений и улучшить репродуктивные исходы после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности путем применения магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин, у которых самопроизвольно прервалась первая беременность в I триместре.
2. Определить влияние магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона на клинико-лабораторные и функциональные показатели женщин после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре.
3. Оценить эффективность магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии в профилактике воспалительных осложнений у женщин после самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре.
4. Изучить отдаленные результаты по восстановлению менструальной и репродуктивной функции после проведенной реабилитационной терапии у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в первом триместре.

Научная новизна исследования. На достаточном клиническом материале изучено влияние магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии на состояние микробиоценоза влагалища, свертывающей системы крови, уровня иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) в сыворотке крови, антител к фосфолипидам, а

также – на состояние эндометрия (на основании УЗИ) для профилактики воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности и доказана их безопасность и клиническая эффективность. В проведенной работе оценена эффективность применения магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона в профилактике воспалительных осложнений после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре в комбинации с антибактериальной терапией и доказана их безопасность и эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенных исследований разработан алгоритм диагностики, лечения и реабилитационных мероприятий для профилактики возможных осложнений воспалительного характера и восстановления репродуктивной функции у женщин после первого самопроизвольного выкидыша беременности в I триместре.

В результате проведенного исследования разработаны наиболее рациональные схемы комплексной терапии для профилактики воспалительных осложнений после самопроизвольного прерывания первой беременности в первом триместре. Определены показания и противопоказания к проведению магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии. Внедрение разработанного метода лечения дает возможность:

- уменьшить медикаментозную нагрузку на организм пациентки
- уменьшить сроки госпитализации или избегать стационарного лечения
- профилактировать осложнения воспалительного характера после самопроизвольного прерывания беременности,
- восстановить репродуктивную функцию.

Методология и методы исследования. Проведено перспективное исследование с участием женщин репродуктивного возраста после самопроизвольного выкидыша в первом триместре. Все пациентки с участием случайной выборки были разделены на две группы: пациенткам первой группы проводилась антибактериальная терапия и физиотерапия, пациенткам

второй проводилась только антибактериальная терапия. При выполнении работы использованы как общие, так и специальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. При обследовании пациенток с самопроизвольным выкидышем в состав микробиологических исследований целесообразно включать тест-системы «Фемофлор» и «Инбиофлор», которые дают возможность выявить наличие патогенной микрофлоры, а также дать количественную оценку состоянию и составу микрофлоры мочеполовой системы.

2. У пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности в первом триместре имеют место изменения в иммунологическом статусе (повышение уровня иммуноглобулинов острой фазы воспаления) и в гемостазиограмме (гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза).

3. Применение магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности позволяет снизить риск воспалительных осложнений, снизить медикаментозную нагрузку, способствует восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, которые в исследование, в том числе, с применением современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверным при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, соответственно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации. Диссертационная работа апробирована на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Доброхотова Ю. Э.) ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей ЦКБ гражданской авиации,

ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева и ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы (протокол №14 от «21» июня 2018г).

Личный вклад автора. Автором лично проведена работа по клиническому и инструментальному обследованию тематических пациенток, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику. Работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Разработанный метод профилактики воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша у первобеременных в I триместре с применением магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и озонотерапии внедрён в практическую деятельность ФБУ «ЦКБ гражданской авиации», гинекологического отделения ГБУЗ ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцова (главный врач – д.м.н., профессор Митичкин А.Е.), медицинской компании «ИНВИТРО» г. Москвы, а также используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 106 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических

рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 121 источника, из них 65-на русском и 56-на иностранных языках. Иллюстративный материал представлен 17 таблицами и 16 рисунками.

Глава 1

РОЛЬ И МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ (Обзор литературы)

1.1 Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, тактики ведения и профилактики осложнений после самопроизвольного прерывания беременности

В последнее время репродуктивные потери объединяют в так называемый синдром потери плода, включающий следующие состояния: один или более самопроизвольных выкидышей или неразвивающихся беременностей в сроке 10 недель и более; мертворождение; неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, преэклампсии или плацентарной недостаточности; три самопроизвольных выкидыша или более на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, гормональные и генетические причины невынашивания [2,4,16]. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion), то есть гибель эмбриона или плода на раннем сроке и длительной задержкой его в полости матки – неразвивающаяся беременность [3,4,28].

Этиология невынашивания чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. В настоящее время ведущими причинами невынашивания беременности признаны генетические, эндокринные, иммунологические (аутоиммунные, аллоиммунные), инфекционные, тромбофилические факторы и причины вследствие патологии матки (пороки развития, ИЦН, внутриматочные синехии). Вместе с тем, установить истинную причину этого осложнения беременности удастся не всегда [2, 5, 26, 31, 101,120,55].

Следует отметить, что потерям беременности на разных сроках способствуют различные этиологические факторы: на сроках гестации 5-6 недель преобладают генетические и иммунологические факторы; в 7-9 недель наибольшее значение имеют гормональные нарушения; в 10-16 недель основными

этиологическими факторами являются аутоиммунные нарушения (АФС) и тромбофилии; при сроках беременности более 16 недель основные причины репродуктивных потерь – инфекции, ИЦН, тромбофилии [21,26, 63,101].

В настоящее время, одной из главных причин невынашивания беременности на ранних сроках принято считать генетический фактор, под которым чаще всего подразумевают хромосомные аномалии эмбриона или плода, которые появляются в результате слияния двух родительских клеток с точечными мутациями в хромосомном наборе [2,4,75].

Ранние потери беременности многие авторы расценивают как своеобразный инструмент естественного отбора, направленный на устранение хромосомных аномалий [75]. Так, в первые 5-8 недель беременности аномальный кариотип имеют 60-70% абортусов, в 12-17 недель – 20-27%, 17-28 недель – только 2-8%. Цитогенетическое обследование после выкидыша при первой беременности проводится не во всех случаях, его необходимость определяется, исходя из анамнеза каждой женщины, учитывая тот факт, что в качестве спонтанных мутаций это может больше не повториться. При проведении цитогенетического исследования самопроизвольных выкидышей выявляют различные варианты количественных хромосомных aberrаций. У 45-55% ранних абортусов встречаются аутомосомные трисомии, у 20-30% – X-моносомии, у 15-20% – триплоидии и у 5% – тетраплоидии [62, 75]. Сбалансированные транслокации могут передаваться из поколения в поколение фенотипически нормальными носителями генов, при этом, способствуя возникновению спонтанных абортусов, бесплодия или рождения детей с аномалиями развития. В популяции частота супружеских пар, в которых один из партнеров является носителем сбалансированной транслокации, составляет 0,2%. У супружеских пар с невынашиванием беременности, структурные аномалии хромосом встречаются в 10 раз чаще, чем в общей популяции – до 2-10% [2,4,62].

На долю эндокринных нарушений в структуре причин невынашивания беременности приходится от 30% до 78% [6, 147, 155]. Наиболее значимы из них недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), дисфункция щитовидной железы,

гиперандрогения (ГА), сахарный диабет [5, 45, 81]. Развитие НЛФ предполагает снижение продукции эстрадиола, что ведет к уменьшению продукции прогестерона. Таким образом, возникает состояние гипопрогестеронемии, которое обуславливает незавершенную гравидарную трансформацию эндометрия. Но решающее значение имеет не абсолютное содержание половых гормонов и морфологическая структура эндометрия, а количество функционально полноценных рецепторов половых гормонов в ткани эндометрия. НФЛ может быть обусловлена гиперпролактинемией, дефицитом массы тела или, наоборот, ожирением, эндометритом, синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, хроническим сальпингоофоритом, гипотиреозом. По данным ряда исследований, 21-32% случаев невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией (ГА) различного генеза, из которых надпочечникового происхождения имеется у 30%, яичникового генеза – у 12% и смешанного генеза – у 58% женщин с неразвивающейся беременностью [5, 45, 78]. Полагают, что задержка погибшего эмбриона в полости матки связана с тормозящим влиянием тестостерона на сократительную деятельность матки, при этом продолжается продукция трофобластом прогестерона, что препятствует отторжению плодного яйца и наступлению выкидыша. Гиперандрогения, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, сахарный диабет способствуют недостаточной подготовке эндометрия к имплантации и неполноценной имплантации плодного яйца, что требует проведения специфической гормональной коррекции [5,8,26,27,78,45].

Очевидно, проведение обследования после первого выкидыша может дать возможность избежать аналогичной ситуации при повторной беременности. Одной из причин репродуктивных потерь являются нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение яйцеклетки, имплантацию и плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности. Согласно данным литературы, доля необъяснимых случаев повторных потерь беременности, связанных с иммунологическими нарушениями, составляет около 80%. В основе

иммунологических нарушений, ведущих к отторжению эмбриона/плода, лежат аутоиммунные и аллоиммунные механизмы [8, 21,28,40].

Одним из вариантов аутоиммунных нарушений является антифосфолипидный синдром (АФС). По данным литературы, частота АФС при невынашивании беременности составляет 27-35% [40, 31]. Обследование после первого выкидыша, направленное на выявление АФС и, соответственно, лечение, может предотвратить привычное невынашивание. В основе АФС лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидам мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток нервной системы. Причиной прерывания беременности при АФС является избыточное тромбообразование в маточно-плацентарном русле кровообращения вследствие повреждающего действия антифосфолипидных антител на все звенья системы гемостаза. У женщин с АФС плацентарная коагулопатия обуславливает потерю плода в основном после 10 недель гестации [28, 31,40,71]. Таким образом, при аутоиммунных состояниях мишенью для агрессии иммунной системы становятся собственные клетки материнского организма. В данной ситуации плод страдает вторично в результате повреждения сосудов развивающейся плаценты. Микротромбозы в сосудах формирующейся плаценты нарушают ее функцию, что ведет к плацентарной дисфункции и в ряде случаев заканчивается гибелью эмбриона/плода [21,71]. При аллоиммунных нарушениях иммунный ответ матери направлен против антигенов плода, полученных от отца и представляют собой потенциально чужеродных для организма матери. В настоящее время к аллоиммунным процессам, которые могут привести к отторжению эмбриона плода, относят: совместимость антигенов HLA у супругов (3 идентичных антигена и более), низкое содержание блокирующих факторов в сыворотке матери и повышенная концентрация естественных киллеров в эндометрии и периферической крови матери, как вне, так и при беременности [31,21,26]. При совместимости супругов по системе HLA в организме женщины снижается выработка антител, играющих роль блокирующего фактора, что приводит к неэффективному «камуфляжу» плаценты, отсутствию роста и деления плацентарных клеток и к их гибели. Поскольку,

аллоиммунные нарушения при беременности встречаются относительно редко, в этой связи, обследование в этом направлении осуществляют после исключения других, более часто встречающихся причин.

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилий, которые, подобно АФС, сопровождаются тромбозом сосудов хориона и плаценты, что приводит к потере беременности на любом ее этапе. По мнению многих авторов, аномалии свертывающей системы крови, приводящие к генетически обусловленным тромбозам, могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов [21,26,118]. К наиболее значимым формам наследственной тромбофилии высокого риска относятся дефициты естественных антикоагулянтов (протеина С и протеина S, антитромбина III), мутация фактора V (лейденская мутация), мутация протромбина. Кроме того, в литературе описаны дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов, гипергомоцистеинемия и некоторые другие полиморфизмы генов, также способствующие тромбозу сосудов и невынашиванию беременности [21, 78,118].

Среди этиологических факторов невынашивания беременности большую группу составляют острые и хронические инфекционные заболевания матери, в том числе, инфекционно-воспалительные заболевания органов репродукции. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают одно из ведущих мест, частота их не имеет тенденции к снижению. Последнее десятилетие характеризовалось не только сменой возбудителей генитальной инфекции, но и изменением клинической картины воспалительных процессов - первично латентное течение без клинических проявлений. Спектр микроорганизмов, ассоциированных с высоким риском репродуктивных потерь, достаточно широк [30,33,44,61,87].

Однако, даже при отсутствии прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, возможно развитие морфофункциональных

нарушений репродуктивной системы, вследствие персистенции микроорганизмов в эндометрии с дальнейшим формированием хронического эндометрита, приводящие к нарушению развития плодного яйца. Бессимптомная персистенция микроорганизмов выявлена в ткани эндометрия у 68% женщин с инфекционным генезом невынашивания, у 20% – с неразвивающейся беременностью в анамнезе. У женщин с невынашиванием беременности диагноз хронического эндометрита гистологически был верифицирован в 61-73% случаев [4,12,38,62].

Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма для полного элиминирования инфекционных агентов наряду с ограничением его распространения с помощью Т-лимфоцитов и макрофагов. В результате чего развивается персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в хронический очаг воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, которые синтезируют различные цитокины. Предполагают, что в результате иммунопатологических процессов происходит нарушение экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, нарушается развитие локальной иммуносупрессии, и не создаются условия для полноценной имплантации плодного яйца и последующего развития беременности [16, 52, 63, 87,101,120].

Бактериально-вирусная колонизация эндометрия является, как правило, следствием неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма полностью элиминировать инфекционный агент наряду с ограничением его распространения за счет Т-лимфоцитов и макрофагов. В результате возникает персистенция микроорганизмов, характеризующаяся привлечением в очаг хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих различные цитокины. Предполагают, что в результате иммунопатологических процессов происходит нарушение экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, нарушается развитие локальной иммуносупрессии, и не создаются условия для полноценной

имплантации плодного яйца и последующего развития беременности [52,63,101,120].

По данным литературы [4,27,87], у 52% пациенток с неразвивающейся беременностью, согласно результатам исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в урогенитальном тракте обнаружена смешанная вирусно-бактериальная флора, в 20% случаев – моноинфекция, а в остальных случаях была выявлена микст-инфекция. При анэмбрионии выявлено сочетание вируса с мико- и уреоплазмами (42%), гонококками (33%), хламидиями (24%), трихомонадам – 7%. Хламидийная инфекция определялась у 51-57% пациенток с невынашиванием беременности. [27,87].

Некоторые исследователи [2, 4,102,114] ведущим этиологическим фактором хронического эндометрита у пациенток с прерыванием по типу неразвивающейся беременности считают персистенцию вирусов (ВПГ, ЦМВ и др.) Персистенция в эндометрии патогенных микробов и вирусов приводит к выраженной активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов, что является препятствием для создания в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для создания защитного барьера и предотвращения выкидыша [27, 87,114]. Важно отметить, что инфекция, вызывающая воспалительный процесс в эндометрии может явиться как первичной причиной выкидыша, так и способна присоединиться в виде условно-патогенных микроорганизмов, проникших из влагалища в эндометрий после удаления измененного остатков плодного яйца из матки, и также явится причиной возникновения эндометрита после выкидыша. В связи с этим, профилактика воспалительных осложнений после выкидыша уместна всегда, независимо от причин, вызвавших потерю беременности.

1.2 Роль и место магнитно-ИК-свето-лазерного воздействия в лечении и профилактике осложнений после самопроизвольного выкидыша

За последние годы разработаны и внедрены в медицинскую практику несколько новых методов физиотерапии в гинекологии для комплексного лечения воспалительных заболеваний женских половых органов.

Большие возможности открывает внедрение в практику клиницистов магнитно-ИК-свето-лазерного излучения, обладающего физическими свойствами (монохроматичностью, большой плотностью энергии, когерентностью, поляризованностью) и различными эффектами воздействия на биологические объекты, в связи с чем улучшается микроциркуляция, нормализуется функция сосудисто-тканевых барьеров, активизируются метаболические процессы [35, 36,68]. Клиницистов привлекает довольно широкий спектр биологического действия, отсутствие осложнений, быстро достигаемый стойкий терапевтический эффект, ограниченное число противопоказаний к их применению, простота выполнения методик.

После изобретения магнитно-ИК-свето-лазеров и возможностью их применения в различных областях техники и техники, перед современной медициной возникли очень важные и новые в практическом отношении задачи: разностороннее изучение воздействия лучей лазера на различные человеческие клетки, ткани и органы в норме и при патологии; изучение новых возможностей применения лучей лазера в терапевтических целях; разработка оптимальных профилактических и лечебных мероприятий при появлении возможного вредного воздействия лучей лазера на человеческий организм [3, 9, 36].

Самые первые сообщения об использовании лазеров в медицине относятся к 1963 г. [35], в это время отмечены большие возможности эффективного применения лазерного излучения в лечении различных заболеваний. Изучение биостимулирующих воздействий низкоэнергетического лазерного излучения открыло новые перспективы применения лазерных лучей во многих областях медицины. Как оказалось, для получения выраженной ответной реакции

биологических клеток, достаточно только применения малой энергии излучения, не превышающей единиц или единиц милливатта [36,46,68].

Главный и основной механизм биологического воздействия низкоэнергетического лазерного излучения заключается в процессах, которые происходят на молекулярном и клеточном уровнях. Характер данных процессов все еще остается мало изученным отечественными и зарубежными исследователями. При этом, установлено, что основу сложного механизма составляют - различные биоэнергетические реакции как в отдельных тканях и органах, также и во всем организме в целом, мембранные процессы активации метаболизма в клеточных и тканевых структурах [8, 35].

Изучение данных многокомпонентных процессов физиологами, биохимиками, биологами, экспериментаторами и клиницистами на основании результатов совместных исследований привело к новой разработке более эффективных методик лазерного и магнито-лазерного лечения воспалительных заболеваний [35,36].

Лазерный луч, при воздействии на биологические объекты имеет свои характерные особенности и работает по основным законам биофизики и биохимии [16, 49]. Здесь важным факторами являются: особенности васкуляризации, характер структуры живых тканей, рельеф и цвет поверхности. При добавлении к вышесказанному - учет физических параметров лазерного излучения: длительность и характер импульса, длину волны, частоту повторения и направление лазерного луча по отношению к органам или тканям можно представить всю сложность механизма воздействия лазерных лучей на живой организм [46, 68].

Клинические и экспериментальные исследования показали, что под воздействием лазерных излучений лазеров происходит усиление интенсивности обменных процессов, нормализация проницаемости сосудисто-тканевых барьеров, усиление транскапиллярного кровообращения и улучшение тканевого дыхания, структурно-функциональное обновление биомембран [35,46].

Наряду с описанными процессами наблюдается снижение гиперкоагуляционного потенциала, нормализация тромбообразующей и фибринолитической активности, увеличение диаметра венул, артериол, лимфатических сосудов, что в результате проявляется противовоспалительным и десенсибилизирующим эффектами. В основе механизмов биологических эффектов лазера акцепторами-посредниками служат медьсодержащие окислительно-восстановительные ферменты: цитохромный комплекс, каталаза, перекисные радикалы, которые в свою очередь участвуют в функциональной активности митохондрий, связанных с энергообеспечением клеток [34, 68].

Главным объектом воздействия для световой энергии, проникающей в организм являются тканевые структуры, составляющие органы (эпителий, мышечная ткань и другие) с довольно сложными межтканевыми отношениями – место непосредственного развития патологического процесса; нервные структуры, вовлекаемые в рефлекторный ответ при воздействии на зоны акупунктуры; система микроциркуляции, ответственная за трофику тканевых структур; иммунная система и кровь при ее внутрисосудистом облучении. В каждом конкретном случае начинают срабатывать свои особенные патогенетические механизмы для реализации терапевтического воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на человеческий организм [34,68].

НИЛИ оказывает стимулирующее многофакторное влияние на метаболические процессы не только в зоне облучения, но также в отдельных органах, что проявляется в активации пластических и энергетических процессов, стимуляции кроветворной системы, активации антиоксидантной системы, повышении общезащитных приспособительных реакций организма, повышении биоэлектрической активности коры головного мозга, выраженной активации неспецифических факторов защиты, показателей гуморального и клеточного иммунитета [27, 34].

В последние годы, новые установки на основе полупроводниковых лазеров находят широкое применение в научных исследованиях и медицинской практике.

Их появление, безусловно, можно считать некой революцией в лазерной медицине, поскольку данные лазеры гораздо экономичнее газовых, параметры которых регулируются без дополнительного использования насадок и приспособлений, небольшие по весу и габаритам. Диапазон длины волны (от 0,8 до 1,3 мкм) дает возможность доставлять энергию тканям и органам на глубину 6–8 см, а в постоянном магнитном поле (магнито-лазерная терапия) глубина проникновения может достигнуть до 8-10 см.

Наиболее удобные способы чрескожной лазерной и магнито-лазерной терапии в ближнем инфракрасном диапазоне получили широкое распространение в комплексной терапии при заболеваниях воспалительной этиологии, заболеваний сердца, печени и послеоперационных осложнений. Высокий КПД полупроводниковых лазеров близок к теоретическому расчету. Например, КПД полупроводниковых лазеров на арсениде галлия находится в диапазоне от 30 до 100%, между тем, как гелий-неоновых – от 1 до 2%, а лазер на углекислом газе – от 10 до 30%. При этом нужно учесть, что излучение гелий-неонового лазера проникает всего на глубину 1-2 см [35,36,68].

За последние несколько лет появилось много работ о высокой эффективности одновременного применения постоянного магнитного поля и низкоэнергетического лазерного излучения в эксперименте и клинике. Работами отечественных ученых [34, 35] доказано, что биостимулирующее действие магнитного поля и лазерного излучения намного активнее выражено при одновременном воздействии на биологический объект, нежели при раздельном применении указанных физических факторов.

На основании теории «эффекта Холла» [54], магнитное поле способствует разделению свободных заряженных частиц, которые образуются под воздействием лазерного излучения, что в свою очередь усиливает процессы метаболизма в тканях. Воздействуя на заряженные частицы, находящиеся в потоке микроциркуляторного русла, постоянное магнитное поле меняет их траекторию движения, способствуя при этом более активным контактам с клетками эндотелия. С увеличением количества свободных ионов в капиллярах

возрастает их парциальное давление, которое может привести к увеличению перехода жидкости из межклеточных пространств внутрь капилляров, что приводит к уменьшению отека в тканях, и как следствие – уменьшению болевого синдрома. Под воздействием магнитно-лазерного излучения в тканях активируются система антиоксидантной защиты организма и окислительно-восстановительные реакции, также отмечается увеличение АТФ, [7, 21, 50].

В течение последних 15-20 лет НИЛИ широко применяется в гинекологической практике с целью лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и гнойно-септических осложнений [11, 13, 43].

Большинство авторов (Москвин С.В. и соавт.,2011), применявших низкоинтенсивные лазеры при ВЗОМТ, отмечают увеличение количества функционирующих сосудов и их расширение, благоприятное влияние излучения на трофику облучаемых тканей, ускорение кровотока в капиллярах, транспорта и утилизации кислорода в тканях, усиление биосинтезирующих и энергообразующих процессов, улучшение условий циркуляции лимфы активизацию мезенхимальных реакций, стимуляцию фагоцитарной активности макрофагов, ускорение образования соединительно-тканых волокон, возрастание функциональной активности фибробластов и эпителиальных клеток, усиление созревания коллагена, и в результате – стимуляцию процессов заживления «универсального» характера.

Авторы (Кузьмина Т.Е. и соавт.,2015; Williams Н. и соавт., 2016) указывают, что применение НИЛИ обеспечивает качественный уровень терапии воспалительных заболеваний в гинекологии. Применение лазерного излучения при ВЗОМТ способствует достаточно быстрому купированию воспалительного процесса, нормализуя гуморальный и клеточный иммунитет, тем самым, сокращая сроки пребывания пациентов в стационаре, препятствуя развития генерализованной инфекции [43, 52, 77, 94].

Во многих научных работах отечественных и зарубежных авторов представлены отдельные положительные эффекты использования НИЛИ при комплексном лечении ВЗОМТ (Малиновский Е. Л. и соавт., 2010). Вместе с тем,

сведения и выводы о преимуществах физиотерапевтических методов носят описательный характер, без учета дозы излучения на основе оптических характеристик тканей.

В последнее десятилетие, в практической медицине появились новые установки на основе полупроводниковых лазеров с фоторегистратором, который позволяет кроме проведения лечения, определять, в том числе, оптические характеристики тканей организма. Учитывая высокую чувствительность лазерных устройств к различным изменениям состояния исследуемых биологических объектов, повлияло на идею об использовании лазерных устройств не только с лечебной целью, но также для диагностики. По причине отсутствия фундаментальных исследований оптических характеристик тканей и органов как в нормальном состоянии, так и при патологии, в частности, при воспалительных заболеваниях, подтолкнуло к необходимости более глубокого изучения данных вопросов. Диагностические устройства, которые используют оптическое излучение лазеров в качестве информационного источника, разработаны в последние 3-5 лет [12, 48]. Установлено, что без проведения учета информации, полученной за счет лазерного излучения при диагностике и лечении, его использование может привести к абсолютно противоположным эффектам терапии: не только к стимуляции репаративного процесса, но и его угнетению или даже полному отсутствию эффекта от терапии. Изучение оптических параметров (коэффициент поглощения, отражения, пропускания), как изначальных, так и изменяющихся в динамике течения воспалительного процесса дает возможность прогнозировать исход заболевания и тем самым, контролировать эффективность терапии [12, 81, 90]. Оценку воздействия лазерного излучения в реальном масштабе при терапии конкретного пациента с применением НИЛИ следует проводить на основе исследований реальных оптических характеристик (фотометрия) облучаемого биологического объекта. Только таким способом можно соблюдать общеизвестный принцип медицины: лечить больного, а не болезнь. При не соблюдении данного принципа результаты

лечения, скорее всего, будут несопоставимы, и соответственно, само воздействие будет недостаточно эффективным [17, 32, 49, 94].

Среди физических методов коррекции одним из перспективным является использование бегущего импульсного магнитного поля (БИМП). Известно сосудорасширяющее, противовоспалительное, иммуномодулирующее, седативное и нейротропное действие БИМП:

- благодаря сосудорасширяющему эффекту, БИМП позволяет улучшить микроциркуляцию и кровоток в органах малого таза;

- БИМП обладает наибольшим числом биотропных параметров, что позволяет организовать резонансное и динамичное воздействие на ткани организма, что позволяет быстрее сформировать ответную реакцию организма и обеспечить высокую биологическую активность воздействия поля;

- магнитотерапия – это наиболее физиологичный вид лечения, так как, начиная с фазы внутриутробного развития, человек постоянно находится в магнитном поле Земли, претерпевающим изменения и колебания, адаптируясь к ним;

- магнитотерапия имеет минимальное число противопоказаний и, в отличие от других видов физиотерапии, не противопоказана при наличии новообразований.

Данные литературы по магнитотерапии последних лет [62,63] позволяют заключить, что терапевтический эффект действия магнитных полей обусловлен сосудорасширяющим, гемонормализующим, спазмолитическим, нейротрофическим, иммуностимулирующим, седативным, противовоспалительным, противоотечным, вегето-и липокорректирующим действием.

Таким образом, можно предположить, что общесистемная магнитотерапия, включенная в состав реабилитирующих мероприятий, способна улучшить клиническое течение послеоперационного периода (после инструментального удаления остатков плодного яйца) и снизить вероятность воспалительных осложнений.

Противопоказаниями к применению магнитотерапии и ИК-лазерного излучения являются:

- беременность (при воздействии на область плода)
- острые и лихорадочные состояния
- индивидуальная непереносимость

Учитывая выше изложенное, мы решили провести исследование, насколько эффективно применение магнито-ИК-свето-лазерной терапии в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности.

1.3. Применение озона в терапии и профилактике осложнений после самопроизвольного выкидыша

В настоящее время почти во всех областях медицины активно ведется поиск новых, в том числе немедикаментозных методов и способов лечения, включение которых в состав традиционной терапии позволило бы повысить эффективность лечения, улучшить прогноз заболевания, при этом, одновременно уменьшая продолжительность госпитализации и медикаментозную нагрузку на организм человека [23, 42, 98]. Одним из таких методов является озонотерапия.

Озон – это аллотропная форма кислорода, состоящая из трех его атомов. При комнатной температуре озон – это бесцветный газ с характерным запахом. Смесь озона с кислородом в соотношении примерно 5% озона и 95% кислорода нашла широкое применение в медицине и, благодаря своим свойствам, получила название медицинский озон. Эту смесь получают из медицинского кислорода путем его разложения в электронном разряде. Образовавшийся при этом атомарный кислород (O) реагирует с молекулой (O₂), образуя озон (O₃) [26, 30, 47].

В настоящее время в России и других странах по рекомендации Европейского общества озонотерапии используется два основных пути введения медицинского озона: парентеральный (внутривенный, внутриаартериальный, внутримышечный, внутрисуставный, подкожный) и локальный (интраназальный, интравагинальный, накожный, колоректальный) [30, 98].

Выделяют два основных механизма действия озона: прямое – в виде химиотерапевтической дезинфицирующей активности и системное, проявляющееся в виде активации целого каскада биохимических реакций. Наиболее полно на сегодняшний день изучены реакции озона с ненасыщенными жирными кислотами и их эфирами, содержащимися в плазматических мембранах, а именно 13-дипольное присоединение его к двойной – C=C – связи с образованием активных функциональных групп озонидов [30, 42]. За счет плотной упаковки липидов и белков в биомембранах, именно они являются основной мишенью действия озона на клетку. В научных исследованиях показано, что даже очень низкие дозы озона вызывают быструю интенсификацию ферментов, катализирующих процессы окисления углеводов, липидов и белков, позже подобные свойства озона были подтверждены и другими исследователями [23, 29, 47, 82].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [9, 23, 83] отмечена способность медицинского озона инактивировать микробные агенты – вирусы, бактерии, грибы. Вне зависимости от способа введения, озон вызывает локальные повреждения плазматической мембраны, приводящие к гибели бактериальной клетки или утрате способности ее к размножению. При этом молекулы озона могут взаимодействовать не только с компонентами поверхностной мембраны, но также, изменяя ее проницаемость, привести к разрушению внутриклеточных органелл. Вместе с тем, образующиеся при разложении озона в водной среде свободные радикалы кислорода, также оказывают свое губительное действие на микроорганизмы. Кроме этого, под воздействием медицинского озона одновременно происходит повышение чувствительности микроорганизмов

к антибиотикам, выраженное подавление активности экзо- и эндотоксинов [42, 98].

Помимо бактерицидного и вирусолитического действия, озон обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом. Была выявлена способность озона индуцировать образование интерферона макрофагами, индуцировать синтез цитокинов, например, фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина 1 (ИЛ-1), вызывая, таким образом, целый ряд иммунных реакций, направленных на усиление защитных сил организма. Действие озона на иммунную систему зависит от дозы. Низкие концентрации озона способствуют накоплению на мембранах фагоцитирующих клеток гидрофильных соединений – озонидов, стимулирующих синтез в этих клетках различных классов цитокинов [26, 42, 71], что, например, способствует лечению вторичных иммунодефицитных состояний. Высокие концентрации озона напротив усугубляют течение процессов перекисного окисления липидов клеточной мембраны тех же фагоцитирующих клеток с накоплением жестких и токсичных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида и оснований Шиффа), которые блокируют синтез цитокинов и тем самым прекращают активацию Т-хелперов, и, как следствие, выработку В-лимфоцитами иммуноглобулинов [22, 30]. Этот эффект позволяет использовать подобные концентрации озона для лечения больных с аутоиммунной патологией.

В исследованиях Качалиной Т.С. и Гречканева О. Г. [22] неоднократно подтверждена способность озона регулировать процессы ПОЛ в организме, нарушение которых сопровождается избыточным накоплением свободных радикалов. Свободные радикалы, благодаря наличию у них неспаренного электрона, имеют высокую реакционную способность и могут участвовать во многих биохимических процессах, нарушая при этом гомеостаз организма.

Под действием медицинского озона происходит накопление макроэргических соединений (АТФ) и образование восстановленного никотинамиддинуктеотида (НАД-Н), являющимся источником протонов для восстановления естественных окисленных антиоксидантов (токоферол, глутатион, аскорбиновая кислота). В результате этого повышается мощность

антиоксидантных систем защиты организма, улучшается работа митохондриальной дыхательной цепи и ускоряется образование макроэргических соединений (АТФ, АМФ). В ответ на введение озона в тканях и органах происходит повышение активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Интересным представляется тот факт, что в ответ на введение первых доз озона (вне зависимости от способа введения) происходит некоторое повышение продуктов ПОЛ таких, как диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, основания Шиффа, но последующая активация ферментных и неферментных антиоксидантных систем организма нормализует процессы ПОЛ [22, 47, 82]. Таким образом, одним из основных биологических эффектов озонотерапии является регуляция взаимодействия про- и антиоксидантных систем организма.

Одним из самых первых описанных свойств медицинского озона и в то же время одним из самых главных, является способность оказывать на организм антигипоксическое действие. При этом озон способен оказывать влияние не только на микроциркуляторное русло, но и непосредственно на клетки крови. Представляется особенно интересным тот факт, что антигипоксический эффект озона сохраняется даже после завершения курса озонотерапии [9, 26, 30, 98]. Под воздействием низкого уровня озона на эритроциты происходит модификация их мембран, в сочетании с метаболической перестройкой клеток, что способствует повышению деформации форменных элементов и, как следствие, снижает вязкость крови, улучшая микроциркуляцию. Изменение мембранных свойств эритроцита приводит к увеличению кислородной емкости крови и более полной отдаче оксигемоглобином кислорода клеткам, и, как следствие, к снижению степени выраженности тканевой гипоксии [42, 71].

Благодаря своим свойствам медицинский озон нашел широкое применение в различных областях медицины, в том числе и в акушерстве. Его использование возможно с самых ранних сроков беременности, когда назначение многих лекарственных средств не только не обосновано, но и категорически запрещено [26, 30, 47].

Озонотерапию применяют в комплексном лечении невынашивания беременности, анемии на фоне хронического воспаления, преэклампсии, плацентарной недостаточности, связанной с инфекцией и других состояниях [24, 58].

Применение озона позволяет снизить дозировку некоторых лекарств, например, обезболивающих, седативных, антибактериальных, гипотензивных препаратов, так как он усиливает их действие [24, 58]. При проведении процедур озонотерапии могут наблюдаться следующие побочные явления: преходящее снижение артериального давления, сонливость, ощущение тепла в нижних отделах живота, усиление аппетита, болезненность в месте внутривенных инъекций озонированного раствора, давящие боли за грудиной, диспноэ, аллергические реакции. По отношению к общему числу процедур уровень осложнений составляет 0,006%. Число достоверных осложнений среди пациентов, пролеченных озоном, составляет 7 случаев на 1 млн. Причинами осложнения является в первую очередь неправильная техника введения и неправильно выбранная дозировка [29, 42, 47, 71].

В настоящее время определены следующие противопоказания для озонотерапии: тромбоцитопения, гипертиреоз, судороги в анамнезе, индивидуальная непереносимость озона. Осторожность нужно соблюдать при декомпенсированной сердечной недостаточности, при гипогликемических состояниях, при экстремальных симпатикотонических и парасимпатикотонических реакциях, при тяжелых острых отравлениях [26, 42, 82, 98].

Таким образом, можно предположить, что применение медицинского озона при правильно подобранных концентрации и способе введения может способствовать уменьшению возникновения осложнений воспалительного характера после самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности, уменьшить лекарственную нагрузку на организм женщины, сократить сроки госпитализации и снизить стоимость лечения. А одновременное применение озонотерапии и магнито-ИК- свето-лазерной терапии возможно обеспечит еще

более надежный эффект в профилактике осложнений воспалительного характера, чему и посвящено данное диссертационное исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. 1. Материал исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор Доброхотова Ю. Э.) ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации (ректор – академик РАН, профессор Лукьянов С. А.) на базе ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации» (главный врач – д. м. н., профессор Забродина Н. Б.) и медицинской компании Инвитро.

С учетом поставленных цели и задач, нами за период с 2013 по 2017 гг. проведено обследование и лечение 142 больных после самопроизвольного выкидыша. Все больные методом случайной выборки были разделены на 2 группы (таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Распределение больных по группам

Группы больных	Абс(н)	Отн.(%)
1-я группа: инструментальное удаление остатков плодного яйца + антибиотикотерапия+физиотерапия	75	52,8
2-я группа: инструментальное удаление остатков плодного яйца+ антибиотикотерапия	67	47,2
ВСЕГО	142	100

К 1-й группе отнесено 75 (52,8%) женщин после самопроизвольного выкидыша первого триместра, которым в комплексе лечебных мероприятий применяли курс антибактериальной терапии, а также магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию.

В 2-ю группу включили 67(47,2%) женщин после самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре, которым была назначена только антибактериальная терапия.

Критериями включения пациенток в исследование являлись:

- Пациентки с первым самопроизвольным выкидышем до 12 недель;
- возраст от 18 до 35 лет
- согласие женщины на участие в исследовании и разрешение этического комитета
- информированное согласие женщины на контрацепцию (барьерный метод) в период клинического исследования.

Критериями исключения пациенток из исследования являлись:

- наличие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, в частности, системных аутоиммунных и эндокринных заболеваний (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, АФС), а также врожденная тромбофилия высокого риска, диагностированных до наступления беременности;
- наличие инфекций: ВИЧ, сифилис, гепатиты А, В, С
- наличие Rh-конфликта
- вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем и наркотиками).

2. 2. Методы исследования

Всем пациенткам провели общеклиническое обследование: клинические анализы крови, мочи, определение группы крови и резус-фактора, гемостазиограмму, определяли основные биохимические показатели крови, а также выполнили микробиологические исследования отделяемого из половых путей.

Общая клиническая оценка развития воспалительных осложнений после инструментального удаления остатков плодного яйца заключалась в наблюдении за больной, ее самочувствием, температурной реакцией, динамики состояния матки и ее придатков. Учитывался итоговый результат терапии и сроки пребывания пациентов в стационаре и амбулаторное наблюдение после выписки.

При сборе анамнеза обращали внимание на перенесенные ранее инфекционные, экстрагенитальные, гинекологические заболевания и операции на органах брюшной полости и малого таза. Учитывали характер и объем

оперативных вмешательств, а также особенности течения послеоперационного периода.

При анализе менструальной функции отмечали возраст менархе, регулярность менструального цикла, длительность, объем и болезненность менструаций. При изучении половой функции обращали внимание на начало половой жизни, количество половых партнеров, возраст полового партнера и его репродуктивное здоровье.

При сборе анамнеза особое внимание уделяли выяснению предшествующих генитальных инфекций, в том числе вирусной, хламидийной, мико - и уреаплазменной, последующему лечению и ее результатам.

При гинекологическом исследовании обращали внимание на состояние наружных половых органов, влагалища и шейки матки, положение, размер, болезненность, подвижность матки, наличие в области придатков образований и их болезненности.

Всем больным производили микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища и уретры. Забор материала на стекла производили урогенитальным зондом и после высушивания окрашивали по Граму. Бактериоскопия проводилась световым микроскопом с использованием иммерсионной системы.

Для диагностики микст-инфекций исследовали соскоб эпителиальных клеток из цервикального канала с применением ПЦР анализа. Решением проблемы количественной оценки широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов является новый способ диагностики, основанный на использовании метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (RT-PCR) с применением тест систем: «Фемофлор» и «Инбиофлор».

Нами применен «Фемофлор -16» для детального анализа состава флоры, который осуществляет комплексную качественную и количественную оценку биоты методом ПЦР в реальном времени, проводит сравнения количества нормальной и условно-патогенной биоты с общим количеством микроорганизмов. Анализ проводится в условиях контроля качества получения клинического

образца для анализа. При помощи Фемофлор-16 определяются следующие показатели: общая бактериальная масса, контроль взятия материала, 16 видов микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Leptotrichia spp.* + *Sneathia spp.* + *Fusobacterium spp.*, *Clostridium spp.* + *Lachnobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* + *Dialister spp.* + *Veillonella spp.*, *Corinebacterium spp.* + *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mycoplasma genitalium*, *Atopobium vaginae*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*.

Комплекс «Инбиофлор-4» направлен на выявление безусловно патогенных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, возбудителей наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем.

Для определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА), а именно – иммунотурбидиметрию для количественной оценки антител и антигенов, преимуществом которой является – высокая чувствительность и специфичность.

Для оценки антифосфолипидного синдрома (АФС) использовали ИФА-диагностику, которая основывается на определении концентрации антител к фосфолипидам (АФЛ): антитела к кардиолипину (а КЛ), антитела к бета-2 гликопротеину-1 (а бета2-ГП1), тест на волчаночный антикоагулянт (ВА). Для диагностики АФС применяли клоттинговый набор "Волчаночный антикоагулянт" Technoclone (Австрия) и ИФА-наборы компании Orgentec (Германия). Для определения суммарного количества АФС-антител использовали скрининговые тесты ИФА: «1 лунка – 5 антигенов».

Для оценки концентрации гомоцистеина, повышение которого может привести к тромбозу сосудов у беременных, мы определяли уровень метаболита аминокислоты метионина с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа плазмы крови.

Состояние свертывающей системы крови оценивали следующими тестами: Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ) -

определяли по времени свертывания плазмы в условиях стандартизации не только контактной, но и фосфолипидной (тромбопластиновой) активации факторов свертывания. С этой целью к плазме добавляют смесь каолина и кефалина (тромбопластиновый активатор), а также кальция хлорид и по секундомеру определяют время свертывания плазмы.

Тромбиновое время определяли по времени свертывания плазмы при добавлении в нее тромбина со стандартной активностью, обладающей способностью индуцировать превращение фибриногена в фибрин без участия других факторов свертывания.

Протромбиновое время (ПВ) определяли как модификацию определения времени рекальцификации плазмы при добавлении в нее тканевого тромбопластина человека или кролика, что приводит к «запуску» свертывания по внешнему механизму. В норме протромбиновое время составляет 12–18 с и в основном зависит от активности тканевого тромбопластина, использованного при исследовании.

Содержание фибриногена определяли по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведённой плазме (по Клаусу).

Определение D-димера проводили иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, иммунодиффузии, методом турбидиметрии, латекс-агглютинации. Во всех методах исследования использовали моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином.

Определение активности антитромбина III в плазме крови человека проводили по U. Abildgaard (Абильгаард-АТ III тест).

УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах ультразвуковой диагностики General Electric Logiq F6 (США) в режиме реального времени. Использовали трансвагинальный конвексный датчик с частотой от 5,0 до 10,0 МГц и трансабдоминальный конвексный датчик с частотой от 3,0 до 6 МГц. Трансвагинальную эхографию проводили при опорожненном мочевом пузыре. Исследование начинали со сканирования матки в продольной (сагиттальной)

плоскости, затем продолжали во фронтальной плоскости. При УЗИ эндометрия оценивали его толщину и структуру. При выполнении УЗИ органов малого таза, помимо эхографии, было также проведено картирование кровотока в сосудах матки с помощью энергетической доплеровской методики и измерение показателей (IR) в различных отделах сосудистого русла матки с помощью графического доплера, сопоставив все полученные данные с толщиной эндометрия (рисунок 5.3). Исследования проводили в первой фазе -на 6-7 дни цикла и во второй фазе менструального цикла – на 3-4 день после овуляции.

Гистологическому исследованию подвергали ткани, полученные при инструментальном удалении остатков плодного яйца из полости матки. Исследование проводили по стандартизированной схеме: макроскопический анализ, уплотнение ткани, срез, окрашивание гематоксилином и эозином, исследование при помощи микроскопа со стандартным набором оптики.

2.3. Методы лечения

С целью удаления остатков плодного яйца из полости матки применяли методы вакуум-аспирации. Вакуум-аспирацию проводили следующим образом: влагалищную часть шейки матки обрабатывали раствором антисептика и фиксировали за переднюю губу пулевыми щипцами. В полость матки вводил маточный зонд для определения ее длины, после чего на смену ему заводили аспирационную трубку, соединенную с аппаратом для вакуум-аспирации. Затем, постоянно вращая и двигая аспирационный катетер, проводили удаление остатков плодного яйца. Полученные ткани плодного яйца отправляли на гистологическое исследование.

Для профилактики воспалительных процессов органов малого таза после инструментального удаления остатков плодного яйца в послеоперационном периоде использовали полупроводниковый лазерный аппарат отечественного производства «Милта-Ф», работающий в непрерывном и импульсном режимах, с излучением в ближнем инфракрасном диапазоне спектра (рисунок 2.1.).



Рисунок 2.1 - Магнито-ИК-свето-лазерный аппарат «Милта-Ф»

Магнито-ИК-свето-лазерное воздействие с целью профилактики воспалительных осложнений начинали в конце первых суток после хирургического удаления остатков плодного яйца на область проекции матки и придатков. Перед процедурой пациентка опорожняла мочевой пузырь и лежала на спине на кушетку с согнутыми в коленях ногами и приподнятым тазовым концом. Насадку с предварительно надетым на нее презервативом врач вводил по задней стенке влагалища в задний свод. При использовании насадки с изогнутым концом, последняя фиксировалась в заднем своде влагалища и затем ее поворачивали на 90° в правую, а затем в левую сторону (рисунок 2.2), по направлению к области правых и левых придатков матки.

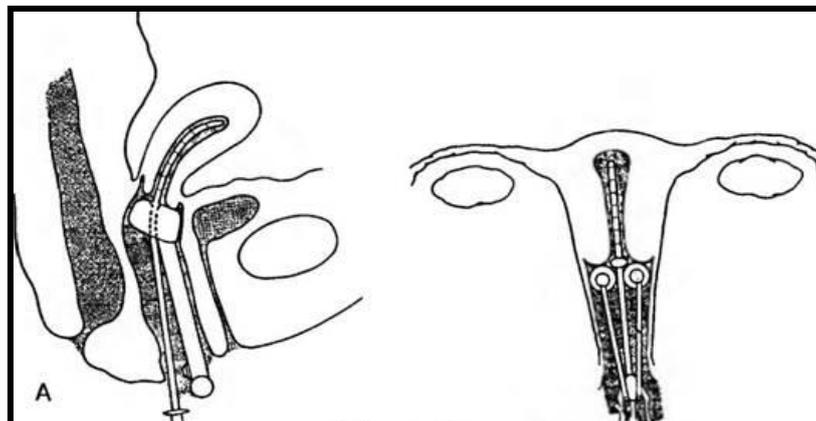


Рисунок 2.2 - Схема трансвагинального магнито-ИК-свето-лазерного облучения матки и ее придатков

Процедуры выполняли ежедневно 1 раз в день, в течение 2-3 дней (частота следования импульсов 600 Гц, мощность излучения светодиодов – 120 мВт, время экспозиции – 6-8 мин). Затем лечение проводили чрескожно: лечебный терминал накладывали над лобком в проекции матки с умеренной компрессией мягких тканей на болевые зоны, которые определялись врачом пальпаторно (рисунок 2.3.). Курс лечения состоял из 8-10 сеансов.

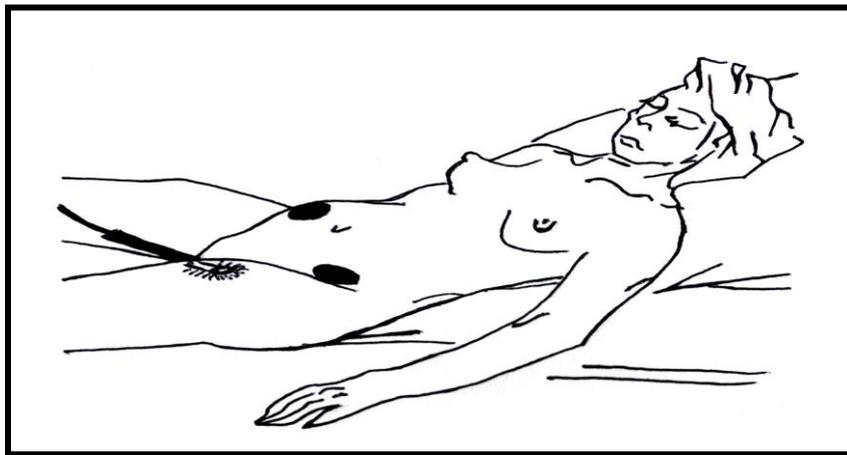


Рисунок 2.3-Поля чрескожного магнито-ИК-свето-лазерного облучения матки

В качестве аппаратного обеспечения озонотерапии мы использовали современную отечественную медицинскую озонотерапевтическую установку «Медозон» (рисунок 2.4.).



Рисунок 2.4-Медицинский озонотерапевтический аппарат «Медозон»

Технические характеристики установки «Медозон» УОТА-60-01:

- Концентрация озона в озонокислородной смеси на выходе установки плавно регулируется от 0 до максимального значения (не ниже 60 мг/л)
- Непрерывно производится автоматический контроль содержания озона в газовой смеси, а в водных растворах контроль производится путем введения пробы исследуемой жидкости в установку
- Встроенный таймер позволяет не только задавать, но также контролировать время процедур.
- Питание установки происходит от сжатого кислорода с избыточным давлением (на входе установки) от 45 до 400 кПа
- Электропитание - от сети переменного тока напряжением 220 ± 22 В. Потребляемая мощность не более 100 ВА.
- Размеры габаритов: 250x350x40мм.

Установка «Медозон» предназначена с целью получения озонокислородной газовой смеси, для растворения терапевтических доз озона в физиологических растворах, в крови или дистиллированной. Нами применялась методика внутривенного капельного введения озонированного раствора хлорида натрия с концентрацией озона 6-7 мкг/мл со скоростью 30 капель в первые 5 мин и далее 50-60 капель в мин. Общая продолжительность инфузии: флакон 200 мл – 20-30

мин, флакон 400 мл – 40-50 мин. В первые 5 суток озонотерапию проводили через день, затем по показаниям – 2 раза в неделю с концентрацией озона в растворе 2-3 мкг/мл. Общее количество процедур на курс лечения составило от 6 до 8.

Озонирование растворов проводили непосредственно перед использованием путем барботажа озон-кислородной смесью. Выходной шланг озонатора, оснащенный иглой, после проведения антисептической обработки резиновой пробки флакона, за счет сквозного прокола подводился к озонируемому раствору. При этом, входной шланг, идущий к деструктору озонатора, оснащенный иглой Дюфо, через прокол пробки флакона, подводился к газовому пузырю.

Для получения озонированных растворов использовали установку озонотерапевтическую с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон» с помощью которой, методом барботажа озонкислородная газовая смесь пропусклась через флакон емкостью 400 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение определенного времени (15 мин) для получения необходимой концентрации озона в растворе. Озонированный физиологический раствор в течение первых 20 минут после приготовления вводили внутривенно капельно в локтевую вену со скоростью 8-10 мл/мин.

Схема озонирования растворов представлена на рисунке 2.5.

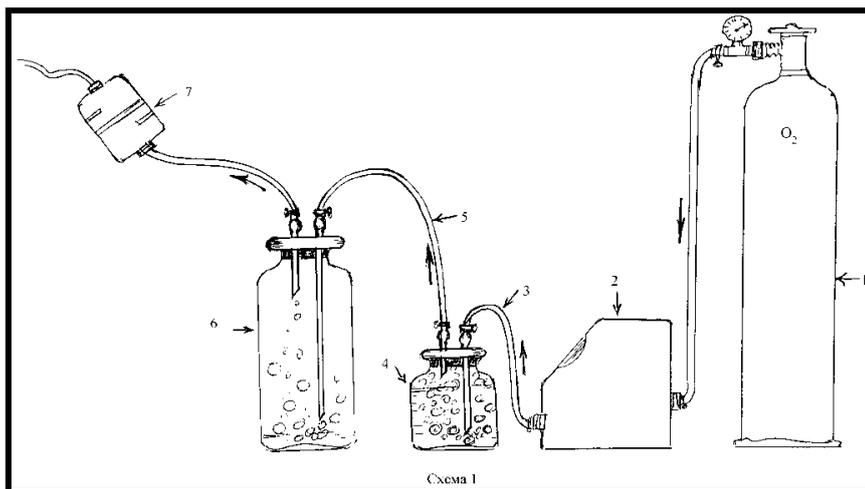


Рисунок 2.5 - Схема озонирования растворов

По окончании барботажа раствора проводили контрольный замер концентрации озона в растворе с фиксацией результата на этикетке флакона.

Для антибактериальной терапии применяли Доксициклина гидрохлорид 200 мг в первый день, далее по 100 мг в сутки в течение 10 дней. После антибактериальной терапии назначали пробиотик (с содержанием бифидо/лактобактерий) на 14 дней. Противогрибковый препарат – флуконазол 150 мг в сутки назначали лишь при наличии в микробиологических исследованиях элементов грибка, однократно.

2.4. Статистическая обработка материала исследований

Все полученные цифровые результаты клинико-лабораторных исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Среднюю статистическую величину M , среднее квадратичное отклонение, ошибку средней t вычисляли на компьютере с использованием программ Epi Info, версия 5.01b.

При оценке достоверности числовых различий между средними величинами показателей вычисляли коэффициент достоверности разницы между двумя средними величинами (критерий Стьюдента). Различие расценивали как достоверное в тех случаях, когда вероятность возможной ошибки «уровень значимости» была меньше 0,05.

Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) применяли Критерий χ^2 («хи-квадрат») К. Пирсона. Этот критерий представляет сумму квадратов отклонений эмпирических частот (p) от частот теоретических или ожидаемых (p'), отнесенную к теоретическим частотам (p'). Символ χ^2 - выражает исходную величину, определяемую данной формулой.

Глава 3

ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ И ПРОЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ

Все обследованные нами женщины находились в возрасте от 18 до 35 лет, средний возраст которых составил $23,4 \pm 1,6$ лет. Распределение больных по возрастным группам представлено на рисунке 3.1.

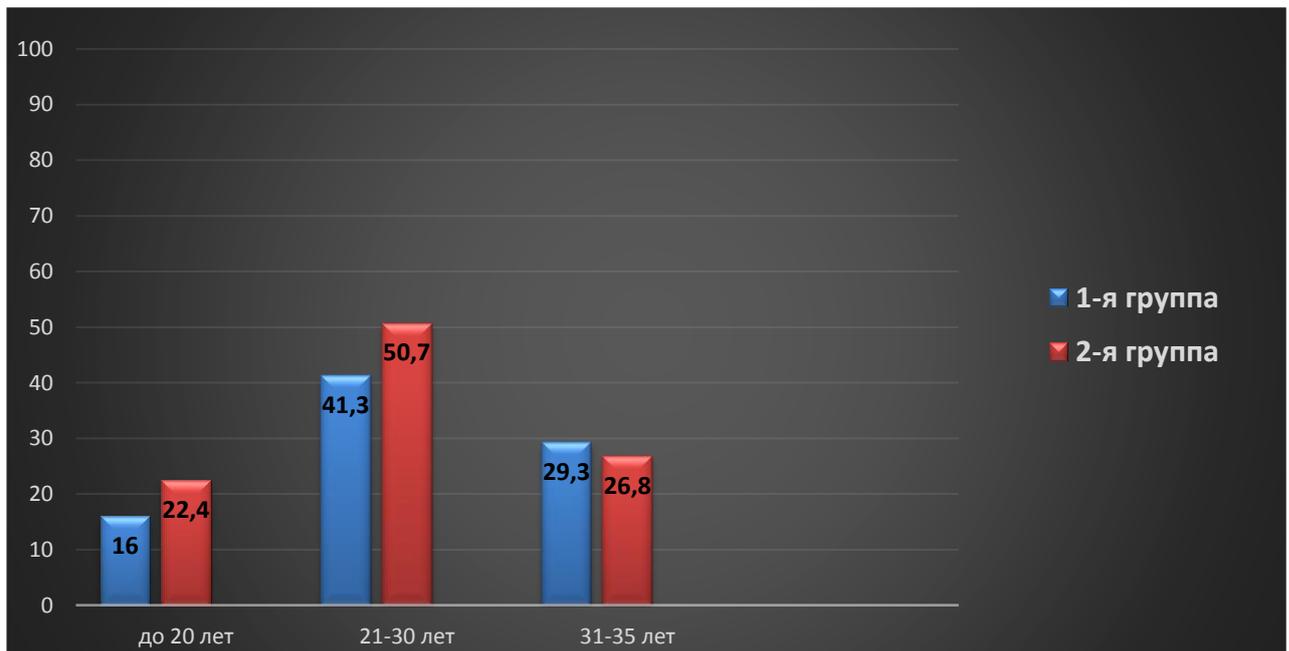


Рисунок 3.1-Распределение обследованных больных по возрасту

Как видно из рисунке 3.1, достоверных различий между 1-й и 2-й группами не было. Подавляющее число обследованных были моложе 30 лет, поэтому профилактика осложнений воспалительного характера и восстановление репродуктивной функции для данной возрастной группы имеет исключительно важное значение.

Наиболее частые клинические симптомы, выявленные сразу после инструментального удаления остатков плодного яйца при самопроизвольном выкидыше, выделены нами в таблице 3.1.

Таблица 3.1 -Клинические симптомы у обследованных больных

Клинические симптомы	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	P
	абс(n)	отн(%)	абс(n)	отн%		
Тазовые боли	58	77,3	54	80,5	0,22	0,635
Гипертермия	46	61,3	41	1,2	0	0,987
Кровянистые выделения из половых путей	65	86,6	58	6,5	0	0,987
Дизурические явления	9	12	7	0,4	0,08	0,771
Слабость, недомогание	38	50,6	31	2,6	0,27	0,600
Головная боль	23	30,6	17	5,3	0,49	0,484

Как видно из таблицы 3.1, исследуемые группы не отличались по выраженности клинических симптомов, $p > 0,05$ по всем показателям.

На основании из представленных в таблице данных, достоверных различий между 1-й и 2-й группой не было, основными жалобами пациенток (77,3% и 80,5% соответственно) были боли в нижних отделах живота и пояснице с иррадиацией в промежность, бедро. Большинство больных (61,3% и 61,2%

соответственно) отмечали субфебрильную температуру тела, у преобладающего большинства (86,6% и 86,5%) пациенток наблюдались кровянистые выделения из половых путей; у 12% и 10,4% больных были дизурические расстройства. Большая часть обследованных (50,6% и 42,6% соответственно) больных отмечали слабость, недомогание, а каждая третья – четвертая (30,6% и 25,3% соответственно) обследованная жаловалась на головную боль, слабость, потливость.

Анализ анамнестических данных показал, что с целью обследованных больных со спонтанным выкидышем характерна высокая частота перенесенных экстрагенитальных патологий, о чем свидетельствуют данные, представленные в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Частота экстрагенитальных заболеваний в анамнезе у обследованных больных

Заболевания	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	P
	абс	%	абс	%		
Заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония)	27	36	22	32,8	0,157	0,693
Заболевания ССС (пролапс митрального клапана, варикозная болезнь)	8	10,6	7	10,4	0,002	0,967
Хроническая анемия	14	18,6	11	16,4	0,123	0,726

Как видно из таблицы 3.2, исследуемые группы не отличались по наличию заболеваний ($p>0,05$) по всем показателям. Обобщая полученные данные, представленные в таблице, нужно обратить внимание на высокую частоту хронической экстрагенитальной патологии, имеющей в основном воспалительный генез. Выявлено также, что 113 (79,5%) больных перенесли детские инфекции (краснуха, корь, ветряная оспа, скарлатина и др.), 92 (64,7%) пациенток – другие инфекционные заболевания (грипп, ангина, гепатит А и др.), 49 (68,8%) пациенток – заболевания органов дыхания (пневмония, хронический бронхит); у 44 (61,8%) больных – заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, колит, гастрит в стадии ремиссии), у 22 (30,7%) пациенток – заболевания органов мочевого выделения (хронический уретрит, цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь).

Из 142 больных у 13 (9,5%) в анамнезе были лапаротомии: у 1 (0,7%) пациентки – миомэктомия, у 3 (2,1%) – резекция яичников в связи с эндометриозной кисты яичника, у 6 (4,2%) – аппендэктомия, у 3 (2,1%) – холецистэктомия.

При сборе анамнеза выясняли характер менструальной функции: время наступления менархе, продолжительность менструального цикла, его нарушения (таблица 3.3).

Таблица 3.3-Особенности менструальной функции у обследованных больных

Менструальная функция	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t-Стюдента	P
	Средн.зн.	Ст.откл.	Средн.зн.	Ст.откл.		
Средний возраст менархе (годы)	13,7	1,1	13,2	1	0,340	0,737
Продолжительность цикла, дни	28,3	2,1	27,6	2,3	0,220	0,820
Длительность менструации (дни)	4,9	1,5	5,1	1,1	0,110	0,910
Интенсивность:	абс	%	абс	%	Хи-квадрат	P
- скудные	13	17,3	11	16,4	0,021	0,885
- умеренные	51	68	48	71,6	0,222	0,638
- обильные	11	14,6	8	11,4	0,227	0,634
Болезненность	абс	%	абс	%	Хи-квадрат	P
- болезненные	19	25,3	14	20,9	0,391	0,532
- безболезненные	56	74,6	53	79,1	0,391	0,532
Регулярность	абс	%	абс	%	Хи-квадрат	P
- регулярные	63	84	58	86,5	0,185	0,668
- нерегулярные	12	16	9	13,4	0,185	0,668

Как видно из таблицы 3.3, исследуемые группы достоверно не отличались по показателям среднего возраста менархе, продолжительности цикла и длительности менструации, а также по характеристикам менструальной функции ($p > 0,05$) по всем показателям.

Достоверных различий между группами не констатировано. Средний возраст наступления менархе у обследованных составил $13,3 \pm 1,1$ лет. При этом раннее менархе (до 11 лет) отмечено у 8 (5,6%) и позднее (16 лет и более) – у 12 (8,4%) пациенток. Большинство женщин – 103 (72,5%) в обеих группах имели 28-дневный менструальный цикл; в среднем этот показатель составил $28,1 \pm 2,3$ дня (варьировал от 24 до 35 дней). Длительность менструации составила от 3 до 7 дней (в среднем $4,9 \pm 1,2$ дня), величина кровопотери у 24 (16,9%) женщин была скудной, у 99 (69,7%) – умеренной и у 19 (13,3%) – обильной. У 33 (23,2%) пациенток менструации сопровождались болью, в связи с чем они принимали обезболивающие препараты, у остальных 109 (76,7%) болезненных менструации были безболезненными. У 21 (14,7%) пациенток имели место нарушения менструального цикла (нерегулярность), в то время как у 121 (85,2%) обследованных менструальный цикл был регулярный.

Анализируя особенности половой функции, следует подчеркнуть, что раннее ее начало (возраст от 14 до 17 лет) отмечено у 113 (79,5%) женщин; каждая пятая больная (28,5%) указывала на наличие двух и более половых партнеров. Учитывая то обстоятельство, что все женщины были репродуктивного возраста, мы обращали также внимание на выбор ими метода контрацепции в анамнезе (рисунок 3.5).

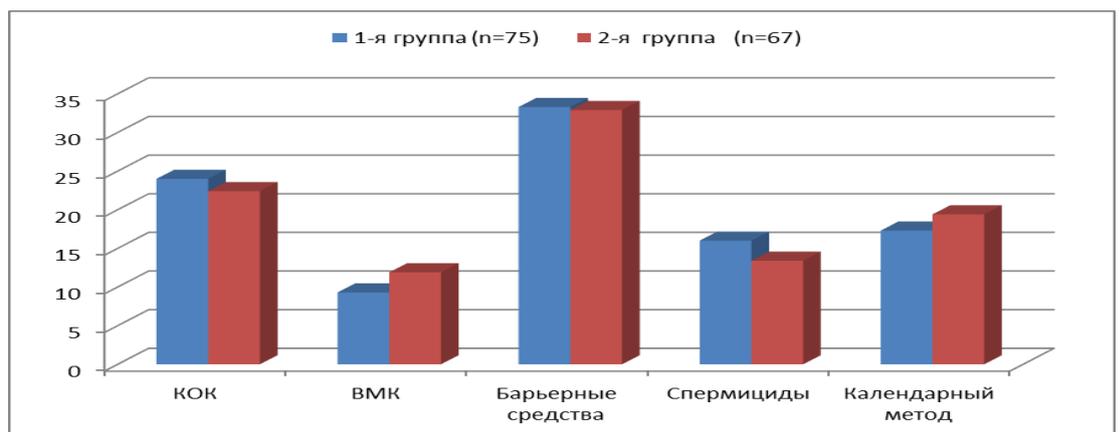


Рисунок 3.5- Распределение методов контрацепции между группами

Как видно из рисунка 3.5, чаще всего обследованные пациентки для контрацепции применяли барьерные методы. Достоверных различий между группами не было ($p > 0,05$).

Анализ полученных данных гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что у обследованных женщин в анамнезе были различные гинекологические заболевания, что отражено в таблице 3.4

Таблица 3.4-Перенесенные гинекологические заболевания у обследованных больных

Заболевания	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	Р
	абс	%	абс	%		
Хронический сальпингоофорит	16	21,3	2	17,9	0,262	0,609
Кондиломы вульвы и влагалища	11	14,6	9	13,4	0,045	0,833
Вагинит, цервицит	14	18,6	11	16,4	0,123	0,726
Бактериальный вагиноз	9	12	8	11,9	0	0,992
Миома матки	3	4	2	2,9	0,107	0,744

Как видно из таблицы 3.4, исследуемые группы достоверно не различаются по перенесенным заболеваниям, ($p > 0,05$) по всем показателям. Обращает на себя внимание преобладание воспалительных процессов в структуре гинекологической заболеваемости у обследованных пациенток, без статистически значимых различий между группами. Генитальные кондиломы, как проявление вируса папилломы человека, часто сопутствовали хроническому сальпингоофориту, цервициту. Так, 28 (19,7%) женщин отмечали наличие в анамнезе воспалительного процесса придатков матки, причем длительность заболевания составила от 6 месяцев до 3 лет с периодами ремиссии и развитиями рецидивов. Из них 12 (8,4%) больных неоднократно проходили стационарное или амбулаторное лечение в связи с воспалительными заболеваниями матки и/или ее придатков, а 2 (1,4%) пациентки указывала на наличие в анамнезе пельвиоперитонита. У 25 (17,6%) обследованных проводилось лечение по поводу вагинита и цервицита различной этиологии. У 20 (14,8%) женщин диагностированы генитальные кондиломы и носительство ВПЧ. У 17 (11,9%)

обследованной выявлено нарушение микробиоценоза влагалища, в виде бактериального вагиноза, у 5 (3,5%) пациенток диагностирована миома матки.

В анамнезе у пациенток 1-й и 2-й групп была обнаружена патогенная микрофлора, частота встречаемости которой представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Частота выявления ИППП в анамнезе

Возбудители	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	Р
	абс	%	абс	%		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11	14,6	8	11,9	0,227	0,634
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	4	2	2,9	0,107	0,744
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	16	21,3	17	25,3	0,324	0,57
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	5,3	1	4,4	0,813	0,368

Как видно из таблицы 3.5, исследуемые группы не отличаются по выявленным в анамнезе патогенным микроорганизмам, передающимся половым путем (ИППП) и вызвавшим воспалительные заболевания женских половых органов ($p > 0,05$). Данные таблицы для наглядности представлены также в виде гистограммы на рисунке 3.6.

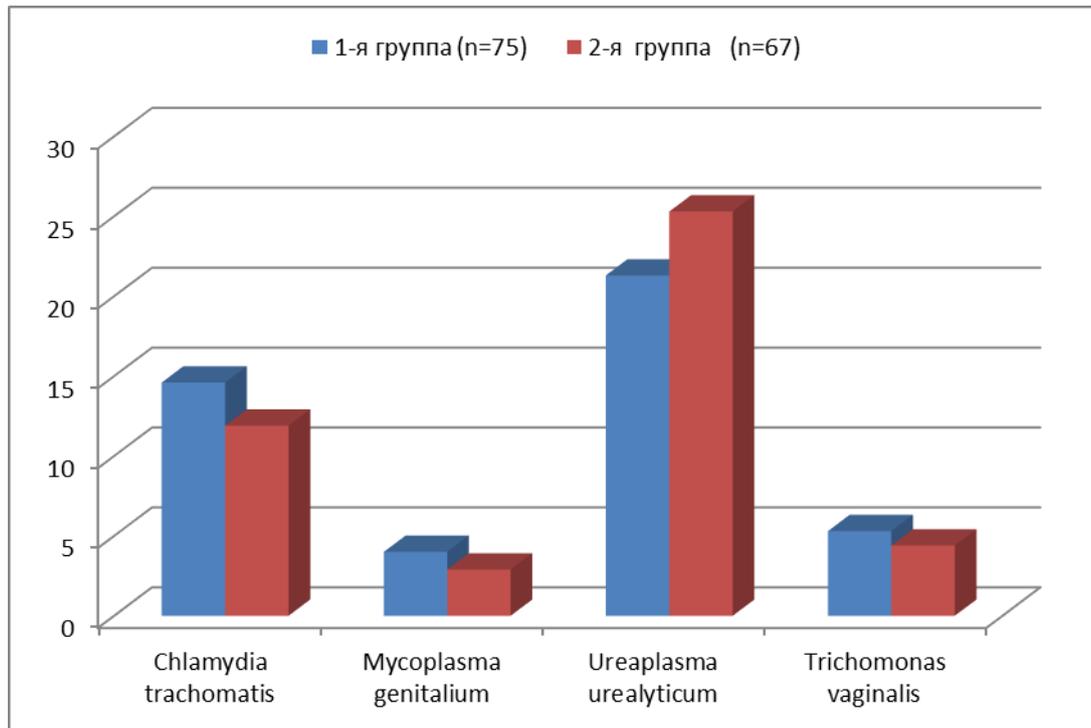


Рисунок 3.6 - Частота выявления ИППП в анамнезе у пациенток обследованных групп

При тщательном анализе анамнеза выяснено, что 19 (13,3%) пациенток в анамнезе перенесли хламидиоз, у 5 (3,5%) – диагностирована микоплазменная (в 10^5 КОЕ/мл), у 33 (23,2%) – уреаплазменная (в 10^5 КОЕ/мл) инфекция. Также была выявлена вирусная инфекция, в частности, у 26 (18,3%) пациенток - ЦМВ-инфекция, у 23 (16,1%) - вирус простого герпеса 1 и 2 типа. В единичных случаях – у 4 (2,8%) пациенток имело место наличие трихомониаза. Установлено, что вирусная инфекция, как моноинфекция встречалась редко, как правило, в ассоциации с другими урогенитальными инфекционными агентами бактериальной природы, при этом всегда выявлялись 2 и более возбудителей.

При объективном осмотре у всех 142 пациенток установлен женский тип телосложения. Показатели морфограммы у этого контингента пациенток были без особенностей и достоверно не отличались от нормативных данных здоровых женщин данной возрастной группы.

Массо-ростовой коэффициент в среднем составил $22,7 \pm 0,4$ при норме от 20,2 до 25,2. При проведении анализа индивидуальных данных пациенток избыточная масса тела отмечена у 12 (8,4%), а массо-ростовой коэффициент у этих пациенток

составил в среднем $26,3 \pm 0,3$. Дефицит массы тела выявлен у 17 (11,9%) пациенток, у которых массо-ростовой коэффициент составил $19,2 \pm 0,6$.

Таким образом, больные были оценены и сопоставимы по изучаемым признакам. Все женщины были репродуктивного возраста, в анамнезе имели указания на частые инфекционные заболевания, у большинства имелся преморбидный фон для развития воспалительного заболевания женских половых органов после перенесенного самопроизвольного выкидыша.

Глава 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

Настоящий раздел работы посвящен сравнительному анализу течения периода после самопроизвольного выкидыша по результатам клинического и лабораторного обследования женщин 1-й и 2-й групп. Эффективность комплексной профилактики осложнений после самопроизвольного выкидыша в первом триместре, включающей антибактериальную, магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию, оценивали клинически и по результатам лабораторных и инструментальных исследований (УЗИ).

Группы больных достоверно не отличались по своим клинико-анамнестическим характеристикам, состоянию гинекологического и соматического здоровья и методу хирургического вмешательства по поводу самопроизвольного аборта и были сопоставимы между собой.

Обследование пациенток мы проводили на 2-й день после самопроизвольного выкидыша-1 визит, после первой менструации (после прерывания беременности) – 2-й визит, а также через 3 месяца – 3-й визит и через 6 месяцев-4-й визит. При этом мы оценивали такие симптомы, как боли, характер выделений, температурную реакцию, результаты ультразвукового исследования органов малого таза, сроки наступления и характер первой менструации после прервавшейся беременности.

Мы оценивали картину клинической составляющей – наличие кровянистых выделений из половых путей, состояние матки и области придатков при двуручном влагалищном и ультразвуковом исследованиях.

Нами проводилось бактериоскопическое исследование микрофлоры отделяемого из половых путей у пациенток обеих групп, при это отмечено присутствие, в основном, условно-патогенной микрофлоры – рисунок 4.1.

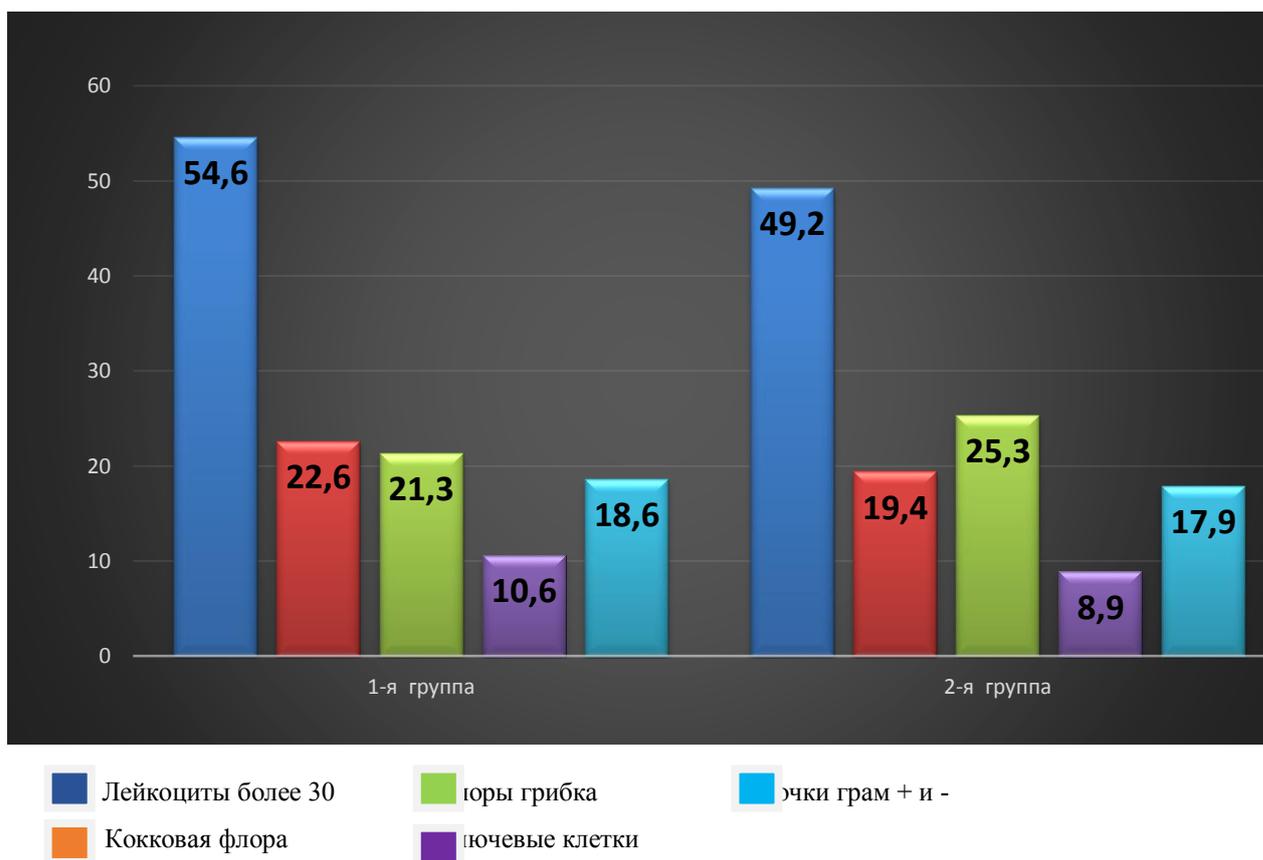


Рисунок 4.1- Результат бактериоскопического исследования у обследованных больных при 1-м визите (на 2-3 сутки)

Как видно из таблицы 4.1, исследуемые группы достоверно не отличались по показателям ($p > 0,05$) по всем показателям. Количество лейкоцитов выше 30 в поле зрения при бактериоскопии выявлено у преобладающего большинства пациенток обеих групп: 41 (54,6%) у больных первой, у 33 (49,2%) пациенток второй группы ($p > 0,05$). Грамположительные и грамотрицательные палочки выявлены у 14 (18,6%) пациенток первой группы, у 12 (17,9%) пациенток второй группы; кокковая флора – у 17 (22,6%) пациенток первой группы, у 13 (19,4%) пациенток второй группы. Мицелии и споры грибка *Candida albicans* выделены у 16 (21,3%) больных первой группы, у 17 (25,3%) у пациенток второй группы; «ключевые» клетки – у 8 (10,6%) и у 6 (8,9%) соответственно ($p > 0,05$). При бактериоскопическом исследовании гонококки и трихомонады у обследованных нами больных не обнаружены. Метод ПЦР с детекцией результата по окончании реакции без количественного определения инфекционного возбудителя позволяет

быстро и эффективно выявить искомый патогенный или условно-патогенный микроорганизм, минуя стадию культивирования и выделения чистых культур. Однако, выявление условно-патогенных микроорганизмов без учёта количества конкретного микроорганизма и количественно-качественного состава исследуемого биотопа в целом, не позволяет определить этиологическое значение выявленных условно-патогенных микроорганизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса у конкретного пациента.

В ходе проведенного исследования мы применили «Инбиофлор» (4+КВМ), который направлен на быстрое выявление безусловно патогенных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*. Данный метод исследования показал свое явное преимущество по сравнению с бактериологическим исследованием ввиду быстроты и точности выполнения. Результаты исследования представлены в таблице 4.2. и в виде гистограммы на рисунке 4.2.

Таблица 4.1- Результаты исследования методом Инбиофлор (4+КВМ) у обследованных больных после самопроизвольного выкидыша (на 2-3 день)

Микроорганизмы	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи- квадрат	Р
	абс	%	абс	%		
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3	4	2	2,9	0,107	0,744
<i>Chlamydia trachomatis</i>	7	9,3	5	7,4	0,16	0,69
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	2,6	1	1,4	0,236	0,628
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	4	2	2,9	0,107	0,744

Как видно из таблицы 4.1, исследуемые группы достоверно не отличались по выявленным патогенным микроорганизмам, передающимся половым путем, которые вызывают воспалительные заболевания женских половых органов ($p > 0,05$). Как видно из данных в таблицы 4.1. *Mycoplasma genitalium* - обнаружена у 3(4,0%) пациенток первой группы и у 2(2,9%) пациенток второй группы. *Chlamydia trachomatis* – обнаружена у 7 (9,3%)пациенток первой группы и у 5(7,4%) пациенток второй группы. *Neisseria gonorrhoeae* выявлена у 2 (2,6%)

пациенток первой группы и у 1 пациентки второй группы (1,4%). *Trichomonas vaginalis* – обнаружена у 3(4,0%) пациенток первой группы и 2 (2,9%) пациенток второй группы, что в общей сложности составило 15 (20%) пациенток первой и 10 (14,9%) пациенток второй группы.

Кроме того, всем пациенткам проводили исследование отделяемого влагалища и цервикального канала на условно-патогенную и облигатно-патогенную микрофлору методом «Фемофлор (16+КВМ)», которые представлены в табл. 4.1. и в виде гистограммы на рисунке 4.2.

В ходе исследования методом «Фемофлор (16+КВМ)» за короткий промежуток времени из одной биопробы выполняется количественная оценка и качество взятия материала (КВМ), степень обсеменённости (ОБМ) нормофлорой, факультативно-анаэробными и облигатно-анаэробными микроорганизмами, дрожжеподобными грибами и патогенами.

Результаты обследования методом «Фемофлор (16+КВМ)» обследованных пациенток первой и второй групп после самопроизвольного выкидыша при первом визите представлены на рисунке 4.2.

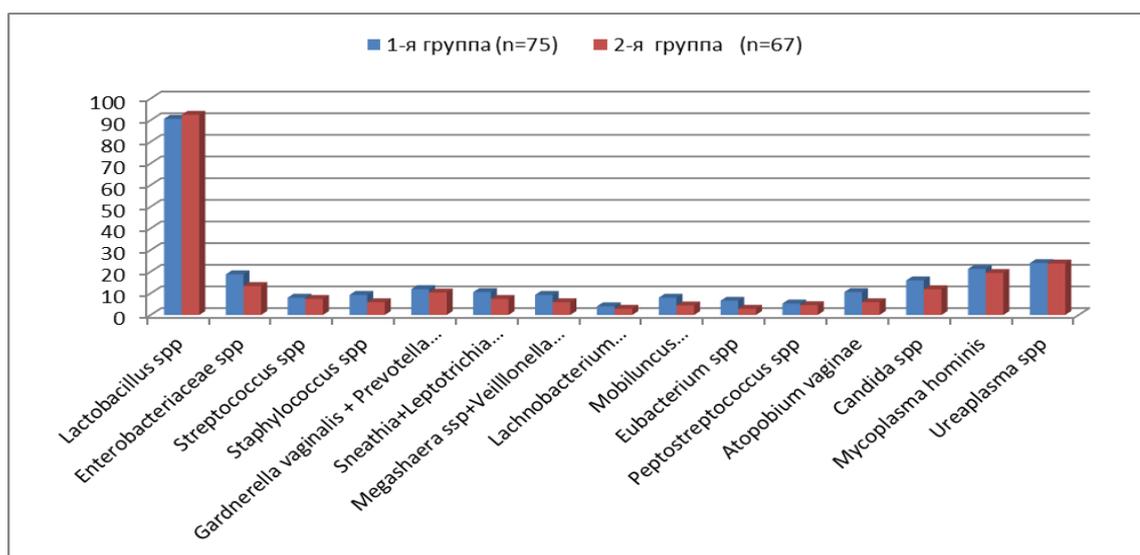


Рисунок 4.2. Результаты обследования методом «Фемофлор-16» пациенток после самопроизвольного выкидыша на 1-м визите

Как видно из данных рисунка 4.2., у обследованных пациенток выявлены различные микроорганизмы. *Lactobacillus spp* обнаружены у 68 (90,5%) пациенток 1-й группы и у 62 (92,5%) пациенток 2-й группы ($p>0,05$). *Enterobacteriaceae spp* и *Streptococcus spp* определен у 14 (18,6%) и у 6 (8,0%) больных 1-й и 2-й групп соответственно. *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp* и *Fusobacterium spp* выявлена соответственно в материале у 12% обследованных в обеих группах ($p>0,05$). У каждой третьей пациентки была обнаружена *Mycoplasma hominis* - 29,3% и 19,4% в 1-й и 2-й группах, соответственно. Выделены в биоматериале факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacteriaceae spp*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp*) у 15 (31,2%) пациенток 1-й группы, у 13 (28,9%) – группы 2 ($p>0,05$). Бактериальный спектр возбудителей представлен различными сочетаниями микроорганизмов, при этом большинство микроорганизмов находились в сочетании друг с другом. Дрожжеподобные грибы *Candida spp* были выделены в микробиологическом материале у 16,0% и 11,9% пациенток соответственно в обследованных группах ($p>0,05$). В исследуемом материале была выделена *Ureaplasma spp* у каждой четвертой пациентки – у 18 (24,0%) и 16 (23,8%) соответственно по группам ($p>0,05$).

По результатам проведенного гистологического исследования, у пациенток, у которых были выявлены патогенные микробы и условно-патогенные микроорганизмы в повышенном количестве, гистологически было подтверждено наличие нарушенной маточной беременности и лейкоцитарная инфильтрация эндометрия.

Таким образом, полученные нами данные микробиологического обследования свидетельствуют о наличии высокого риска воспалительных осложнений у обследованных нами пациенток, перенесших самопроизвольный выкидыш, а результатом воспалительного процесса у них может стать хронический эндометрит, хронический сальпингоофарит, что в дальнейшем нередко является причиной бесплодия или невынашивания беременности. Учитывая молодой возраст и невыполненный репродуктивный план, пациентки

нуждались в эффективной профилактической противовоспалительной терапии и реабилитации, начиная с первых дней после потери желанной беременности, после чего исследование «Фемофлор-16» повторили на 2-м визите (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Результаты обследования методом «Фемофлор-16» на условно-патогенную микрофлору пациенток после самопроизвольного выкидыша на 2-м визите

Микроорганизмы	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)	
	Абс.(n)	Отн.(%)	Абс.(n)	Отн.(%)
<i>Lactobacillus spp</i>	70	93,3	63	94,0
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	8	10,6	6	8,9
<i>Streptococcus spp</i>	1	1,3	2	2,9
<i>Staphylococcus spp</i>	2	2,6	1	1,5
<i>Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia+Porphyromonas ssp</i>	3	4,0	4	5,9
<i>Sneathia+Leptotrichia ssp+Fusobacterium ssp</i>	2	2,6	3	4,4
<i>Megashaera ssp+Veillonella ssp+Dialister ssp</i>	2	2,6	2	2,9
<i>Lachnobacterium ssp+Clostridium spp</i>	1	1,3	1	1,4
<i>Mobiluncus ssp+Corynebacterium spp</i>	1	1,3	2	2,9
<i>Eubacterium spp</i>	2	2,6	2	2,9
<i>Peptostreptococcus spp</i>	3	4,0	3	4,4
<i>Atopobium vaginae</i>	2	2,6	3	4,4
<i>Candida spp</i>	1	1,3	2	5,9
<i>Mycoplasma hominis</i>	2	2,6	3	16,4
<i>Ureaplasma spp</i>	0	0	2	19,4

Как видно из данных таблицы 4.3. проведенная антибактериальная терапия привела к исчезновению патогенной микрофлоры и обеспечила возможность снижения обсемененности условно-патогенной микрофлоры и повышению концентрации лактобактерий, как «главных» микроорганизмов влагалищной флоры, что было констатировано нами при 2-м визите. В нашей работе, для изучения состояния иммунной системы и нормализации ее показателей под действием включенных в комплекс терапии современных технологий, проведено исследование иммуноглобулинов классов А, М, G. В настоящее время установлено, что наличие острой воспалительной реакции характеризуется следующими изменениями: концентрация Ig A и Ig M повышается по сравнению с нормой. Содержание Ig M, повышается при первом контакте с инфекционным агентом, что свидетельствует об активности противoinфекционной защиты. Примененная нами комплексная терапия в первой группе пациенток, с использованием современных методов физиотерапии, позволила более быстро нормализовать концентрацию Ig A, Ig M и Ig G, по сравнению со второй группой, пациентки которой получили только антибактериальную терапию. Полученные результаты показывают адекватную реакцию гуморального звена иммунитета на проведенную комплексную профилактическую противовоспалительную терапию. Аналогичные данные имеются и в работах других авторов, при лечении уже развившегося воспалительного процесса [35, 40, 65], что подтверждает эффект предложенного лечения с использованием физиотерапии. Содержание иммуноглобулинов основных классов у больных исследуемых групп при первом и втором визитах представлено на рисунке 4.3.

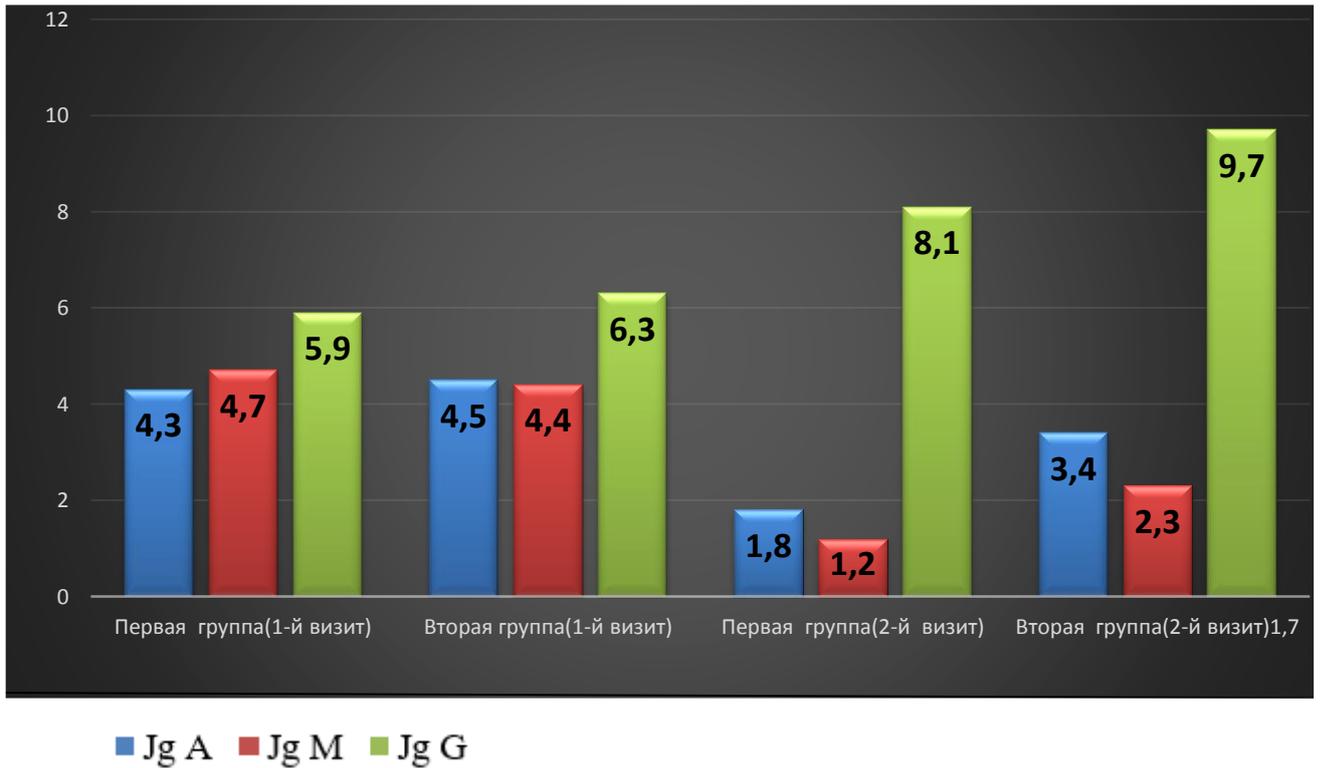


Рисунок 4.3-Уровень иммуноглобулинов в исследуемых группах при 1-м и 2-м визита

Как видно из данных, представленных на рисунке 4.3. при первом визите, достоверных различий между показателями иммуноглобулинов Ig A, Ig M и Ig G у пациенток первой и второй групп не было. Но после проведенной терапии картина изменилась, проведенная профилактическая комплексная терапия, включающая современные методы физиотерапии, достоверно улучшила уровни иммуноглобулинов у пациенток первой группы, по сравнению со второй группой. Для наглядности эти данные представлены на гистограммах – рисунки 4.4. и 4.5.

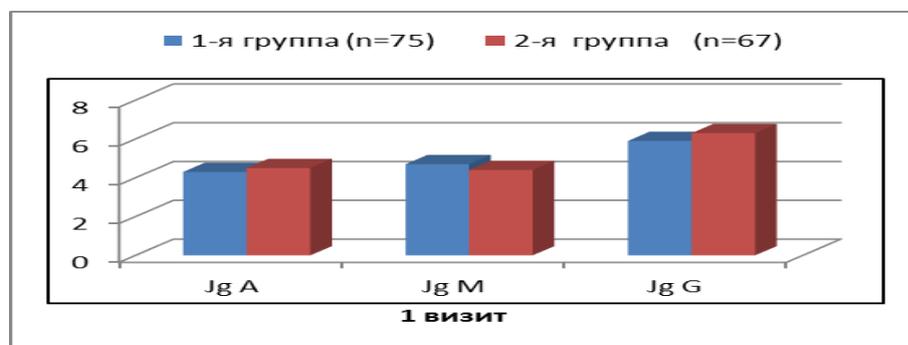


Рисунок 4.4 -Уровни иммуноглобулинов у обследованных пациенток при 1-м визите ($p > 0,05$)

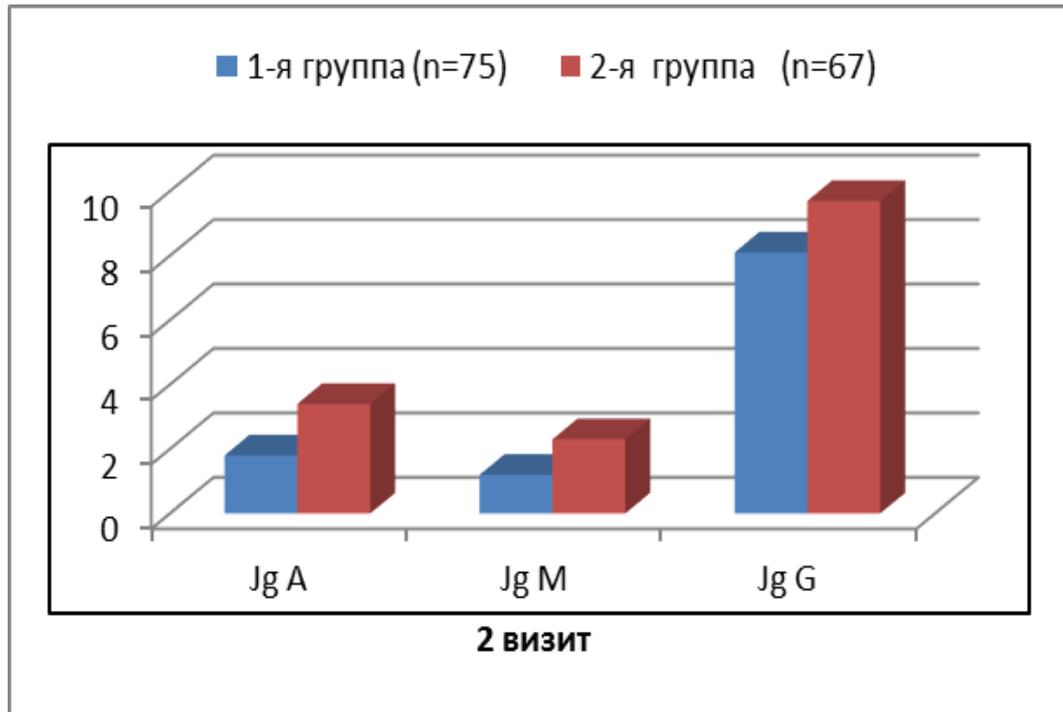


Рисунок 4.5-Уровни иммуноглобулинов у обследованных пациенток при 2-м визите ($p < 0,05$)

По выше представленным данным на рисунках 4.4. и 4.5, после вакуум-аспирации остатков плодного яйца из полости матки вследствие самопроизвольного выкидыша, при первом визите (на 2-3-й день) имели место следующие сдвиги показателей гуморального иммунитета: концентрация иммуноглобулинов класса Ig A и Ig G повышена в обеих группах, по сравнению с нормой, однако статистическая достоверность в их уровнях между обеими группами отсутствует. Так, содержание Ig A (норма= 0,7-4,0 г/л) у обследуемых больных после самопроизвольного выкидыша было достаточно высоким и составило $4,3 \pm 1,7$ г/л в первой группе и $4,5 \pm 1,6$ г/л во второй группе ($p > 0,05$). При втором визите, через 1 месяц после самопроизвольного выкидыша и выполненном после проведенного лечения, у больных обеих групп наблюдалось снижение уровня иммуноглобулина IgA до нормальных значений, однако у пациенток первой группы данный показатель снизился в 2,4 раза, а во второй группе – в 1,3

раза и соответствовал уровням: $1,8 \pm 1,5$ г/л – в первой группе и $3,4 \pm 1,2$ г/л – во второй группе ($p < 0,05$).

Концентрация Ig M (норма = 0,4-2,3 г/л) в сыворотке крови до проведения лечения была повышена у всех больных, что подтверждает наличие воспалительной реакции на самопроизвольный выкидыш. При 1-м визите (на 2-3 сутки после самопроизвольного выкидыша), у пациенток первой группы показатель Ig M составил $4,7 \pm 1,3$ г/л, а во второй группе - $4,4 \pm 1,5$ г/л, ($p > 0,05$). При исследовании данных показателей через 1 месяц (2-й визит), после окончания лечения, эти показатели достоверно уменьшились ($p < 0,05$), по сравнению с 1-м визитом, и составили $1,2 \pm 1,3$ г/л – в первой группе и $2,3 \pm 0,8$ г/л во второй группе соответственно. Статистически значимых различий между группами при 2-м визите не констатировано.

Концентрация в крови Ig G (норма 7-16 г/л) напротив - в первые дни после самопроизвольного выкидыша (на 2-3 сутки) – в обеих группах была незначительно снижена и составила: $5,9 \pm 1,2$ г/л в первой группе и $6,3 \pm 0,8$ г/л во второй группе ($p > 0,05$). При оценке в динамике (при 2-м визите, через 1 месяц после самопроизвольного выкидыша) уровни IgG повысились до средних значений: $8,1 \pm 1,2$ г/л в первой группе и $9,7 \pm 1,3$ г/л во второй группе, без статистически значимых различий между группами, что свидетельствует о нормальной работе длительного гуморального иммунитета.

Таким образом, наши исследования по применению комплексной терапии, включающей современные методы физиотерапии, показали хороший результат у пациенток после спонтанного выкидыша для профилактики воспалительных осложнений, отмечено улучшение показателей гуморального иммунитета, происходящее более значимо у пациенток первой группы. По данным литературы [68], при отсутствии возможности применения антибактериальных препаратов (лекарственная непереносимость, аллергическая реакция, дисбактериоз) в комплексной терапии острого неспецифического сальпингоофорита, может быть применена магнито-лазерная и озонотерапия. Результаты исследований свидетельствуют также о целесообразности применения физических факторов в

комплексной терапии острых воспалительных заболеваний придатков матки, наряду с антибактериальной терапией. Наши исследования по применению комплексной профилактической терапии, включающей магнито-лазерную и озонотерапию, продемонстрировали благоприятный их эффект у пациенток после спонтанного выкидыша в профилактике воспалительных осложнений.

Нами проведено также исследование состояния системы гемостаза у пациенток после самопроизвольного выкидыша. Известно, что сама по себе беременность представляет состояние, приводящее к повышению риска тромбозов из-за присутствия провоцирующих факторов: тенденция к венозному стазу в результате гормональных и механических причин, состояние физиологической гиперкоагуляции в результате повышения концентрации факторов свертывания крови и снижения концентрации естественных антикоагулянтов.

Установлено, что нарушения системы гемостаза и протромботические эффекты могут проявляться уже на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. При этом, возникающие изменения системы гемостаза имеют адаптационный характер с постепенным увеличением гемостатического потенциала к концу третьего триместра на 15-20% против умеренного снижения антитромботической активности на 10-15%, без признаков коагулопатии. В норме, в послеродовом периоде активность системы гемостаза постепенно возвращается к норме, без признаков коагулопатии в течение ближайших 5 дней. Нами изучены изменения гемостазиограммы, происходящие после самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре, результаты которых представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4-Показатели гемостазиограммы у обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша при 1-м и 2-м визитах

1 группа	Референсные значения	1 визит		2 визит		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
АЧТВ, с	22,5-35,5	19,2	2,3	27,2	2,6	3,06	0,003
Тромбиновое время, с	14-21	27,7	3,1	16,5	1,8	3,12	0,002
Протромбин, %	101,3±1,8	91,7	1,6	94,5	1,2	1,4	0,164
Фибриноген, г/л	до 6,5	7,9	1,5	5,2	1,4	1,32	0,19
Антитромбин III, г/л	75,8-125,6	74,5	2,8	109,5	3,1	8,38	0,001
Д-димер, мкг/мл	0-0,55	0,8	0,2	0,49	0,57	0,51	0,049
2 группа	Референсные значения	1 визит		2 визит		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
АЧТВ, с	22,5-35,5	18,7	2,5	22,8	1,2	1,48	0,014
Тромбиновое время, с	14-21	26,9	3,4	20,7	1,4	1,69	0,044
Протромбин, %	101,3±1,8	95,3	1,9	97,3	1,7	0,78	0,434
Фибриноген, г/л	до 6,5	7,8	1,7	6,8	1,3	0,47	0,641
Антитромбин III, г/л	75,8-125,6	79,7	1,4	84,2	3,1	1,32	0,188
Д-димер, мкг/мл	0-0,55	0,74	0,3	0,63	0,2	0,31	0,0461

Как видно из таблицы 4.4, в группе 1 были обнаружены достоверные различия между визитами по уровням АЧТВ, Тромбинового времени и Антитромбина III ($p < 0,05$). Как видно, из представленных данных в таблице 4.4. у обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша, показатели АЧТВ были понижены, что свидетельствовало об имеющейся гиперкоагуляции. В обеих группах уровень АЧТВ на 2-3 день (первый визит) был понижен и

составлял: $19,2 \pm 2,3$ с в первой группе и $18,7 \pm 2,5$ с во второй группе ($p > 0,05$). Отмечено, что во второй группе, где пациентки получали только антибиотики, нормализация АЧТВ происходила медленнее и ко второму визиту (через 1 месяц) достигла лишь нижней границы нормы – $22,8 \pm 1,2$ с; тогда как в первой группе, где пациенткам, кроме приема антибактериальных препаратов в комплекс профилактических мероприятий были включены и физические факторы, показатели АЧТВ абсолютно нормализовались и составили в среднем $27,2 \pm 2,6$ с. То есть, в первой группе значения АЧТВ при первом и втором визитах достоверно различались ($p = 0,003$).

При исследовании тромбинового времени (ТВ) после самопроизвольного выкидыша отмечено превышение его нормы у большинства больных. При обследовании пациенток этот показатель при 1-м визите после спонтанного выкидыша составил в среднем $27,7 \pm 3,1$ с в первой группе и $26,9 \pm 3,4$ с – во второй группе ($p > 0,05$). На втором визите (через 1 месяц после самопроизвольного выкидыша) показатель ТВ пришел в норму – снизился в среднем до $16,5 \pm 1,8$ с в первой группе, где пациенткам проводилась физиотерапия в комплексе с антибактериальной терапией. Во второй группе, где пациенткам была проведена только антибактериальная терапия, показатель ТВ на втором визите также несколько снизился, но находился на уровне нижней границы: $20,7 \pm 1,4$. То есть, проведенное лечение достоверно изменило показатель ТВ ко 2-му визиту, по сравнению с 1-м визитом только у пациенток первой группы ($p = 0,002$).

У обследованных нами пациенток не был повышен протромбиновый индекс (ПТИ). В первой группе при 1-м визите ПТИ составил $91,7 \pm 1,6\%$ и $95,3 \pm 1,9\%$ во второй группе. При 2-м визите (через 1 месяц) ПТИ соответствовал показателям $94,5 \pm 1,2\%$ - в первой группе и $97,3 \pm 1,7\%$ - во второй группе соответственно ($p > 0,05$).

У всех пациенток при 1-м визите уровень фибриногена превышал нормальные значения: $7,9 \pm 1,5$ г/л у пациенток первой группы и $7,8 \pm 1,7$ г/л у пациенток второй группы. Но ко 2-му визиту на фоне проведенных лечебных мероприятий отмечено снижение уровня фибриногена до $5,2 \pm 1,4$ г/л - в первой

группе, где пациенткам проводилась физиотерапия наряду с антибиотиками ($p=0,19$) и до $6,8\pm 1,3$ г/л (с сохранением превышения нормы) во второй группе, где была проведена только антибактериальная терапия ($p=0,641$). Повышение фибриногена при беременности может быть связано с физиологической гиперкоагуляцией, характерной для беременных, а при самопроизвольном выкидыше – с наличием воспалительного процесса в организме, вне зависимости от локализации.

Нами проанализирован также уровень антитромбина III (норма – 75,8-125,6 г/л), который считается одним из основных компонентов противосвертывающей системы крови. После самопроизвольного выкидыша на 2-3 день показатели антитромбина III соответствовали $74,5\pm 2,8$ г/л в первой группе, а во второй группе - $79,7\pm 1,4$ г/л ($p>0,05$). У пациенток первой группы, которым была проведена физиотерапия в комплексе с антибиотиками при 2-м визите (через 1 месяц) данный показатель достоверно увеличился и составил $109,5\pm 3,1$ г/л, ($p=0,001$), а у пациенток второй группы, которым была проведена только антибактериальная терапия, его повышение не было статистически значимым – до $84,2\pm 3,1$ г/л ($p=0,189$). Таким образом, при 1-м визите антитромбин III приближался к нижней границе нормы в обеих группах, а при 2-м визите – абсолютно нормализовался у пациенток первой группы, что свидетельствовало о нормализации состояния системы гемостаза. Во второй же группе, где пациенткам проводилась только антибиотикотерапия – при 2-м визите отмечается слабая положительная динамика в сторону повышения, по сравнению с первой группой.

При анализе гемостазиограмм нами выявлено некоторое повышение показателей Д-димера в обеих группах при 1-м визите: $0,76\pm 0,2$ мкг/мл – у пациенток первой и $0,74\pm 0,3$ мкг/мл у пациенток второй группы без статистически значимых различий между группами ($p>0,05$). В дальнейшем, на фоне проведенного противовоспалительного лечения в обеих группах, при 2-м визите, уровень Д-димера нормализовался и составил в среднем $0,49\pm 0,5$ мкг/мл только в первой группе, а у пациенток второй группы, где проводилась

исключительно антибактериальная терапия – не было снижения его уровня до нормы и Д-димер при 2-м визите составлял в среднем $0,63 \pm 0,2$ мкг/мл, однако, по сравнению с первым визитом, были достоверные различия: $p=0,049$ и $p=0,046$ в первой и второй группах соответственно.

Поскольку, повышенный уровень гомоцистеина до и во время беременности является фактором риска развития тромбозов хориона и плаценты, что может приводить к невынашиванию беременности, мы провели также оценку уровня гомоцистеина в крови обеих групп на первом и втором визите.

Таблица 4.5-Уровень гомоцистеина у обследованных пациенток на 1-м и 2-м визитах

Гомоцистеин (1 визит)	Мкмоль/л	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t- Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Референсные значения	5-15	14,2	1,2	16,3	1,4	1,14	0,257
Гомоцистеин (2 визит)	Мкмоль/л	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t- Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Референсные значения	5-15	12,7	1,6	13,8	1,5	0,5	0,617

Как видно из таблицы 4.5, исследуемые группы статистически не отличались по уровню гомоцистеина, но его значение у большинства пациенток превышало норму беременных (5-10 Мкмоль/л) и было расценено как легкая гипергомоцистеинемия.

По результатам определения гомоцистеина в крови очевидно, что и при первом, и при втором визите у пациенток обеих групп уровень гомоцистеина находился в пределах нормы для небеременных, но при беременности его уровень должен снижаться в конце первого триместра и быть не выше 10 мкмоль/л, что является физиологическим механизмом, обеспечивающим более благоприятные условия для кровообращения в формирующейся плаценте. Вместе с тем, легкая гипергомоцистеинемия скорее всего была связана с воспалительной реакцией на

самопроизвольный аборт. Случаев тяжелой гипергомоцистеинемии, как возможной причины прерывания беременности, нами не констатировано.

Все пациентки были нами обследованы на возможность циркуляции в крови антител к фосфолипидам, так как невынашивание беременности (потеря 3 и более беременностей) может являться клиническим критерием антифосфолипидного синдрома (АФС). В наше исследование не входили пациентки с привычной потерей беременности, но ранняя диагностика таких серьезных причин невынашивания, как АФС, всегда уместна. Нами проведено обследование всех пациенток на наличие антител к фосфолипидам и кардиолипинам классов Ig G и Ig M. Результаты представлена в таблице 4.6

Таблица 4.6-Уровни антител к фосфолипидам у обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша

Показатели (1 визит)	Референсные значения	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Jg M, МЕ/мл	менее 15	16,2	1,3	7,6	1,4	0,73	0,464
Jg G, МЕ/мл	менее 10	19,5	1,8	6,8	1,6	1,12	0,264
Показатели (2 визит)	Референсные значения	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Jg M, МЕ/мл	менее 15	8,6	1,6	3,6	1,4	2,35	0,02
Jg G, МЕ/мл	менее 10	7,9	1,5	0,5	1,2	1,35	0,178

Как видно из таблицы 4.6 при первом визите статистических различий по уровню антител к фосфолипидам между группами обследованных пациенток после самопроизвольного аборта не было. Мы отметили повышение уровня IgM и IgG (соответственно 16,2 и 19,5 МЕ/мл в первой и 17,6 и 16,8 МЕ/мл во второй группах), по сравнению с нормой (IgM – менее 15, IgG – менее 10 МЕ/мл), однако, такой уровень антител к фосфолипидам может быть связан с воспалительной

реакцией организма женщины на самопроизвольный аборт, поэтому необходимо повторять данное исследование в динамике, чтобы исключить наличие АФС.

Как видно из данных таблицы 4.6. уровни IgG и IgM в обеих группах при втором визите (7,9 МЕ/мл в первой группе и 10,5МЕ/мл во второй группе) были достоверно ниже, по сравнению с первым визитом. Концентрация IgM у пациенток первой группы при 1-м визите составляла 16,2МЕ/мл, а ко 2-му визиту – снизилась в 2 раза и составила – 8,6МЕ/мл ($p<0,02$). У пациенток второй группы уровень Ig M при первом визите составлял 17,6МЕ/мл, а при втором визите – 13,6МЕ/мл ($p<0,05$).

Детальный анализ уровня антител к фосфолипидам при втором визите между группами обследованных пациенток показал, что уровень антител класса Ig M в первой группе при 2-м визите был достоверно ниже, чем во второй группе ($t=2,35$; $p=0,02$), а изменения уровня антител класса IgG не имели статистической значимости.

Полученные данные по уровню антител к фосфолипидам свидетельствуют о положительном влиянии проведенной профилактической противовоспалительной терапии на всех обследованных пациенток. Вместе с тем, в первой группе, где пациенткам в комплексе с антибиотиками проводилась физиотерапия, полученный результат был лучше, чем во второй группе пациенток, которым проводилась только антибактериальная терапия.

В настоящее время считается, что для диагностики АФС в первую очередь должен был определен уровень антител к кардиолипинам, что нами и было сделано. Результаты представлены в таблице 4.7. Как, видно из представленных в табл. 4.8. данных, у обследованных нами пациенток при 1-м визите в первой и второй группах концентрация Ig M и IgG была повышена, по сравнению с нормой (до 10 МЕ/мл) и составила соответственно $13,2\pm 1,5$ МЕ/мл и $14,6\pm 1,7$ МЕ/мл в первой группе, а во второй – $14,1\pm 1,4$ МЕ/мл и $15,8\pm 1,6$ МЕ/мл, что может быть связано с воспалительной реакцией. Статистически значимых различий между группами при первом визите не констатировано.

Таблица 4.7-Уровни антител к кардиолипинам у обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша

Антитела к кардиолипину (1 визит)	Референтные значения	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Ig M, МЕ/мл	менее 10	13,2	1,5	14,1	1,4	0,44	0,662
Ig G, МЕ/мл	менее 10	14,6	1,7	15,8	1,6	0,51	0,608
Антитела к кардиолипину (2 визит)	Референтные значения	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		t-Стьюдента	P
		Средн.	Стд.откл.	Средн.	Стд.откл.		
Ig M, МЕ/мл	менее 10	7,1	1,6	7,9	1,4	0,38	0,707
Ig G, МЕ/мл	менее 10	8,3	1,5	10,2	1,2	0,47	0,64

Как видно из таблицы 4.7. после проведенных лечебных мероприятий, при втором визите, концентрация IgM достоверно снизилась ($p < 0,05$), почти в 2 раза, и составила: $7,1 \pm 1,6$ МЕ/мл – у пациенток первой группы и $7,9 \pm 1,4$ МЕ/мл у пациенток второй группы соответственно, что свидетельствует о нормализации уровня IgM на фоне проведенной противовоспалительной терапии у всех пациенток. Статистически значимых различий между группами по уровню IgM при втором визите не констатировано.

Также мы отметили положительную динамику уровня Ig G. При 1-м визите при исследовании Ig G в первой группе уровень был повышен в 1,5 раза, по сравнению с нормой, до $14,6 \pm 1,7$ МЕ/мл, во второй группе – до $16,8 \pm 1,6$ МЕ/мл (норма менее 10 МЕ/мл). Ко 2-му визиту произошло достоверное снижение и нормализация уровня Ig G в первой группе, где проводилась физиотерапия в комплексе с антибиотиками – до $7,1 \pm 1,6$ МЕ/мл, а во второй группе, где была проведена только антибактериальная терапия, уровень Ig G при втором визите снизился в меньшей степени – до $10,2 \pm 1,2$ МЕ/мл, то есть лишь приблизился к норме. То есть, в первой группе пациенток, которые получали профилактическую комплексную противовоспалительную терапию с применением физиотерапии, результаты были лучше.

Пациентки, у которых было обнаружено повышение уровня антител к кардиолипину и фосфолипидам, были обследованы нами повторно через 12 недель, с учетом рекомендаций по диагностике АФС. Учитывая, что значения уровня антител (Ig G, Ig M) нормализовались через 12 недель и у пациенток отсутствовали какие-либо клинические проявления АФС, мы связали обнаруженное ранее транзиторное повышение уровня антител (Ig G, Ig M) с острой воспалительной реакцией. Аналогичные результаты получены также в научных исследованиях отечественных и зарубежных авторов, изучавших данную проблему [5, 24, 40, 74].

В повседневной практике для диагностики осложнений после самопроизвольного выкидыша широко используется ультразвуковое исследование – трансабдоминальная и трансвагинальная эхография. При применении последней точность диагностики гнойных воспалительных процессов придатков матки (пиовар, пиосальпинкс, tuboовариальное образование) составляет от 82 до 93% [31, 36, 56]. В то же время, следует отметить, что по литературным данным до недавнего времени имеются противоречивые сведения о диагностических возможностях трансвагинальной эхографии острого воспаления придатков матки и возможности ультразвуковой диагностики острого сальпингофрита при отсутствии объемных образований маточных труб.

УЗИ органов малого таза проведено перед инструментальным опорожнением полости матки, а затем на 5-7 сутки после самопроизвольного выкидыша и после очередной менструации – на 2 визите. При этом оценивали состояние полости матки (передне-задний размер, содержимое полости, толщину эндометрия). Сравнительный анализ эхограмм женщин первой группы пациенток, получивших антибактериальную терапию и воздействие физическими факторами показал, что расширение полости матки в послеоперационном периоде было отмечено у 4 (5,3%) пациенток на 5-7 сутки после самопроизвольного выкидыша, а у пациенток второй группы, которым проводили только антибактериальную терапию, расширение полости матки отмечено достоверно чаще – у 9(13,4%) больных ($p < 0,05$). В основном, полость матки была расширена за счет жидкого

содержимого, по-видимому, крови и образовавшихся сгустков. Кроме того, отмечено более быстрое изменение размеров матки в сторону нормализации у женщин первой группы, получивших комплексную терапию. Признаков обострения воспалительного процесса не было обнаружено ни у одной из пациенток первой группы, имевших хронические воспалительные процессы женских половых органов в анамнезе, что указывает на положительное влияние магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона на сократительную способность матки.

На втором визите (через 1 месяц после самопроизвольного выкидыша) у пациенток первой группы расширения полости матки не было, а у 9(13,4%) пациенток второй группы - сохранялось, что было расценено нами как явный риск возможности развития хронического эндометрита. Учитывая желание этих пациенток в дальнейшем реализовать детородную функцию, им была назначена и проведена дополнительно магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия по разработанной схеме для профилактики хронического эндометрита.

Таким образом, на основании проведенных исследований с учетом анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных методов диагностики, можно предположить, что риск развития осложнений после самопроизвольного выкидыша зависит от ряда факторов. Применение современных методов физиотерапии (магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия) в комплексе с антибактериальной терапией в качестве профилактических мероприятий, по нашим данным, позволяет снизить риск осложнений воспалительного характера в первые месяцы после самопроизвольного выкидыша.

Глава 5

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

В дальнейшем обследование пациенток мы проводили через 3 месяца - 3-й, через 6 месяцев – 4-й визит. При этом мы оценивали данные микробиоценоза влагалища, сроки наступления и характер первой менструации после прервавшейся беременности, результаты УЗИ органов малого таза и графиков базальной температуры.

Нами проводилось бактериоскопическое исследование микрофлоры отделяемого из половых путей у пациенток, у которых ранее отмечено присутствие патогенной микрофлоры (рисунок 5.1), а также, тесты «Фемофлор-16» и «Инбиофлор».

Таблица 5.1 - Результаты бактериоскопического исследования у обследованных больных

Показатели (3 визит)	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	P
	Абс(n)	Отн(%)	Абс(n)	Отн(%)		
Лейкоциты более 30 в поле зрения	0	0	0	0	-	-
Кокковая флора	7	14,5	6	13,3	0,006	0,938
Споры грибка и мицелии	1	2	1	2,2	0,006	0,936
Ключевые клетки	2	4,1	3	6,7	0,342	0,559
Палочки Грамм + и -	5	10,4	4	8,9	0,029	0,865
Показатели (4 визит)	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	P
	абс	%	абс	%		
Лейкоциты более 30 в поле зрения	0	0	0	0	-	-
Кокковая флора	2	4,1	1	2,2	0,236	0,628
Споры грибка и мицелии	0	0	0	0	-	-
Ключевые клетки	0	0	0	0	-	-
Палочки Грам + и Грам -	1	2	0	0	-	-

Как видно из таблицы 5.1, исследуемые группы не отличаются по всем анализируемым показателям, ($p > 0,05$). Эти же данные представлены в виде гистограмм на рисунках 5.1. и 5.2.

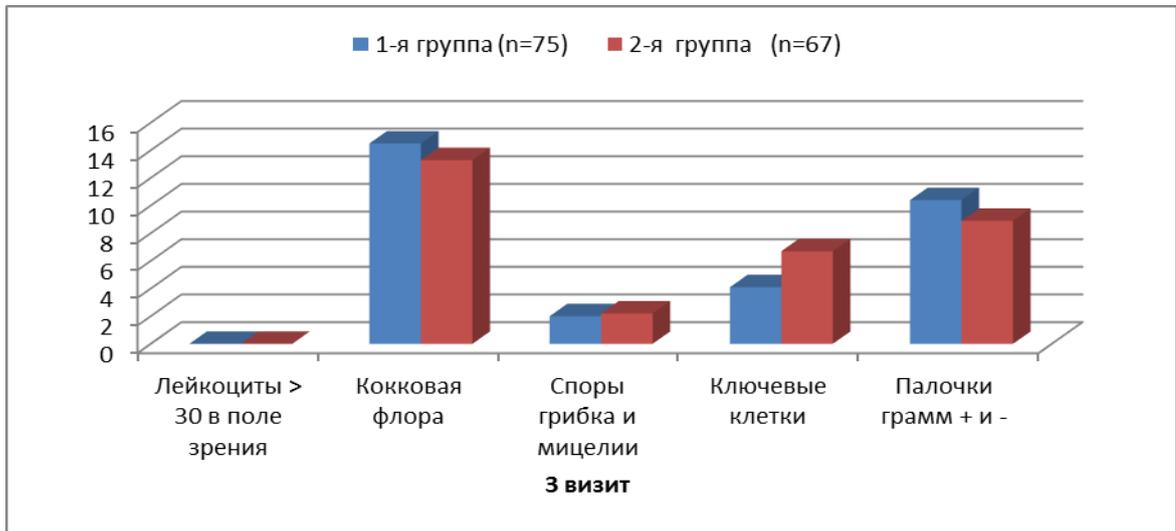


Рисунок 5.1- Результаты бактериоскопического исследования пациенток обеих групп при 3-м визите



Рисунок 5.2- Результаты бактериоскопического исследования у пациенток обеих групп при 4-м визите.

Как видно из данных в таблице 5.1, в результате бактериоскопического исследования влагалищного отделяемого обнаружено, что при 3-м визите количество лейкоцитов в мазках у всех обследованных пациенток не превышало нормальных значений. При 3-м визите кокковая флора обнаружена у 7 (14,5%) пациенток первой группы, у 6 (13,3%) второй группы. Мицелий и споры грибка *Candida albicans* при обследовании через 3 месяца после самопроизвольного

выкидыша выделены у 1 (2,0%) пациентки первой группы и у 1 (2,2%) пациентки второй группы ($p > 0,05$). Грам-положительные и Грам-отрицательные палочки через 3 месяца выявлены у 5 (10,4%) пациенток первой группы и у 4 (8,9%) пациенток второй группы. В мазках отделяемого со стенки влагалища обнаружены «ключевые» клетки при 3-м визите у 2 (4,1%) пациенток первой и у 3 (6,7%) пациенток второй группы ($p > 0,05$).

При 4-м визите у всех пациенток при бактериоскопическом исследовании число лейкоцитов не превышало норму, грибковая флора не была обнаружена ни у одной пациентки, также не были выявлены и ключевые клетки ($p > 0,05$). Частота выявления кокков и палочек при бактериоскопии, выполненной при 4-м визите, не имела статистических различий между группами обследованных пациенток. То есть, применение стандартной бактериоскопии показало хороший результат для обеих групп пациенток, получивших профилактическую противовоспалительную терапию. Кроме бактериоскопии, нами было проведено исследование методом «Инбиофлор» и «Фемофлор-16» Результаты исследования представлены в табл. 5.2. и 5.3. соответственно.

Таблица 5.2 - Результаты теста «Инбиофлор» у пациенток после самопроизвольного выкидыша при 3-м и 4-м визитах

1-я группа (n=75)	3 визит		4 визит	
	абс	%	абс	%
Микроорганизмы				
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	1,3	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0	0	0
2-я группа (n=67)	3 визит		4 визит	
	абс	%	абс	%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1	1,4	0	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	4,4	0	0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0	0	0

Достоверные различия между группами не отмечен ни по одному показателю - *Chlamydia trachomatis* - Хи-квадрат 0,006, $p=0,936$

Как видно из таблицы 5.2 у пациенток первой группы, которым в комплексе с антибактериальной терапией была проведена также физиотерапия, из облигатных микроорганизмов при 3-м визите - через 3 месяца после самопроизвольного выкидыша, в результате теста «Инбиофлор» *Chlamydia trachomatis* была выявлена только у 1 (1,3%) пациентки, а при 4-м визите - через 6 месяцев - ни у одной пациентки не было выявлено абсолютных патогенов. У пациенток 2-й группы, которым была проведена только антибактериальная терапия, при 3-м визите были обнаружены *Chlamydia trachomatis* – у 3 (4,4%) пациенток, также у 1 (1,4%) - была обнаружена *Mycoplasma genitalium*. Пациенткам, у кого на 3-м визите были выявлены *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, был назначен повторный курс антибактериальной терапии. При 4-м визите, указанные бактерии не были выявлены ни у одной пациентки.

Результаты обследования пациенток обеих групп по тест системе «Фемофлор-16» на 3-м визите (через 3 месяца) и на 4-м визите (через 6 месяцев) представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 - Результаты теста «Фемофлор-16» у пациенток после самопроизвольного выкидыша при 3-м и 4-м визитах

1 группа(n=75)	3 визит		4 визит		Хи-квадрат	Р
	абс(n)	Отн(%)	Абс(n)	Отн(%)		
Общая бактериальная масса	70	93,3	72	96	0,528	0,468
<i>Lactobacillus spp</i>	72	96	73	97,3	0,207	0,65
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Streptococcus spp</i>	0	0	0	0	-	-
<i>GardnerellavaginalisPrevotella bivia+Porphyromonas spp</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Fusobacterium spp</i>	2	2,6	1	1,3	0,34	0,56
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Candida spp</i>	3	4	0	0	-	-
2 группа(n=67)	3 визит		4 визит		Хи-квадрат	Р
	абс(n)	Отн(%)	Абс(n)	Отн(%)		
Общая бактериальная масса	64	5,5	65	97	0,208	0,649
<i>Lactobacillus spp</i>	61	94	63	98,5	0,432	0,511
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Streptococcus spp</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia+Porphyromonas spp</i>	2	2,9	1	1,4	0,341	0,56
<i>Fusobacterium spp</i>	5	7,4	3	4,4	0,532	0,466
<i>Mycoplasma hominis</i>	4	5,9	0	0	-	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	0	0	-	-
<i>Candida spp</i>	7	10,4	3	4,4	1,729	0,189

Как видно из данных таблицы 5.2, через 3 месяца после самопроизвольного выкидыша общая бактериальная масса в допустимом количестве (что свидетельствует о правильности взятия материала) выявлена у 95,9% больных первой и у 95,6% второй группы. При 4-м визите те же данные обнаружены у 98,0% первой, у 97,8% второй группы. *Lactobacillus spp* при 3-м визите обнаружены у 72 (96%) пациенток первой группы, у 61 (94%) второй группы, а при 4-м визите выявлены у 73(97,3%) пациенток первой группы и у 63 (98,5%) – во второй группе ($p>0,05$). *Enterobacteriaceae spp* и *Streptococcus spp* не определен в исследуемом материале при 3-м визите ни у одной женщины как в первой, так и во второй группе. *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp* и *Fusobacterium spp* через 3 месяца после выкидыша не были выявлены ни у одной пациентки первой группы, но выявлены у 2 (2,9%) пациенток второй группы, а на 4-м визите - через 6 месяцев - только у 1 (1,5%) пациентки второй группы ($p>0,05$). *Fusobacterium spp* при 3-м визите обнаружены у 2 (2,6%) пациенток первой группы и у 5 (7,4%) – второй группы, а при 4-м визите – у 1 (1,3%) из пациенток первой группы, и у 3 (4,4%) пациенток второй группы ($p>0,05$). *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium* не были обнаружены при 3-м визите ни у одной пациентки первой группы, тогда как во второй группе *Mycoplasma hominis* была выявлена у 4(5,9%) пациенток, при 4-м визите микоплазмы не были выявлены ни у одной пациентки. При 3-м визите *Candida spp* достоверно реже была выявлена у пациенток первой группы – у 3 (4,0%), по сравнению с пациентками второй группы – у 7 (10,4%) женщин ($p <0,05$). При 4-м визите (через 6 месяцев) в первой группе *Candida spp* не была выявлена, а во второй группе выявлена у 3 (4,4%) пациенток ($p<0,05$). В целом, условно-патогенная микрофлора диагностировалась редко, но все-таки состав микрофлоры у пациенток первой группы был лучше.

УЗИ органов малого таза нами проводилось всем пациенткам в процессе наблюдения с целью диагностики и контроля эффективности терапии на 3-м и 4-м визитах, при этом оценивали состояние матки и ее полости (М-эхо), а также

состояние яичников (наличие доминантного фолликула). Сравнительный анализ эхограмм показал, что утолщение эндометрия не отмечено у пациенток 1-й группы, а также и во второй группе, включая 7 (13,4%) пациенток, которым после 2-го визита была назначена и проведена дополнительно магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия без повторного назначения антибактериальных препаратов (с учетом данных бактериоскопического исследования и теста «Фемофлор-16»).

Таким образом, включение физиотерапевтических методов в состав терапии обеспечило надежную профилактику воспалительных осложнений в первые 6 месяцев после самопроизвольного выкидыша у пациенток 1-й группы, тогда как во второй группе предпосылки для хронического эндометрита были у 9,5% женщин, учитывая данные УЗИ органов малого таза, однако проведенная им на втором месяце после выкидыша физиотерапия улучшила состояние и при 3-м визит эхографических признаков наличия воспалительного процесса не было обнаружено ни у одной из обследованных пациенток, что еще раз указывает на положительное влияние магнито-ИК-свето-лазерного воздействия и медицинского озона на сократительную способность матки и профилактику воспалительных осложнений.

При выполнении УЗИ органов малого таза, помимо эхографии, было также проведено картирование кровотока в сосудах матки с помощью энергетической доплеровской методики и измерение показателей кровотока (IR) в различных отделах сосудистого русла матки с помощью графического доплера, сопоставив все полученные данные с толщиной эндометрия (рис.5.3). Исследования проводились в первой фазе (6-7 дни цикла) и во второй фазе менструального цикла (на 22-25 дни цикла).

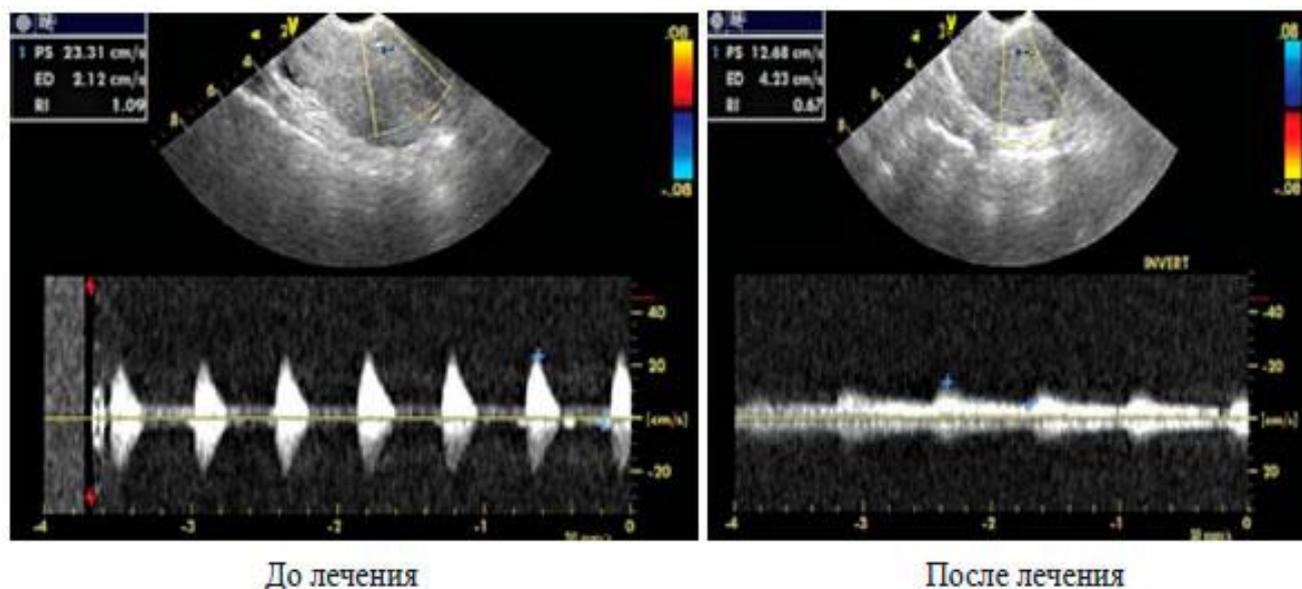


Рисунок 5.3 - Результаты доплерографии у пациентки 1-й группы – до (на следующий день после самопроизвольного выкидыша) и после (через 1 месяц) применения комплексной профилактической терапии

В результате проведения физиотерапевтического лечения у большинства больных установлен выраженный вазодилатирующий эффект в артериальном и вазотонический – в венозном звене сосудистого русла, что способствовало адекватному восстановлению капиллярного кровотока и улучшению тканевого обмена в эндометрии.

Для оценки эффективности проведенного лечения после самопроизвольного выкидыша весьма важными являются отдаленные результаты лечения в восстановлении менструальной и репродуктивной функции. Осмотр пациенток с целью оценки эффективности проведенной профилактической противовоспалительной терапии проводили через 6 и 12 месяцев после самопроизвольного выкидыша.

Гормональная контрацепция после самопроизвольного выкидыша является важнейшим и обязательным компонентом реабилитации, главная цель которой – восстановить структуру, секреторную функцию и рецептивность эндометрия. Учитывая то обстоятельство, что все женщины были репродуктивного возраста, мы обращали особое внимание на выбор ими метода контрацепции (таблица 5.4).

Методы контрацепции	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи- квадрат	P
	абс	%	абс	%		

Гормональная контрацепция (КОК)	62	82,6	6	83,5	0,021	0,885	аб ли
Барьерные средства	13	17,3	1	16,4	0,021	0,885	

ца 5.4 - Методы контрацепции у обследованных пациенток

Как видно из таблицы 5.4, исследуемые группы достоверно не отличаются по применяемым методам контрацепции.

В нашем исследовании после самопроизвольного выкидыша все пациентки применяли контрацепцию в течение ближайших 6-9 месяцев. Среди обследованных 62 (82,6%) пациенток первой и 56 (83,5%) пациенток второй группы принимали КОК. Барьерными методами пользовались 13 (17,3%) женщин первой и 11 (16,4%) пациенток второй группы.

Мы оценили характер восстановления менструальной функции после самопроизвольного выкидыша, результаты которого представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5-Продолжительность менструации у обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша.

Показатели (2 визит)	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	Р
	абс	%	абс	%		
До 8 дней	53	70	35	52,2	5,099	0,024
Более 8 дней	22	29,3	32	47,7	5,099	0,024
Показатели (3 визит)	1-я группа (n=75)		2-я группа (n=67)		Хи-квадрат	Р
	абс	%	абс	%		
До 8 дней	69	92	48	71,6	10,111	0,002
Более 8 дней	6	8	9	28,3	10,111	0,002

Как видно из таблицы 5.5, при втором визите (через 1 месяц после самопроизвольного выкидыша) у большинства пациенток обеих групп продолжительность менструации была менее 8 дней, однако, исследуемые группы отличаются продолжительностью менструации. В первой группе о нормальной продолжительности менструации на втором визите сообщили 70% пациенток, во второй – 52,2% ($p=0,024$). Более 8 дней продолжалась менструация у 22 (29,3%) женщин первой группы и у 32 (47,7%) пациенток второй группы ($p<0,05$).

При детальном анализе характера менструации среди пациенток каждой из групп, установлено, что у пациенток 1-й группы нормальную (до 7-8 дней) продолжительность менструации при 2-м визите имели 70% пациенток, а при 3-м визите – уже 92% ($p<0,05$).

Через 6 месяцев и через год менструальная функция оставалась нарушенной у 2 (2,7%) пациенток первой группы и у 8 (11,9%) женщин второй группы с учетом графиков базальной температуры и тестов на овуляцию ($p<0,05$).

Таким образом, исследования, проведенные после самопроизвольного прерывания беременности, показали, что современные методы физиотерапии (магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия) оказывают противовоспалительное действие, мобилизуют защитные силы организма, обеспечивают иммунокорректирующее действие, а также способствуют восстановлению репродуктивной функции, что подтверждают результаты наших исследований.

Нами также прослежены отдаленные результаты проведенного лечения в плане наступления последующей беременности - данные об особенностях репродуктивной функции обследованных пациенток после самопроизвольного выкидыша через 1.5- 2 года (телефонный опрос с целью получения информации о состоянии репродуктивной функции, наступления и течения последующей беременности).

Анализируя полученные результаты, необходимо учитывать, что все пациентки в течение 6 месяцев после самопроизвольного выкидыша от беременности предохранялись, используя для этого гормональные или барьерные средства. В дальнейшем (спустя 6-12 месяцев) в первой группе планировали

беременность 24 (32,0%) женщин, а 51 (68%) предохранялась от нежелательной беременности. Беременность наступила у 11 пациенток из 24 планировавших и у 8 из них закончились срочными родами, а у 3 – прогрессировала к моменту проведения опроса. В первой группе из женщин, планировавших беременность, с ее наступлением не было ни одного случая самопроизвольного выкидыша. Во второй группе отдаленные результаты лечения были несколько хуже. Планировали забеременеть 21 (31,3%) женщина и 46 (68,7%) - предохранялись от беременности, но беременность наступила только у 6 женщин из 21 планировавших и закончилась у 3 – родами, у 2 – самопроизвольным выкидышем, а у 1 – прогрессировала к моменту проведения опроса.

Таким образом, динамическое наблюдение в течение 18-24 месяцев показало, что своевременное проведение комплексной противовоспалительной терапии, с использованием современных методов физиотерапии, позволяет добиться более быстрого восстановления менструальной и репродуктивной функции у пациенток после самопроизвольного выкидыша.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема невынашивания беременности является одной из главных составляющих репродуктивных потерь. Так, от 15 до 25% всех зарегистрированных беременностей самопроизвольно прерываются, из них 5-20% приходится на долю привычного невынашивания беременности, при этом 80% беременностей прерываются до 12 недель [18, 44, 63, 72, 117, 146].

Вопросы профилактики осложнений после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре являются одной из наиболее важных задач. Поиск эффективных методов профилактики и лечения осложнений после спонтанного прерывания беременности ведется многими исследователями. Большинство работ посвящено лечению уже развившихся при этом осложнений [69, 80, 107, 132, 150].

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований установлены высокая эффективность и широкий спектр действия магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии при многих патологических состояниях, в том числе при гинекологических заболеваниях [17, 21, 45, 81].

В механизме комбинированного действия этих факторов большую роль играют фотохимические процессы, ионизация тканей, ультразвуковые колебания, воздействие магнитных полей и электрических токов, изменение проницаемости клеточных мембран и др. По данным многих исследователей, сочетанное применение упомянутых физических факторов при развившемся воспалительном процессе оказывает сосудорасширяющее, обезболивающее, иммуностимулирующее действие, улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, снижает сенсibilизацию [7, 48, 76, 90, 94].

Вместе с тем, разработка адекватных и эффективных профилактических мероприятий при самопроизвольном прерывании беременности, особенно в зависимости от риска развития возможных осложнений, является весьма актуальной и не полностью решенной проблемой.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности профилактики воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша

в I триместре беременности путем применения магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии.

Под наблюдением находилось 142 пациентки после самопроизвольного выкидыша, которые методом случайной выборки были разделены при обследовании на две группы с учетом примененного метода лечения. К первой группе отнесено 75 женщин после самопроизвольного выкидыша, которым в комплексе лечебных мероприятий после инструментального удаления остатков плодного яйца, применяли антибактериальную, а также магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию. Вторая группа включала 67 пациенток после спонтанного выкидыша, которым проводили только антибиотикотерапию.

Распределение женщин по срокам прервавшейся беременности достоверно не различалось по группам и составляло до 6 недель – 15 (8,9%) пациенток; 6-8 недель – 114 (68,2%) и 9-12 недель – 38 (22,7%) обследованных. Группы были сопоставимы по срокам прерывания беременности.

Всем пациенткам провели общеклиническое обследование: клинические анализы крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, гемостазиограмму, биохимический анализ крови, а также микробиологическое исследование отделяемого из половых путей (бактериоскопия, тест-системы «Фемофлор-16» и «Инбиофлор»).

Для профилактики воспалительных процессов органов малого таза после удаления остатков плодного яйца в послеоперационном периоде использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Милта-Ф», работающий в непрерывном и импульсном режимах, с излучением в ближнем ИК диапазоне спектра. Магнито-ИК-свето-лазерную профилактику начинали в конце первых суток после инструментального удаления остатков плодного яйца, на область проекции матки и придатков.

В качестве аппаратного обеспечения озонотерапии нами была использована медицинская озонотерапевтическая установка «Медозон». Применялась методика парентерального капельного введения озонированного раствора хлорида натрия с концентрацией озона 3-4 мкг/мл со скоростью 30 капель в первые 5 мин и далее

50-60 капель в мин. Общая продолжительность инфузии: флакон 200 мл – 20-30 мин, флакон 400 мл – 40-50 мин. В первые 5 суток озонотерапию проводили через день, далее - 2 раза в неделю. Общее количество процедур на курс лечения составило от 6 до 8.

Анализ анамнестических данных показал, что для обследованных больных со спонтанным выкидышем характерна высокая частота перенесенных гинекологических (хронический аднексит, цервицит) и соматических заболеваний (хронический бронхит, гастрит, холецистит, пиелонефрит), имеющих в основном воспалительный генез. Наши данные совпадают с результатами других исследований (Кузьмина Т. Е. и соавт., 2015; Борзова Н.Ю. и соавт., 2016).

Больные были оценены и оказались сопоставимы по изучаемым признакам. Все женщины были репродуктивного возраста, в анамнезе имели указания на частые инфекционные заболевания, у большинства имелся преморбидный фон для развития воспалительного заболевания после перенесенного самопроизвольного выкидыша.

По результатам проведенного гистологического исследования у пациенток, у которых были выявлены патогенные микробы и условно-патогенные микроорганизмы в повышенном количестве, гистологически было подтверждено наличие нарушенной маточной беременности и лейкоцитарная инфильтрация эндометрия.

Эффективность комплексной профилактики осложнений после инструментального удаления остатков плодного яйца по поводу самопроизвольного выкидыша, включающего антибактериальную, магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию, оценивали клинически и по результатам лабораторных и ультразвуковых исследований. Обследование пациенток мы проводили на 2-3 сутки – 1 визит, после первой менструации – 2 визит, через 3 месяца после самопроизвольного выкидыша – 3-й визит, через 6 месяцев – 4-й визит. При этом мы оценивали следующие симптомы: боли, характер выделений, температурную реакцию, результаты УЗИ органов малого таза, сроки

наступления и характер первой менструации после прервавшейся беременности, восстановление репродуктивной функции.

В первой группе ни у одной из пациенток не отмечено острого или обострения хронического воспалительного процесса, тогда как во второй группе предпосылки для развития хронического эндометрита по данным УЗИ имелись у 4 (9,5%) пациенток.

Всем пациенткам выполнено микробиологическое исследование в динамике. Нами проводилось бактериоскопическое исследование микрофлоры отделяемого из половых путей, тесты «Инбиофлор» и «Фемофлор-16», при этом отмечено присутствие условно-патогенных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов, а также, патогенных микроорганизмов у многих пациенток обеих групп. Установлено, что после проведенного лечения микробиоценоз влагалища восстанавливался быстрее и лучше у пациенток 1-й группы, получивших комплексную профилактическую терапию.

В научных трудах ряд авторов (Липатов И.С. и соавт., 2017; Плужникова Т.А. и соавт., 2015), применявших физические факторы в лечении острых воспалительных процессов обосновывают роль физических факторов как важную составляющую в восстановлении менструальной и репродуктивной функции, в том числе и в отдаленном периоде. Полученные нами клинические данные, несомненно, говорят о том, что воспалительное осложнение после самопроизвольного выкидыша следует рассматривать как общее системное заболевание организма, что согласуется с исследованиями многих авторов (Сухих Г.Т. и соавт., 2012; Brandes M., 2011). При сборе анамнеза обследованных больных выявлена высокая частота (до 75%) перенесенных ранее хронических и хронических экстрагенитальных заболеваний. Данные, которые были получены другими отечественными и зарубежными исследователями (Левкович М.А. и соавт., 2012; Zenclussen A.C., 2013), также подтверждают неблагоприятный преморбидный фон практически у всех пациенток с репродуктивными потерями. Частые рецидивы инфекционно-аллергических патологий могут приводить в

дальнейшем к развитию аутоиммунных заболеваний, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для активации микробных агентов и последующего развития воспалительных заболеваний внутренних половых органов. В результате чего развиваются дальнейшие иммунные нарушения, способствующие хронизации воспалительного процесса [24, 67, 88].

В нашей работе, с целью изучения состояния иммунной системы проведено исследование иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG. В первые дни после перенесенного выкидыша нами отмечено повышение данных показателей по сравнению с нормой. Примененная комплексная терапия с использованием современных технологий позволила нормализовать концентрацию Jg A, Jg M и Jg G, что демонстрирует адекватную реакцию гуморального звена иммунитета на проведенную терапию. Восстановление уровня иммуноглобулинов у пациенток второй группы происходило гораздо медленнее. Это подтверждает эффективность проведенной физиотерапии. Аналогичные данные имеются в работах других авторов, посвященных лечению уже развившихся воспалительных заболеваний [5, 34, 75, 89].

Нами изучены также изменения гемостазиограммы после самопроизвольного выкидыша. Уровень АЧТВ был понижен у всех пациенток, что свидетельствовало об имеющейся гиперкоагуляции. Во всех группах нормализация данного показателя произошла ко 2-му визиту, при этом в группе 2 нормализация АЧТВ происходила медленнее и достигла лишь нижней границы нормы. При исследовании тромбинового времени (ТВ) отмечено, что данный показатель после самопроизвольного выкидыша у большинства пациенток несколько превышал норму (что характеризует гиперкоагуляцию). Проведенное лечение достоверно изменило показатель тромбинового времени ко 2-му визиту, по сравнению с 1-м в сторону его нормализации. При анализе уровня фибриногена выявлено, что у всех пациенток при 1-м визите уровень фибриногена несколько превышал нормальные значения, но уже ко 2-му визиту отмечена нормализация уровня фибриногена. Повышение уровня фибриногена свидетельствует о достаточной его выработке печенью в ответ на активацию

свертывающей системы крови, а также возможно возрастание его концентрации в ответ на воспаление.

При 1-м визите антитромбин III у большинства больных был снижен или лишь приближался к нижней границе нормы, что вероятно было связано с активацией свертывающей системы крови и гиперкоагуляцией, но ко 2-му визиту уровень антитромбина III нормализовался, что свидетельствовало о нормализации системы гемостаза в целом.

Нами выявлено некоторое повышение показателя Д-димера сразу после выкидыша, но на фоне проведенного противовоспалительного лечения в первой группе при 2-м визите отмечено его снижение до нормальных величин. Полученные нами данные в целом совпадают с исследованиями других авторов, посвященных изучению гемостаза у гинекологических больных. [27, 54, 58, 97].

Учитывая возможность потери беременности вследствие циркуляции антител к фосфолипидам, нами проведено обследование всех пациенток на наличие антител к фосфолипидам классов IgG, IgA, IgM. У обследованных нами пациенток при 1-м визите в первой группе концентрация IgG, IgA, IgM была несколько повышена и нормализация данных показателей произошла ко 2-му визиту. Аналогичные результаты получены в научных исследованиях отечественных и зарубежных авторов, изучавших данную проблему [40, 74, 89].

УЗИ органов малого таза проводили всем пациенткам в динамике - до, во время и после лечения с целью диагностики и оценки эффективности проведенной терапии. При этом оценивали размеры матки и состояние полости матки (М-эхо), а также структуру яичников (наличие доминантного фолликула, признаков овуляции, наличие желтого тела). Сравнительный анализ эхограмм первой группы пациенток показал, что расширение полости матки в послеоперационном периоде у них не было отмечено, а во 2-й группе оно имело место у 4 (9,5%) пациенток. То есть, предпосылки для развития хронического эндометрита пациентки 2-й группы имели достоверно чаще, чем пациентки 1-й группы ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании проведенных исследований с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, можно предположить, что риск развития осложнений после самопроизвольного выкидыша зависит от ряда факторов. Применение современных методов физиотерапии (магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия) в комплексе с антибактериальной терапией в качестве профилактических мероприятий после самопроизвольного выкидыша позволяет ликвидировать риск осложнений воспалительного характера, что позволяет данную методику рекомендовать для широкого клинического применения. Так, на фоне применения комплексной терапии воспалительных осложнений в 1-й группе выявлено не было.

Гормональная контрацепция после самопроизвольного выкидыша является важным и обязательным компонентом реабилитации, главная цель которой – восстановить структуру, секреторную функцию и рецептивность эндометрия. Учитывая то обстоятельство, что все женщины были репродуктивного возраста, мы обращали особое внимание на выбор ими метода контрацепции в анамнезе. Достоверных различий между группами не было. В нашем исследовании 62 (82,6%) пациенток первой, 56 (82,5%) второй группы принимали КОК в течение 6 месяцев. Барьерными средствами пользовались 13 (17,3%) женщин первой и 11 (16,4%) женщин в обследованных группах соответственно. Мы оценили характер восстановления менструальной функции после самопроизвольного выкидыша. Динамическое наблюдение за обследованными больными при 3-м визите показало, что длительность менструации до 5-7 дней имела место у 69 (92%) женщин первой группы, у 48 (71,6%) второй группы ($p < 0,05$). Более 7 дней продолжалась менструация у 6 (8,%) женщин первой группы и у 19 (28,3%) пациенток второй группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о лучшем восстановлении менструальной функции у пациенток 1-й группы.

Для оценки эффективности лечения больных после самопроизвольного выкидыша весьма важными являются отдаленные результаты лечения и реабилитация менструальной и репродуктивной функции. Осмотр пациенток проводился через 6 месяцев и, также телефонный опрос через 12-24 месяцев после лечения. Спустя 6 месяцев, в первой группе планировали беременность 24 (32,0%) женщин, а 51 (68,0%) – предохранялись от нежелательной беременности. Беременность наступила у 11 пациенток из 24 планировавших, и к моменту опроса закончилась родами у 8 женщин, а у 3 – прогрессировала. Самопроизвольного выкидыша у женщин, у которых наступила беременность в 1-й группе не было зафиксировано. Во второй группе результаты были

несколько хуже. Планировали беременность 21 (31,3%) женщин, 46 (68,7%) предохранялись от нежелательной беременности, беременность наступила только у 6 пациенток, из которых у 2 беременность самопроизвольно прервалась в первом триместре, а у 3 – закончилась родами, а у 1-прогрессировала к моменту проведения опроса.

Таким образом, динамическое наблюдение обследованных пациенток в течение 24 месяцев показало, что использование современных методов физиотерапии (магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии) позволяет добиться хорошего противовоспалительного эффекта и способствует более быстрому восстановлению менструальной и репродуктивной функции у пациенток после самопроизвольного выкидыша.

ВЫВОДЫ

1. Обследование пациенток после самопроизвольного выкидыша должно включать расширенное микробиологическое исследование с применением современных методов диагностики – «Фемофлор» и «Инбиофлор». Выполнение данных методов дает возможность с высокой точностью и в короткие сроки выявить патогенную микрофлору, детально оценить изменения микробиоценоза половых путей и провести адекватную его коррекцию.

2. Магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия положительно влияют на процессы восстановления организма женщины после самопроизвольного выкидыша. Включение данных современных методов физиотерапии в состав профилактического противовоспалительного лечения позволяет обеспечить достоверно более быструю нормализацию состояния микробиоценоза влагалища, показателей гемостазиограммы, уровня иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM), состояния полости матки и эндометрия по данным УЗИ, по сравнению с аналогичными показателями пациенток, не получавших физиотерапию.

3. Применение магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии в комплексном профилактическом лечении после самопроизвольного выкидыша дает возможность минимизировать риск воспалительных осложнений. У наших пациенток, получавших такую терапию, воспалительные осложнения отсутствовали, тогда как пациентки, не получавшие физиотерапию, имели риск воспалительных осложнений в 13,4% наблюдений.

4. Анализ, проведенный через 18-24 месяца после перенесенного самопроизвольного выкидыша, показал, что использование магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии позволило в течение 6 месяцев восстановить нормальный менструальный цикл у 92% пациенток, а репродуктивную функцию в течение 9-12 месяцев у половины пациенток первой группы, планировавших беременность. Во второй группе, где пациентки не получали физиотерапию после самопроизвольного аборта, менструальная функция восстановилась у 71,6%, а репродуктивная – у четверти пациенток. В первой группе в течение 24

месяцев послесамопроизвольного выкидыша, роды произошли у 8 пациенток из 24 планировавших беременность, а во второй группе - у 3 пациенток из 21.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На первом этапе реабилитации репродуктивного здоровья женщин после самопроизвольного выкидыша, независимо от его генеза, необходимо в кратчайшие сроки провести дообследование, которое должно включать, помимо стандартных методов диагностики, современные диагностические технологии – тесты «Фемофлор» и «Инбиофлор», которые дают возможность с высокой точностью и в короткие сроки выявить патогенную микрофлору половых путей и оценить количество условно-патогенной микрофлоры в течение нескольких часов. УЗИ органов малого таза нужно выполнять до и после проведенного профилактического лечения, с целью диагностики и контроля эффективности терапии. Особое внимание следует обратить на состояние матки (переднезадний размер, содержимое полости, толщина эндометрия).

2. После самопроизвольного выкидыша всем пациенткам необходимо комплексное профилактическое лечение, включающее антибактериальную, магнито-ИК-свето-лазерную и озонотерапию, независимо от данных анамнеза, для предотвращения воспалительных осложнений, а также восстановления менструальной и репродуктивной функций. Антибактериальная терапия должна включать, согласно стандартным рекомендациям, антибиотики широкого спектра действия.

3. Курс магнито-ИК-свето-лазерной терапии можно проводить с использованием полупроводникового лазерного аппарата отечественного производства «Милта-Ф», работающего в непрерывном и импульсном режимах, с излучением в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Курс лечения следует начинать на второй день после самопроизвольного выкидыша и проводить в течение 2-3 дней с использованием интравагинально вводимой насадки, далее – с расположением насадки на передней брюшной стенке, над лобком, в области

проекции матки и её придатков. Процедуры выполняются ежедневно, частота следования импульсов – 600 Гц, мощность излучения светодиодов – 120 мВт, время экспозиции – 6-8 минут. Курс лечения состоит из 8-10 сеансов.

4. Курс озонотерапии можно начинать со второго дня после самопроизвольного выкидыша путем внутривенного капельного введения озонированного физиологического раствора хлорида натрия с концентрацией озона 2-3 мкг/мл со скоростью 30 капель в первые 5 минут и далее – 50-60 капель в мин. Общая продолжительность инфузии объемом 200 мл – 20-30 минут, 400 мл – 40-50 мин. В качестве аппаратного обеспечения озонотерапии может быть использована установка «Медозон», которая предназначена с целью получения озонкислородной газовой смеси и растворения терапевтических доз озона в дистиллированной воде, физиологических растворах или в крови. Перед введением проводится контрольное измерение концентрации озона в растворе с фиксацией полученного результата на этикетке флакона. Озонированный раствор рекомендуется вводить в течение первых 30 минут после приготовления. В первые 5 суток озонотерапию можно проводить через день, затем – 2 раза в неделю. Общее количество инфузий на курс лечения составляет 6-8.

5. После самопроизвольного выкидыша пациенткам необходима контрацепция (барьерная или гормональная) в течение не менее 6 месяцев, пока проводится обследование и восстановительное лечение. При успешно проведенной реабилитации планировать беременность можно начинать спустя 6 месяцев после самопроизвольного выкидыша, при отсутствии противопоказаний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- а бета2-ГП1 – антитела к бета-2 гликопротеину-1;
- а КЛ – антитела к кардиолипину;
- АФЛ – антитела к фосфолипидам;
- АФС – антифосфолипидный синдром;
- ВА – волчаночный антикоагулянт;
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза;
- ВПГ – вирус простого герпеса;
- ГА – гиперандрогения;
- ДК – диеновые конъюгаты;
- ИЛ-1 – интерлейкин 1;
- МД – малоновый диальдегид;
- МИЛТА – магнито-ИК-лазерный аппарат;
- НАД-Н – никотинамиддинуктеотид;
- НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение;
- НФЛ – недостаточность лютеиновой фазы;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПТИ – протромбиновый индекс;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- СОД – супероксид-дисмутаза;
- ТВ – тромбиновое время;
- ФНО – фактор некроза опухолей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прилепская, В.Н. Аборт в I триместре беременности / Клинические рекомендации // под ред. В. Н. Прилепской, А. А. Куземина. -М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 210 с.
2. Батрак, Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С.10-14.
3. Аганезов, С. С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. –С. 62-68.
4. Айрапетов, Д. Ю. Иммунная и иммуногенетическая причины ранних репродуктивных потерь / Д.Ю. Айрапетов, И.М. Ордиянц // Врач. – 2013. – № 7. – С. 5-7.
5. Айрапетов, Д. Ю. Эндокринные изменения у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов / Д.Ю. Айрапетов, И. М. Ордиянц // Врач. – 2012. – № 8. – С. 71-73.
6. Александров, В.В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии: учебное пособие / С.А. Демяненко, В.И. Мизин //- 2-е изд., - 2019.-208с.
7. Александрова, Н. В. Клинико-диагностическое значение определения антител к аденозиндезаминазе у женщин с привычным невынашиванием беременности / Л.В. Ткаченко, И.Ю. Алехина и соавт. // Вест. Рос. унив. дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 304-309.
8. Алексеева, М. С. Современные подходы к ведению женщин с синдромом привычной потери беременности в условиях женской консультации: Автореф. дис.... канд. мед. наук / М.С. Алексеева. – М., 2010. – 24 с.
9. Антипов, М. С. Предгравидарная подготовка эндометрия при невынашивании беременности / Н.Э. Засядкина, Н.А. Жаркин // Вестн. Росс. универ. дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 85-91.

10. Аполихина, И.А. Реабилитация в гинекологии с помощью аппаратной физиотерапии / Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский // Руководство для врачей — М.: Практическая медицина, 2019. — 208 с.
11. Борзова, Н. Ю. Привычный выкидыш: новые подходы в лечении / А.И. Иваненкова, А. И. Малышкина // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2016. — № 5. — С. 42-45.
12. Кузнецова, И.В. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, К.М. Коваленко // Эффектив. Фармакотерапия — 2015. — № 5. — С. 42-49.
13. Лебедева, О.П. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта / О. Н. Ивашова, С. П. Пахомов и соавт. // Проблемы репродукции. — 2014. — № 6. — С. 88-91
14. Боронбаев, А. К. Репродуктивный потенциал женщин, перенесших различные виды медицинского аборта: Автореф. дис.... канд. мед. наук / А.К. Боронбаев. -Казань,- 2011. - 23 с.
15. Боголюбов, В.М. Техника и методики физиотерапевтических процедур (справочник) / Под ред. В.М. Боголюбова// — М.: Издательство БИНОМ, 2018. — 464 с.
16. Воропаева, Е. Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом / Е.Л. Казачков, Б.И. Медведев и соавт. // Вестн. Рос. унив. дружбы народов. — 2009. — № 6. — С. 332-338.
17. Гейниц, А.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405» / А.В. Гейниц //— Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. — 96 с.
18. Гречканев, Г. О. Влияние препарата тиатриазолин на функциональную активность печени, ПОЛ и АОС у пациенток с ВЗМОТ, длительно получающих антибактериальную терапию / Чурикова М. С. // Поликлиника. — 2012. — №4 (1). — С.67-70.

19. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г. Н. Пономаренко // — М.: ГЭОТАР-Медиа, -2016. 688с.
20. Липатов, И.С. Профилактика потерь беременности ранних сроков / Ю.В. Тезиков, В.Л. Тютюнник и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 24-32
21. Идрисова, М.А. Клиническое значение диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза у беременных старше 35 лет/ М. А. Идрисова // Врач. 2007. – №4. – С. 69-70.
22. Качалина, Т. С., Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии / Г. О. Гречканев // Н. Новгород. – 2007. – 292 с.
23. Ковалева, Ю. В. Хронический эндометрит / Ю.В. Ковалева // С-Пб.: «Изд. политех. универ». – 2010. – 204 с.
24. Кузьмина, Т. Е. Прегравидарная подготовка. Современные концепции / Т. Е. Кузьмина, В.А. Пашков, И.А. Клиндухов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – № 5. –С. 47-54.
25. Плужникова, Т. А. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова // Журн. акушерства и жен. болезней. -2015. – № 5. – С. 55-61.
26. Левкович, М. А. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / В.А. Линде, В.О. Андреева и соавт. // Акуш. и гинек. – 2012. – №8/1. – С. 10-14.
27. Лоркипанидзе, Б. А. Современная концепция подхода к проблеме репродуктивного здоровья и инфекций, передаваемых половым путем, у подростков и молодежи / Е.В. Уварова, Л.Е. Сырцова // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2009. – №1. – С. 12-23.
28. Лупояд, В. С. Привычное невынашивание беременности: современный взгляд на старую проблему / И.С. Бородай, О.Н. Аралов. и соавт. // Междунар. мед. журнал. – 2011. – №4. – С. 54-60.

29. Макаева, Д. А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности: Автореф. дис.... канд. мед. наук. / Д.А. Макаева // – М., 2011. – 22 с.
30. Макаров, О. В., Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре / Л.А. Озолия Л. А., Т.Н. Сумеди // Росс. вестник акуш-гинеколог. – 2008. – №6. – С. 28-32.
31. Макацария, А. Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. / А.Д. Макацария, Н.В. Долгушина Н. В. // -М.: Триада-Х, 2008. – 80 с.
32. Малиновский, Е. Л. Стратегия и тактика повышения эффективности лазерной терапии / Е.Л. Малиновский // Руков. для врачей. -М., 2010. – 250 с.
33. Марченко, И. А. Опыт применения фототерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов в амбулаторных условиях / А.И. Шестакова, К. А. Марченко и соавт. // Материалы науч. практ. конф. «Мед. озон и квантовая гемотерапия в акуш.-гин. практике» – М., 2007. – С. 72-73.
34. Москвин, С. В. Термодинамическая модель механизмов терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ)/ С.В. Москваин // Лазер. мед. – 2010. – Т. 14, вып. 1. – С. 48-51.
35. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин, А.А. Ачилов // - М.–Тверь: Триада, 2008. – 256 с.
36. Москвин, С. В. Лазерная хромо- и цветотерапия / С.В. Москвин, В.Г. Купеев В Г. // М.–Тверь: Триада, 2007. – 95 с.
37. Неманова, С. Б. Состояние гемостаза при медикаментозном аборте/ Акушерство и гинекология // С.В. Неманова, В.Г. Купеев – 2011. – № 8. – С. 66-71.
38. Побединская, О. С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности): Автореф. дис. . канд. мед. наук. / О.С. Побединская // М., 2011. – 21 с.

39. Подзолкова, Н. М. Внутриутробная инфекция. Современное состояние проблемы / М.Ю. Скворцова, Н.И. Мельникова // Акуш. и гин. – 2009. – №3. – С. 27-32.
40. Путилова, Н. В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения / Н.В. Путилова // Акуш. и гинеколог. – 2011. – № 4. – С. 31-35.
41. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
42. Радзинский, В.Е. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. // М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.
43. Растегаева, И. Н. Отношение беременных женщин к аборту по данным социологического исследования / И.Н. Растагаева // Бюл. нац. науч.-исслед. инст. обществ. здоровья. – 2011. – Вып. 3. – С. 43-49.
44. Савельева, И. С. Снижение риска инфекционных осложнений при искусственном прерывании беременности и возможности последующей реабилитации / Е.Э. Плотко, М.К. Байкова // Акуш. и гинеколог. – 2011. – № 7-1. – С. 67-72.
45. Саидова, Р. А.. Информативность гормональных показателей ранних сроков беременности для диагностики неразвивающейся беременности у пациенток с гиперандрогенией / З.С. Гусейнова, С.П. Олимпиева и соавт. // Росс. вест. акуш-гинеколог. – 2011. – №4. – С. 4-7.
46. Сандакова, Е. А. Реабилитация женщин после медицинского аборта / В.В. Скрябина В. В., О.В. Рылова // Акуш. и гинеколог. – 2010. – №6. – С. 119-122.
47. Селихова, М. С. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Г.А. Дмитриенко, О.А. Кузнецова и соавт. // Рос. вест. акуш.-гин. – 2012. – №5. – С. 64-66.
48. Серов, В. Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов/ В.Н. Серов // Гинекология. – 2010. – № 2. – С. 26-28.

49. Серов, В. Н. Качество оказания медицинской помощи женщинам при аборте: нерешенные вопросы: пособие для врачей / В.Н Серов // Рос. общество акуш-гинеков. М., 2011. – 62 с.
50. Серов, В. Н. Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии» / Т.А. Федорова, Е.А. Чернуха и соавт. // Физиотер., бальнеол. и реабилит. – 2010. – №3. – С. 47-55
51. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Росс. вест. акуш-гинеков. – 2007. – № 2. – С. 62-64.
52. Сотникова, Н. Ю. Роль регуляторных Т-лимфоцитов и Т-хелперов при невынашивании в ранние сроки беременности / Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева, Н.В. Крошкина и соавт. // Вестн. Росс. универ. дружбы народов. – 2009. – №6. – С. 285-290.
53. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акуш. и гинеков. – 2012. – №1. – С. 128-136.
54. Темботова, И. А. Лазеро- и СМТ-терапия в реабилитации больных хроническим сальпингоофоритом / И.А. Темботова, А.Т. Терёшин, В.В. Чистякова и соавт // Влияние окружающей среды на здоровье населения государств-участников СНГ: Науч-практ. конгр. – Пятигорск, 2013. – С. 158-161.
55. Тетрашвили, Н. К. Ведение первого триместра беременности у женщин с привычными потерями, обусловленными иммунологическими нарушениями / Н.К. Тетрашвили, В.М. Сидельникова В. М., Г.Т. Сухих // Вестн. Росс. универ. дружбы народов. – 2009. – № 6. – С. 125-130.
56. Тирская, Ю. И. Синдром потери плода / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 3. – С. 26-30.
57. Тотчиев, Г. Ф. Реабилитация после неразвивающейся беременности / Г.Ф. Тотчиев, Д.Ч. Гульмухаммедова // Уральск. мед. журнал. – 2012. – №1. – С. 81-84.

58. Федорова, Т. А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии /Т.А. Федорова, С.В. Москвин, И.А. Аполихина // М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,- 2009. – 352 с.
59. Чандра-Д'Мелло, Р. Возможности использования озонотерапии в эндохирургическом лечении больных с бесплодием трубно-перитонеального генеза / Р. Чандра-Д'Мелло, Г.О. Гречканев, Н.С. Перетягина // Росс. вестн. акуш-гинеколог. – 2010. – Т. 10, №1. – С. 19-22.
60. Шарипова, М. Б. Лечение и профилактика послеабортного эндометрита: автореф. дис. . канд. мед. наук./ М.Б. Шарипова // Душанбе, 2010. – 25 с.
61. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии /А.В. Шуршалина // Consilium medicum, -2009. – Том. 11, №6. – С. 36-38.
62. Юдаев, В. Н. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь / В.Н. Юдаев, О.Ф Серова, И.А. Трифонова и соавт. // Вестн. последипл. мед. образ. – 2010. – №1. – С. 36-38.
63. Ящук, А. Г. Иммунный статус у женщин с неразвивающейся беременностью /А.Г. Ящук, Е.М. Попова, Р.Р. Юлбарисова и соавт. // Росс. вестн. акуш-гинеколог. – 2011. – № 5. – С. 16-19.
64. Александров, М.Т. Лазерная флюоресцентная диагностика в медицине и биологии (теория и возможности применения) / М.Т. Александров, Р.А. Афанасьев, О.Г. Гапоненко и соавт. // -М.-2007.-272 стр.
65. Alkhuriji, A.F. The relationship between cytokine gene polymorphism and unexplained recurrent spontaneous abortion in Saudi females / A.F. Alkhuriji, Z.A Alhimaidi Babay et al. // Saudi Med. J. – 2013. – Vol. 34, №5. – P. 484-489.
66. Imedsen, S.L. Immediate versus delayed medical treatment for first-trimester miscarriage: a randomized trial / S.L.Imedsen, K. Rahu, A. Torre et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206,N3. – P. 215-224.
67. Ashton, K.A. Toll-like receptor (TLR) and nucleosome-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms and endometrial cancer risk / K.A. Ashton, A. Proietto, G. Otton et al. // BMC Cancer. – 2010. – №10. – P. 382.

68. Baratto, L. Ultra-low-level laser therapy / L. Baratto, L. Calza, R. Capra et al. // *Lasers Med Sci.* – 2011, Vol. 26, №1. – P. 103-112.
69. Baruch, S. Preimplantation genetic screening: a survey of in vitro fertilization clinics / S. Baruch, D.J. Kaufman, K.L. Hudson // *Genet Med.* – 2008. – Vol. 10, №9. – P. 685-690.
70. Ben-Meir, A. Mifepristone followed by high-dose oxytocin drip for second-trimester abortion: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study / A. Ben-Meir, Y. Erez., T. Feigenberg et al. // *Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 54, №8. – P. 6.
71. Bick, R. L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy / R. L. Bick // *I. Tematol. Oncol. Clin. North Am.* 2008. – Vol. 22, №1. – P. 107-120.
72. Bocci, V. A. Tropospheric Ozone Toxicity vs. Usefulness of Ozone Therapy / V. A. Bocci // *Arch Med Res.* – 2007. – Vol. 38, №2. – P. 265-267.
73. Brandes, M. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss / M. Brandes, J. C. Verzijden, W. L. Nelen et al. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol. 22, №2. – P. 192-199.
74. Carp, H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H.A. Carp // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28, №12. – P. 983-990.
75. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, S.C. Robson, T.U. Kelly et al. // *Lancet.* – 2014. Vol. 2. Issue 6. – P. 323-333.
76. Choi, Y. K. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review / Y. K. Choi, J. Kwak-Kim // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 60, №2. – P. 91-110.
77. Choudhary, N. Second trimester abortion in women with and without previous uterine scar: Eleven years experience from a developing country / N. Choudhary // *Eur J Contracept Reprod Health Care.* – 2011. – Vol. 16, №5. – P. 378-386.
78. Christiansen, O. B. Multifactorial Etiology of Recurrent Miscarriage and Its Scientific and Clinical Implications / O. B., Christiansen, R. Steffensen, H. S. Nielsen, K. Varming // *Gynecol Obstet Invest.* – 2008. – Vol. 66, №4. – P. 257-267.

79. Cocksedge, K. A. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage /K. A. Cocksedge, T. C. Li, S. H. Saravelos et al. // *Z Reprod Biomed Online*. – 2008. – Vol. 17, №1. – P. 151-160.
80. Cohen, M. Factors regulating trophoblast invasion /M. Cohen, P. Bischof // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – Vol. 64, №3. – P. 126-130.
81. Coomarasamy, A. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation / A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz et al. // *Health Technol. Assess.* – 2016. – Vol. 20, №41. – P. 91-92.
82. Dahiya, K. Randomized trial of oral versus sublingual misoprostol 24 h after mifepristone for medical abortion / K. Dahiya, S. Mann, S. Nanda // *Arch Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 284, №1. – P. 59-63.
83. Klemetti, R. Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of births in Finland / R. Klemetti., M. Gissler, M. Niinimäki et al. // *Hum. Reprod.* 2012. – 27. – P. 3315–3320.
84. Ebbers, S. Termination of pregnancy in the 2nd trimester: mifepriston/misoprostol preferable to sulprostone /S. Ebbers, J. W. Creemers, F. K. Lotgering // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2009. – Vol. 153. – P. 138.
85. El-Zibdeh, M. Y. Dydrogesterone support'in threatened miscarriage /M. Y. El-Zibdeh., L. T. Yousef // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 65, №1. – P. 43-46.
86. Escudero, T. Preimplantation genetic diagnosis for complex chromosome rearrangements /T. Escudero A. Estop, J. Fischer // *Am. J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 1.—N.13.-P.1662-1669.
87. Fjerstad, M. Severity of infection following the introduction of new infection control measures for medical abortion / M. Fjerstad // *Contraception.* – 2011. – Vol. 83, №4. – P. 330-335.
88. Godfrey, E. M. Medication abortion within a student health care clinic: a review of the first 46 consecutive cases / E. M. Godfrey // *J Am Coll Health.* – 2012. – Vol. 60, №2. – P. 178-183.

89. Goel, A. Simultaneous administration of mifepristone and misoprostol for early termination of pregnancy: a randomized controlled trial /A. Goel // Arch Gynecol Obstet. – 2011. – Vol. 283, №6. – P. 1409-1413.
90. Guo, S. W. Use of mifepristone to treat endometriosis: a review of clinical trials and triallike studies conducted in China / S. W Guo // Womens Health (Lond Engl). – 2011. – Vol. 7, №1. – P. 51-70.
91. Gupta, S. The role of oxidative: stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review / S.Gupta, A. Agarwal, J. Banerjee, J. G. Alvarez // Obstet. Gynecol. Surv. – 2007. – Vol. 62, №5. – P. 335-347.
92. Haas, D.M. Progestogen for preventing miscarriage / D.M. Haas, P.S. Ramsey //Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Vol.16, №2. – P. 35.
93. Habek, D. Morbidity induced abortion / D.Habek, J. C. Habek // Fetal Diagn. Ther. –2008. – Vol. 23, №2. – P. 140-145.
94. Hansen, P. J. Regulation of immune cells in the uterus during pregnancy in ruminants / P. J. Hansen // J. Anim. Sci. – 2007. – Vol. 85, №13. – P. 30-31.
95. Hess, A.P. Decidual Stromal Cells Response to Paracrine Signal from the Trophoblast: Amhlfication of Immune fnd Angiogenic Modulators / A.P Hess., A.E. Hamilton, S. Talbi // Biol. Reprod. – 2007. – Vol. 76, №1. – P. 102-117.
96. Hudij, I. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth /I. Hudij, B. Stray-Pedersen, J. Szekeres-Bartho // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 109. – P. 36-40.
97. AbdeL-RaoufabdeL-AzizAfifi, R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status /R. AbdeL-RaoufabdeL-AzizAfifi, D.K. ALi, H.M. TaLkhan. J// Egypt Soc. Parasitol. 2013. 43(1): 125-32.
98. Khonina, N.A. Mixed lymphocyte reaction blocking factors (MLR-Bf) as potential biomarker for indication and efficacy of paternal lymphocyte immunization in recurrent spontaneous abortion / N.A., Khonina E.V., Broitman E.Y. Shevela et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 288, №4. – P. 933-937.

99. Koga, K. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders / K. Koga, G. Mor // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, №6. – P. 587-600.
100. Krechetova, L.V. Optimal detection of serum antipaternal antileukocytic antibodies after injection of allogenic lymphocytes in woman with habitual abortions /L.V. Krechetova, M.A. Nikolaeva, L.V. Van'ko et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2012. – Vol. 153, №5. – P. 726-729.
101. Kwak-Kim, J. Immunological modes of pregnancy loss / J. Kwak-Kim, J.C Park, H.K. Ahn et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, №6. – P. 611-623.
102. Menard, J.P. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor / J.P. Menard, C. Mazouni, I. Salem-Cherif et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.115, №1. – P. 134-140.
103. Murphy, F. A. Follow-up for improving psychological well being for women after a miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* / F. A., Murphy, A. Lipp D. L. Powles // – 2012. – №3. – P. 19-23.
104. Neilson, J. P. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* / J. P. Neilson, G. M. Gate, M. Hickey et al.// – 2013. – №3. – P. 41-42.
105. Nelen, W. L. Professionals' perceptions of their patients' experiences with fertility care / W. L. Nelen, I. W. Faber van Empel et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, №5. – P. 1119-1127.
106. Ojha K. Clinical outcomes from a prospective study evaluating the role of ambulation during medical termination of pregnancy / K. Ojha // *Contraception.* – 2012. – Vol. 85, №4. – P. 398-401.
107. Petersen, K. Abortion laws and medical developments: a medico-legal anomaly in Queensland / K. Petersen // *J Law Med.* – 2011. – Vol. 18, №3. – P. 594-600.
108. Mevorach-Zussman, N. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational stud. / N. Mevorach-Zussman, A. Bolotin, H. Shalev et al. // *J. Med. Perinat.* 2012. 40(5). 495-501.

109. Rai, R. Does first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriages? / R. Rai, A. Coomarasamy, E. G. Truchanowicz // *B. M. J.* – 2011. – Vol. 18. – P. 342.
110. Saccone, G. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / G. Saccone, C. Schoen, J.M. Franasiak et al. // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 107, №2. – P. 430-438.
111. Samir, H. Monitoring of embryonic and fetal losses in different breeds of goats using real-time B-mode ultrasonography / H.Samir, A. T. Karen Ashmawy et al. // *Theriogenology.* – 2016. – Vol. 85, №2. – P. 207-215.
112. Shah, I. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends / I. Shah, E. Ashman // *Reprod. Health Matters.* – 2010. – Vol.18, №36. – P. 90-101.
113. Ylor, B.D. Variants in Toll-like receptor 1 and 4 genes are associated with *Chlamydia trachomatis* among women with pelvic inflammatory disease / B.D. Ylor, T. Darville. R.E. Ferrell et al. // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, №4. – P. 603-609.
114. Tunzal, O. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage / O.Tunzal, A. M. Gimezoglu, J. P. Souza // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – №9. – P. 42-34.
115. Walch, K. T. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and eceptions / K. T Walch, J. C. Huber // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, №2. – P. 375-389.
116. Williams, Zev. Inducing tolerance to pregnancy/ Zev. Williams // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, №12. – P. 1159-1161.
117. Wiltbank, M.C. Pivotal periods for pregnancy loss during the first trimester of gestation in lactating dairy cows / M.C. Wiltbank, G.M. Baez, A. Garcia-Guerra et al. // *Theriogenology.* – 2016. – Vol. 86, №1. – P. 239-253.
118. Witkin, S. S. Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women / S. S. Witkin, M. G. Gondo da Silva et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. – Vol. 71, №3. – P. 158-162.

119. Witkin, S. S. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy / S. S. Witkin, I. M. Linhares, A. M. Bongiovanni et al. // *B. J. O. G.* – 2011. – Vol. 118, №2. – P. 145-153.
120. Yunzal-Butler, C. Medication abortions among New York City residents / C. Yunzal-Butler, J. Sackoff, W Li. // 2001-2008 // *Perspect Sex Reprod Health.* – 2011. – Vol. 43, №4. – P. 218-223.
121. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy / A. C. Zenclussen // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69, №4. – P. 291-303.