

На правах рукописи

ТАШУХОЖАЕВА

Диана Тахировна

**ПРОФИЛАКТИКА ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ ПРИ
САМОПРОИЗВОЛЬНОМ АБОРТЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД - 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач РФ
Салов Игорь Аркадьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор;
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
кафедра акушерства и гинекологии ФУВ;
Вдовин Сергей Васильевич, профессор
кафедры;

доктор медицинских наук, профессор;
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России;
кафедра акушерства и гинекологии ФПК и
ППС; **Федорович Олег Казимирович**,
заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «30» октября 2013 г. в «12.00» часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.05 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «27» сентября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. До настоящего времени бездетные браки остаются важной медицинской и социальной проблемой. В современном акушерстве невынашивание беременности рассматривается как одна из главных составляющих репродуктивных потерь (Мирлас Е.М., 2008; Балханов Ю.С., 2009; Кузнецова О.А., 2013). Согласно современным данным, самопроизвольно прерываются от 15 до 25% всех зарегистрированных в мире беременностей, 80% из них прерываются до 12 недель гестации (Сидорова И.С. и соавт., 2009; Воропаева Е.Е., 2011; Гуменюк Е.Г., 2012). В РФ частота самопроизвольного аборта (СА) продолжает возрастать (Доброхотова Ю.Э., 2010; Воропаева Е.Е., 2011). В России ежегодно происходит до 170000 СА, при этом большое количество очень ранних и субклинически протекающих прерываний беременности не учитывается (Радзинский В.Е., 2009). Каждый эпизод СА усугубляет имеющиеся нарушения репродуктивного здоровья женщины (Ищенко Л.С., 2007; Саpг Н.А., 2007).

По данным литературы, у женщин с патологией репродуктивной системы отмечается высокая частота хронических эндометритов (Корнеева И.Е. и соавт., 2005; Радзинский В.Е., 2009). Воспалительные заболевания органов малого таза и хирургические вмешательства в полости матки – известные факторы развития внутриматочных синехий, ведущих к бесплодию. У больных с бесплодием внутриматочные синехии наблюдаются более чем в половине случаев (Корсаk В.С., 2007).

Проблеме СА посвящены многие фундаментальные исследования. Однако целый ряд вопросов до сих пор остаётся нерешённым. Сведения об особенностях адаптационных реакций и эндогенной интоксикации, иммунного статуса, микроциркуляции и тканевого метаболизма эндометрия у женщин с СА фрагментарны и противоречивы. Очевидно, что без знания этих особенностей полноценное восстановление репродуктивного здоровья женщины после СА невозможно. Не исследованы особенности и роль в генезе образования внутриматочных синехий баланса тканевых цитокинов в эндометрии, уровня перфузии и тканевого газообмена у пациенток с СА. Отсутствуют информативные маркеры выраженности воспалительного процесса на местном (маточном) уровне при СА.

В настоящее время вопрос о необходимости предгравидарной подготовки у женщин с привычной потерей беременности решён однозначно, разработаны целенаправленные лечебно-диагностические алгоритмы и клинические протоколы (Савичева А.М., 2009; Воропаева Е.Е., 2011). В то же время работы, посвященные проблеме периоперационной профилактики и лечения хронического эндометрита и, в частности, внутриматочных синехий после СА, немногочисленны.

Цель исследования: разработать этиопатогенетически обоснованную периперационную терапию у пациенток с самопроизвольным абортом, направленную на снижение частоты и выраженности внутриматочных синехий.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска развития внутриматочных синехий у пациенток с самопроизвольным абортом.
2. Оценить особенности цитокинового профиля и эндогенной интоксикации у пациенток после самопроизвольного аборта в зависимости от бактериальной флоры метроаспирата, определить их связь с частотой и выраженностью внутриматочных синехий.
3. Исследовать особенности маточной регионарной гемодинамики, микроциркуляции и тканевого дыхания у пациенток после самопроизвольного аборта, провести анализ взаимосвязи выявленных перфузионно-метаболических изменений с образованием и выраженностью внутриматочных синехий.
4. Разработать дифференцированную систему диагностических и периперационных лечебно-корректирующих мероприятий у пациенток с самопроизвольным абортом с целью снижения частоты формирования и выраженности внутриматочных синехий.
5. Оценить эффективность разработанной системы профилактики внутриматочных синехий у пациенток после самопроизвольного аборта.

Научная новизна.

Впервые проблема прогнозирования синдрома Ашермана рассматривается комплексно с оценкой анамнестических, клинических и функционально-лабораторных критериев риска.

Впервые исследованы особенности тканевой продукции цитокинов, тканевого уровня эндотоксина, микроциркуляции и тканевой оксигенации эндометрия при самопроизвольном аборте.

Впервые продемонстрирована взаимосвязь между особенностями микроциркуляции, тканевого газообмена эндометрия, локального уровня цитокинов, эндотоксина, бактериальной флоры метроаспирата при самопроизвольном аборте с выраженностью внутриматочных синехий в отдаленном послеоперационном периоде.

Впервые в качестве ранней реабилитации эндометрия при самопроизвольном аборте использована профилактика внутриматочных синехий с применением 0,01% раствора мирамистина и геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Мезогель®) в сочетании с внутриматочной лазеротерапией.

Доказана клиническая и функционально-лабораторная эффективность предложенного комплексного подхода в профилактике внутриматочных синехий у

пациенток с самопроизвольным абортom. Достигнутая нормализация показателей регионарной маточной гемодинамики, микроциркуляции эндометрия, тканевой оксигенации и локального баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к снижению частоты и выраженности образования внутриматочных синехий, что способствует сохранению репродуктивного потенциала женщин.

Практическая значимость. Применение оптимизированного метода профилактики послеоперационного образования внутриматочных синехий у пациенток с самопроизвольным абортom позволило снизить частоту их развития в 3,5 раза и предотвратило развитие синдрома Ашермана в 100% случаев.

Положения, выносимые на защиту:

1. Патогенетическими механизмами развития внутриматочных спаек являются дисбаланс органного цитокинового статуса, связанный со снижением противовоспалительных и увеличением провоспалительных цитокинов в полости матки, нарушения микроциркуляции и тканевого дыхания эндометрия.
2. Разработанный комплексный подход к профилактике послеоперационного образования внутриматочных синехий у пациенток с самопроизвольным выкидышем, включающий клиничко-анамнестические данные, ультразвуковое исследование органов малого таза, бактериологические исследования, оценку цитокинового статуса, исследование состояния перфузионно-метаболических отношений в эндометрии, позволяет выявить и определить причины структурно-функциональных изменений эндометрия, а главное – реализовать дифференцированный подход к его восстановлению.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертации были доложены на областных научных обществах акушеров-гинекологов (Саратов, 2008, 2010, 2012, 2013); IV съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2008); XV Поволжской научно-практической конференции «Дискуссионные вопросы и инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (Волгоград, 2013); на межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» (Саратов, 2013); XI Всемирном конгрессе по перинатальной медицине (Москва, 2013). Работа доложена и обсуждена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета и акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 в журналах, включенных ВАК в число изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов работы. Разработанная система диагностических и периоперационных лечебно-корректирующих мероприятий внедрена в отделениях гинекологии МУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова, МУЗ «10-я Клиническая больница» г. Саратова, ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

Результаты исследований используются в процессе обучения студентов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета, а также курсантов на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования больных, глав с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 206 источников, из которых 119 отечественных и 87 иностранных. Работа содержит 20 таблиц и 64 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На первом этапе нашей работы с целью изучения эпидемиологической ситуации по распространённости внутриматочных синехий у пациенток с СА, а также выявления факторов риска возникновения этой патологии, проведён ретроспективный анализ 254 историй болезни пациенток, проходивших плановое обследование по программе реабилитации спустя 3 месяца после хирургического опорожнения полости матки в связи с СА. Результаты проведенной гистероскопии послужили основанием для разделения пациенток на две подгруппы: I подгруппа – пациентки с выявленными внутриматочными синехиями ($n = 71$); II подгруппа – пациентки, у которых не образовалось внутриматочных спаек ($n = 183$). Нами использовалась классификация внутриматочных синехий, разработанная Европейской ассоциацией гинекологов-эндоскопистов (ESH, 1989).

На втором этапе было проведено комплексное обследование 90 пациенток – группа проспективного анализа; разработан патогенетически обоснованный метод периоперационной терапии для снижения частоты и выраженности внутриматочных синехий у пациенток с СА. 60 пациенток с диагнозом самопроизвольный аборт при сроке 8-10 недель беременности были разделены на две группы, в зависимости от метода лечения: основная группа – 30 пациенток, в комплексном лечении которых, наряду с традиционным лечением, использовался разработанный метод периоперационной

терапии; группа сравнения состояла из 30 пациенток с СА, получавших общепринятую терапию. Контрольная группа включала 30 относительно здоровых женщин с физиологическим течением беременности, поступивших в 1-ю ГKB г. Саратова для проведения искусственного аборта по собственному желанию.

В основную группу и группу сравнения пациентки были отобраны по следующим критериям:

- 1) критерии включения: детородный возраст (20-28 лет), самопроизвольный аборт при сроке гестации 8-10 недель, подтвержденный патоморфологическим заключением, информированное согласие женщины на участие в исследовании;
- 2) критерии исключения: аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность, новообразования органов малого таза, хромосомная патология, дисгормоноз, экстрагенитальная патология - врожденная и приобретенная тромбофилия, ВИЧ-инфицирование, туберкулез, перенесенные в период беременности и в ближайшее время до нее острые воспалительные заболевания, отказ женщины от участия в исследовании.

На третьем этапе проведено сравнительное изучение эффективности разработанного нами метода периабортной терапии у пациенток с СА.

Протокол исследования включал анамнестический и клинический анализы, общий и гинекологический осмотры, стандартный спектр лабораторных исследований, микробиологическое исследование образцов метроасpirата с определением чувствительности к антибиотикам. Определение специфических антител бактериальных и вирусных возбудителей, входящих в TORCH-комплекс, проводили методом твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа (ИФА). Определение ДНК возбудителя осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Выполняли динамический УЗ - скрининг матки, гистеросальпингографию по стандартной методике с использованием гистероскопа и мини-гистероскопа фирмы «Storz» (Германия) и цитологическое исследование метроасpirатов.

Дополнительными методами обследования являлись:

- ✓ Исследование маркеров эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), молекул средней массы (МСМ) общепринятыми методами.
- ✓ Определение уровня общего эндотоксина в сыворотке крови и аспирате из полости матки методом активированных частиц (МАЧ – Endotox spp.), разработанным в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (решение комитета по новым медицинским технологиям МЗ РФ от 24.03.2003г.), с помощью стандартных наборов.

- ✓ Исследование уровня противо- (IL-4, 10) и провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF- α) в сыворотке крови и аспирате из полости матки методом ИФА с использованием реактивов фирмы «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск, Россия).
- ✓ Допплерографическое исследование маточного кровотока при помощи прибора «НИТАСНИ – 5500» (Япония) с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5- 5,0 МГц и полостных датчиков 5,0-7,5 МГц. Анализировали показатели кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, спиральных артериях с расчетом индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ). В маточных венах определяли максимальную (ТАМх) и минимальную скорости линейного потока (ТАМн), скорость объемного потока (Volume Flow - VF) и диаметр сосудов.
- ✓ Исследование микроциркуляции и тканевого газообмена в эндометрии методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии при помощи аппарата «ЛАКК-М» (Россия). Методом ЛДФ определяли показатель микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах (пф.ед.). Транспорт кислорода в микроциркуляторном русле и его потребление тканью оценивали с помощью комплексной характеристики – эффективности кислородного обмена (ЭКО). Также изучался флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК), для чего оценивали интенсивность излучения флуоресценции различных ферментов окислительного метаболизма.

Стандартная терапия пациенток с СА в обеих группах включала: антибактериальные препараты широкого спектра действия в течение 5-7 дней (метронидазол - 250 мг per os через 8 часов 3 р/сут., цефтриаксон - в/м 1,0 г через 12 часов 2 р/сут.); антимикотические препараты (флуконазол 150 мг per os однократно, повторно по показаниям); утеротонические средства (окситоцин по 5 ЕД 2 раза в день в/м в сочетании с 2% раствором папаверина по 2 мл или но-шпой по 2 мл 40 мг в течение 2-3 дней); санацию влагалища (по показаниям); иммунокорректирующую терапию (ректальные суппозитории «Виферон» 1 млн. МЕ 2 раза в сутки, 10 дней).

В основной группе был использован метод локального воздействия, включающий опорожнение полости матки, аспирационно-промывное дренирование полости матки с использованием 0,01% раствора мирамистина и подведение геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Мезогель®) под гистероскопическим контролем в объеме 5-10 мл в сочетании с внутриматочной лазеротерапией. Для проведения внутриматочной лазеротерапии использовали лазерный аппарат «ЛАСТ-02» (Россия), генерирующий лазерное излучение с длиной волны 0,65 мкм, с мощностью облучения 5,0 \pm 0,5 мВт. С целью предотвращения формирования внутриматочных синехий в полость матки устанавливали полый прозрачный катетер с фиксирующей манжетой V=5 мл. Для

проведения процедуры внутриматочной лазеротерапии рабочая часть световода помещалась в ранее установленный катетер. Экспозиция облучения в начале лечения составляла 5-8 мин., затем увеличивалась до 10 минут, проводили один сеанс в день на протяжении 5 суток.

Этапы исследования: перед опорожнением полости матки; интраоперационно, после удаления остатков плодного яйца; на 5-е послеоперационные сутки; через 3 месяца после операции.

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде ($M \pm \sigma$), где M – выборочная средняя величина, σ – выборочное стандартное отклонение; при отличии выборочного распределения от нормального – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$), где Me – медиана; $Q1-1$ (25%) квартиль; $Q3-3$ (95%) квартиль). Оценку вероятности равенства дисперсий производили с помощью F-теста. Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Показатель «отношение шансов» (OR, odds ratio) рассчитан с помощью многофакторной логической регрессии. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение.

В ходе ретроспективного анализа было выявлено, что в качестве факторов риска развития внутриматочных синехий после СА могут рассматриваться всего нескольких анамнестических критериев. Для варикозной болезни вен нижних конечностей и малого таза OR составил 2,56 (CI: 1,04-6,34), $F = 0,044$, $\chi^2 = 4,4$, при этом риск развития выраженного спаечного процесса соответствовал 13,41 (CI: 2,33-59,04), $F = 0,009$, $\chi^2 = 13,41$. Другим клиническим проявлением сосудистой патологии с застойными явлениями в венах малого таза является хронический геморрой, частота развития внутриматочных синехий на фоне которого возрастала более чем в 6 раз – OR = 6,67 (CI: 1,26-35,21), $F = 0,021$, $\chi^2 = 6,51$. Отношение шансов выраженного спаечного процесса составило 35,2 (CI: 4,09-302,84), $F = 0,007$, χ^2 достигал = 23,99. Наличие хронических очагов инфекции также значимо увеличивало риск развития спаечного процесса в полости матки – OR = 2,75 (CI: 1,09-6,94), $F = 0,037$, $\chi^2 = 4,93$, а выраженной его формы - в 36,2 раза при (CI: 4,21-311,4), $F = 0,006$, $\chi^2 = 24,70$. Наибольшие значения в этих показателях имеют хронические заболевания мочевыделительной системы.

В результате проведенного анализа влияния гинекологической патологии на развитие и выраженность внутриматочных синехий было выявлено, что наибольший риск развития внутриматочного спайкообразования создают фоновые заболевания шейки матки, наличие миоматозных узлов в матке, хирургические вмешательства на матке и ее придатках; 2 и более искусственных абортов и неразвивающаяся беременность в анамнезе. Для фоновых заболеваний шейки матки отношение шансов развития внутриматочных синехий составило 3,03 (CI: 1,66-5,53), $F = 0,000$, $\chi^2 = 13,6$; для миомы матки – OR = 3,65 (CI: 1,30-10,22), $F = 0,017$, $\chi^2 = 6,79$; для гинекологических операций – OR = 2,4 (CI: 1,02-5,64), $F = 0,051$, $\chi^2 = 4,21$; большое количество выполненных выскабливаний полости матки увеличивает риск развития синехий в 3,51 раза при (CI: 1,8-6,84), $F = 0,000$, $\chi^2 = 14,56$; неразвивающаяся беременность в анамнезе повышает риск в наибольшее количество раз – OR = 4,79 (CI: 1,36-16,91), $F = 0,013$, $\chi^2 = 7,05$. Длительное нахождение мертвого плода в полости матки (при предыдущей неразвивающейся беременности) OR составило 4,1 (CI: 1,91-8,8), $F = 0,000$, $\chi^2 = 14,56$, а риск развития выраженного спаечного процесса соответствовал 30,18 (CI: 5,36-169,9), $F = 0,000$, $\chi^2 = 30,47$. Признаки «Нарушение овариально-менструального цикла» и «Хронические воспалительные заболевания органов малого таза» достоверно не увеличивали риск развития внутриматочных синехий: OR = 1,9 (CI: 0,58-6,21), $F = 0,324$, $\chi^2 = 1,18$ и OR = 1,83 (CI: 0,89-3,78), $F = 0,130$, $\chi^2 = 2,73$ соответственно, так как частота встречаемости этой патологии в подгруппах существенно не отличалась.

Всем пациенткам ретроспективной группы проводили ИФА, ПЦР диагностика и посев метроаспираатов для определения состава микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Спайкообразование было связано лишь с одним патогенным агентом – хламидийной инфекцией – OR для развития синехий составило 7,08 (CI: 3,64-13,79), $F = 0,000$, $\chi^2 = 38,36$, для развития выраженного спаечного процесса соответствовало 21,58 (CI: 3,91-118,98), $F = 0,000$, $\chi^2 = 22,77$.

При изучении качественного состава микрофлоры среди женщин с СА обращало на себя внимание многообразие выявленного спектра. В большинстве случаев выявлены условно-патогенные микроорганизмы (*Escherichia coli* - в 35,21% vs 17,48% – в группе контроля; *Enterococcus sp.* - в 19,71% vs 8,74%; *Enterobacter* – 15,49% vs 7,65%; *G. vaginalis* – 35,21% vs 7,65%). Таким образом, развитию спаечного процесса способствовала факультативно анаэробная флора с возможно восходящим путем инфицирования. В большинстве случаев в посевах были выявлены монокультуры - в I группе в 81,43%, в группе пациенток с выявленными синехиями – в 77,46% случаев. Наибольший процент бактериальных ассоциаций представлен с *E. Coli* (71,42%). Наличие в метроаспиратах

E.Coli повышало риск спайкообразования в 2,56 раза с (CI: 1,38-4,76), $F = 0,004$, $\chi^2 = 9,23$; риск распространенного образования спаек в 11,8 раза с (CI: 2,19-63,53), $F = 0,003$, $\chi^2 = 12,57$.

Проведение логистического регрессионного анализа позволило выявить наиболее существенные предикторы развития внутриматочных спаек (табл. 1).

Таблица 1

Оценки параметров логистической регрессии для признака «Развитие внутриматочных синехий»

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Хламидийная инфекция	38,36	64,8	0,0001
Длительное нахождение мертвого плода в полости матки в анамнезе	14,56	67,2	0,0001
2 и более искусственных аборта	14,56	69,9	0,0001
Фоновые заболевания шейки матки	13,6	73,2	0,0001
Наличие в метрoаспиратах E. Coli	9,23	76,5	0,004
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	7,05	84,7	0,013
Миома матки	6,79	86,9	0,017
Хронический геморрой	6,51	88,2	0,021
Хронический пиелонефрит	4,93	93,2	0,037
Варикозная болезнь	4,4	95,3	0,044
Гинекологические операции	4,21	100,0	0,050

Проведенное исследование интегральных показателей токсичности у женщин с СА и нормально развивающейся беременностью показало, что исходные значения ЛИИ, ЦИК, МСМ, эндотоксина сыворотки крови среди пациенток группы сравнения и группы контроля достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$). Определение эндотоксина в сыворотке крови методом активированных частиц не дало ни одной положительной реакции ни в одной из групп и не превышал $4,5 \pm 1$ пкг/мл. При выполнении оценки содержания эндотоксина в материале метрoаспирата пациенток группы сравнения было обнаружено его повышение до уровня 2СА в трех и до уровня 3СА - в двух случаях. В группе контроля концентрация эндотоксина в метрoаспиратах не превышала 1СА уровень.

На 5-е послеоперационные сутки в обеих группах прослеживается динамика увеличения концентрации биохимических маркеров эндотоксемии. Однако, если в контрольной группе эти показатели достоверно не отличались от исходных значений ($p > 0,05$), то в группе сравнения разница концентрации изучаемых показателей стала статистически значимой, кроме показателя ЛИИ. Уровень эндотоксина выше пороговых значений ($4,5 \pm 1$ пкг/мл) в сыворотке крови на 5-е послеоперационные сутки не выявлялся. В метрoаспиратах у пациенток с СА концентрация эндотоксина несколько снизилась, различия с исходными значениями были достоверными при $p = 0,031$.

При изучении цитокинового профиля выявлено, что до операции средний уровень «системных» цитокинов в группах статистически не различался, хотя значения IL-8 и IL-10 в группе пациенток с СА значимо превышали показатели группы контроля; при этом в обеих группах концентрация всех изучаемых цитокинов не превышала нормальных значений. При этом содержание как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в аспирате из полости матки, резко превышает их содержание в сыворотке крови. Наиболее высокие значения регистрировались при митоген-индуцированной продукции цитокинов. Несмотря на то что средний уровень «тканевых» цитокинов в группе пациенток с СА превышал аналогичные показатели группы контроля более чем в 1,5-5 раз, достоверные межгрупповые различия при спонтанной продукции были отмечены только по уровню IL-8 и IL-10, то при митоген-индуцированной продукции статистически достоверная разница была выявлена по всем цитокинам, кроме TNF- α . Отсутствие достоверности межгрупповых различий при явном превышении средних значений в группе сравнения объясняются лишь большим интервалом значений концентрации цитокинов при их анализе. Так, например, уровень минимального значения IL-1 β в контрольной группе при спонтанной продукции составил 12,0 пкг/мл, а максимальный – 42,0 пкг/мл, а при митоген-индуцированной – 14,0 и 37,0 пкг/мл vs 11,0 – 124,0 пкг/мл и 10,0 - 523,4 пкг/мл в группе сравнения. IL-8 имел в группах следующие крайние значения – 23,85 - 11873 пкг/мл при спонтанной и 4657 - 11679 пкг/мл при митоген-индуцированной в контрольной группе, и 676,0 - 12404,0 и 873,0 - 12001,0 пкг/мл - в группе сравнения соответственно. TNF- α – 4,6 - 39,8 / 23,9 - 350,0 vs 12,0 - 72,0 / 61,6 - 720,0 пкг/мл. IL-4 – 24,0 - 84,5 / 20,0 - 83,7 vs 12,0 - 122,0 / 23,0 - 158,0 пкг/мл. IL-10 – 80,0 - 128,0 / 78,0 - 149,0 vs 89,0 - 489,0 / 87,0 - 1325,0 пкг/мл. Также следует отметить, что в отличие от группы контроля, у женщин с СА отмечается значимое увеличение среднего значения митоген-индуцированной продукции провоспалительных цитокинов по сравнению со спонтанной. Зависимость соотношения противовоспалительных цитокинов в этой группе была противоположной. В контрольной группе значимые отличия между спонтанной и митоген-индуцированной продукцией цитокинов были выявлены только по уровню TNF- α (в 9,94 раза).

При сопоставлении выявленных изменений цитокинового профиля и характера бактериальной флоры метроаспираатов была отмечена следующая зависимость: значительно возрастали цитокины, стимулированные кишечной микрофлорой, по сравнению с другими культурами. Средняя концентрация TNF- α ($49,92 \pm 12,85$ пкг/мл) и IL-1 β ($92,40 \pm 36,26$ пкг/мл) была выше в культуре, стимулированной липосахаридом E.Coli; при этом концентрация IL8 ($8851,00 \pm 766,18$ пкг/мл), IL-4 ($53,00 \pm 11,35$ пкг/мл) и IL-10 ($311,75 \pm 103,88$ пкг/мл) возростала меньше.

При стимуляции *G.vaginalis*, *Enterococcus* и *Enterobacter* цитокиновый профиль был схожим и менее выраженным по сравнению с *E.Coli*. Средний уровень TNF- α - (12,86 \pm 5,75 пкг/мл), (16,95 \pm 11,58 пкг/мл) и (12,20 \pm 4,76 пкг/мл) vs (44,37 \pm 12,69); IL-1 β - (17,20 \pm 7,25 пкг/мл), (18,57 \pm 8,82 пкг/мл) и (11,70 \pm 3,20 пкг/мл) vs (62,92 \pm 38,47); IL-8 - (7206,71 \pm 3084,51 пкг/мл), (7972,29 \pm 2071,94 пкг/мл) и (7811,67 \pm 2057,94 пкг/мл) vs (10642,71 \pm 1629,74 пкг/мл); IL-4 - (82,18 \pm 25,19 пкг/мл), (53,16 \pm 24,73 пкг/мл) и (38,00 \pm 6,08 пкг/мл) vs (69,50 \pm 20,90 пкг/мл); IL-10 - (334,83 \pm 299,25 пкг/мл), (132,78 \pm 67,83 пкг/мл) и (91,33 \pm 5,03 пкг/мл) vs (370,00 \pm 120,91 пкг/мл). *Ureaplasma parvum* демонстрировала средний ответ с возрастанием только IL-8 (10214,50 \pm 635,68 пкг/мл) и IL-4 (43,28 \pm 13,13 пкг/мл). Концентрация цитокинов, ассоциированная с бактериальными культурами, была выше по сравнению с нестимулированной бактериями продукцией цитокинов.

Исследование цитокинового профиля на 5-е послеоперационные сутки показало, что в послеоперационном периоде изучаемые параметры в группах претерпели разнонаправленные изменения. Так, если концентрация провоспалительных цитокинов возросла в обеих группах, то уровень IL-4 и IL-10 в группе пациенток с СА стал иметь тренд к снижению, в то время как в контрольной группе он существенно повысился.

Данные измерения доплерометрических показателей в артериальных сосудах свидетельствовали об увеличении сосудистой резистентности, что, возможно, и явилось неблагоприятным фактором для дальнейшего развития беременности у этой группы пациенток. В маточных артериях выявлено достоверное увеличение показателей ИР у пациенток с самопроизвольным абортom в сравнении с аналогичными показателями у женщин с нормально развивающейся беременностью (0,79 и 0,75 соответственно, $p < 0,001$). В аркуатных артериях ИР в группах составил 0,73 и 0,66 ($p < 0,001$), ПИ – 1,25 и 1,20 соответственно ($p < 0,001$). В радиальных артериях ИР составил 0,70 и 0,60 ($p < 0,001$). В спиральных артериях - 0,62 и 0,53 соответственно ($p < 0,001$). При этом у пациенток контрольной группы кровотоков в спиральных артериях имел венозный характер в 10% случаев, а в группе сравнения - в 50% случаев. Оценка состояния венозного компонента маточной гемодинамики выявила достоверно больший диаметр вен (в 2 раза), линейных скоростей потока (TAMx и TAMn: в 1,5 и 1,37 раза) и объемного венозного потока - в 6,6 раза по сравнению с показателями контрольной группы при $p < 0,001$.

Исследование показателей маточной гемодинамики на 5-е послеоперационные сутки показало, что в послеоперационном периоде изучаемые параметры в группах претерпели однонаправленные изменения: увеличилась как резистентность сосудов артериального русла, так и скоростные характеристики венозного оттока.

Результаты проведенного исследования перфузионно-метаболических отношений в эндометрии пациенток с СА представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели тканевой перфузии и газообмена эндометрия у пациенток обследуемых групп (M±σ)

Показатели	Группы	Группа контроля (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
ПМ, пф.ед		19,61±2,28	13,58±1,83; p = 0,000***
U, отн.ед		1,30±0,05	1,34±0,07; p = 0,003**
ФПК, отн.ед.		1,18±0,08	1,12±0,07; p = 0,004**
ЭКО, отн.ед		30,53±5,21	20,63±4,12; p = 0,000**

Примечание: n – количество пациенток в подгруппе; * - достоверность различий по сравнению с группой контроля - при p<0,05, ** - при p<0,01, *** - при p<0,001.

Все эти показатели свидетельствуют о том, что у женщин с самопроизвольным абортom имеются исходные, предрасполагающие к синдрому потери плода, перфузионно-метаболические нарушения в тканях матки. Исследование показателей тканевой перфузии и газообмена на 5-е послеоперационные сутки показало, что в послеоперационном периоде показатель тканевой перфузии (ПМ) снижается в обеих группах на 40,38% (11,69±1,62) в контрольной группе и на 43,96% в группе сравнения (7,61±2,31). При этом в эндометрии пациенток с самопроизвольным абортom стало преобладать анаэробное окисление. За счет снижения амплитуды НАДН и увеличения ФД показатель ФПН в группе сравнения стал менее 1 – (0,94±0,17), тогда как в контрольной он превышал это значение – (1,05±0,05). Межгрупповая разница показателя, отражающего интенсивность окислительного метаболизма в тканях, была достоверной при p = 0,006. Показатель ЭКО стал ниже показателей контрольной группы в 1,44 раза (p < 0,001) несмотря на достоверно (p < 0,001) более высокие значения U (1,66±0,44 против 1,35±0,04).

Проведение гистероскопического исследования через 3 месяца после операции выявило, что в контрольной группе внутриматочные синехии образовались лишь в 3 случаях (10,0%), а их выраженность не превышала I степени по ESH (1989), в то время как в группе сравнения внутриматочные спайки регистрировались в 46,6% (14 пациенток), при этом I степень синехий выявлена у 7 (23,3%), II степень – у 5 (16,6%) и III степень - у 2 пациенток (6,6%).

Результаты проведенного нами корреляционного анализа показали, что, между вероятностью развития внутриматочных синехий и уровнем провоспалительных цитокинов выявлена сильная положительная корреляционная связь (r = 0,86; p < 0,001).

При этом наибольшая степень зависимости выраженности спаечного процесса от уровня цитокинов определялась с концентрацией митоген-индуцированной продукции TNF- α ($r = 0,607$; $p < 0,001$). В то же время сопряженность внутриматочных синехий и IL-1 β была в большей мере зависима от спонтанной продукции цитокина ($r = 0,500$; $p < 0,001$). Вместе с тем, достоверной связи выраженности внутриматочных синехий от концентрации IL-8 нами выявлено не было ($r = 0,065$; $p > 0,05$). Зависимость развития и распространенности синехий от концентрации противовоспалительных цитокинов была ниже средней.

Важная роль в активации клеток эндометрия отводится бактериальной инфекции ($r = 0,667$; $p < 0,001$) и в большей степени эндотоксину грамотрицательной микрофлоры – LPS в метрoаспирате ($r = 0,794$; $p < 0,001$).

Между выраженностью синехий и показателями микроциркуляции и эффективности кислородного обмена в эндометрии в послеоперационном периоде выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы – $r = 0,686$ и $r = 0,619$ соответственно.

Выраженные изменения микрокровотока привели к нарушениям регионарного (маточного) кровообращения, которые имеют прямую положительную корреляционную связь с нарастанием индексов резистентности артериальных сосудов матки, скоростных и объемных характеристик венозного кровотока. Наибольшая корреляция выявлена с показателями венозного кровотока: для линейной скорости она составила – $0,837$, для объемной скорости кровотока – $0,889$ и диаметра маточных вен – $0,772$ при $p < 0,001$. Для индекса резистентности артериальных сосудов корреляционная связь с выраженностью спаечного процесса была менее выражена: для ИР маточных артерий – $r = 0,836$ ($p < 0,001$), для аркуатных артерий – $r = 0,585$ ($p < 0,001$).

Таким образом, использование метода парной корреляции позволило установить важную иницирующую роль в развитии внутриматочных синехий и их распространенности у пациенток с СА: наличия бактериальной обсемененности матки, высокого титра эндотоксина грамотрицательной микрофлоры (*E. Coli*), потенциально высокой активности клеток эндометрия к продукции провоспалительных цитокинов, среди которых главную роль играет TNF- α ; изменений регионарного кровообращения со снижением показателей перфузии и оксигенации тканей эндометрия.

С учетом выявленных патогенетических механизмов развития внутриматочных синехий у пациенток с СА был разработан метод комплексного воздействия на причины структурно-функциональных изменений эндометрия и направленный на его восстановление.

Проведенная оценка эффективности разработанной методики периоперационной терапии показала, что уже к 5-м послеоперационным суткам выявляются достоверные межгрупповые различия по изучаемым показателям.

Так, использование оптимизированной периоперационной терапии привело к достоверному снижению к 5-м послеоперационным суткам концентрации провоспалительных цитокинов и концентрации LPS. Если межгрупповые различия по всем показателям на первом этапе исследования отсутствовали (группы сопоставимы), то на 5-е послеоперационные сутки концентрация TNF- α приобрела достоверные различия – $155,23 \pm 46,11$ пкг/мл в группе сравнения vs $77,35 \pm 35,50$ пкг/мл – в основной группе ($p = 0,000$). Такая же тенденция прослежена в динамике концентрации IL-1 β . Послеоперационная концентрация IL-1 β в группе сравнения составила $138,54 \pm 72,28$ пкг/мл в группе сравнения vs $76,30 \pm 15,29$ пкг/мл – в основной группе ($p = 0,023$). Концентрация эндотоксина – $7,80 \pm 6,16$ пкг/мл в группе сравнения vs $5,23 \pm 2,29$ пкг/мл – в основной группе ($p = 0,011$). Концентрация противовоспалительных цитокинов под действием предложенной терапии, напротив, повысилась. Так, концентрация IL-4 повысилась на 14% ($84,90 \pm 18,05$ пкг/мл в группе сравнения vs $98,80 \pm 16,88$ пкг/мл – в основной группе, ($p = 0,005$), хотя исходная концентрация цитокина в основной группе была ниже. Концентрация IL-10 на 13,6% превышала показатели группы сравнения – $347,86 \pm 73,93$ пкг/мл в группе сравнения vs $402,54 \pm 122,53$ пкг/мл – в основной группе ($p = 0,000$).

Среднее значение уровня показателя ПМ в основной группе составило $10,49 \pm 2,70$ прф.ед. vs $7,61 \pm 2,31$ прф.ед. в группе сравнения; межгрупповая разница была достоверной ($p = 0,000$). Показатель эффективного кислородного обмена в тканях эндометрия на 5-е сутки в основной группе был равен $16,42 \pm 5,12$ отн.ед., в группе сравнения – $11,58 \pm 3,99$ отн.ед. ($p = 0,000$).

Улучшение микроциркуляции повлияло и на динамику показателей регионарного кровотока. Показатели как артериального, так и венозного кровообращения матки, к 5-м суткам имели достоверные межгрупповые различия.

Проведение контрольной мини-гистероскопии через 3 месяца после вмешательства позволило подтвердить эффективность разработанного метода профилактики образования внутриматочных синехий. Так, в основной группе внутриматочные синехии выявлены лишь в 4 случаях (13,33%) (I степени по ESH (1989)), в то время как в группе сравнения внутриматочные спайки регистрировались в 46,6% случаев, из них с I степенью синехий в 23,3%, со II степенью – в 16,6% и с III степенью в 6,6% случаев, то есть, применение разработанной системы профилактики снизило частоту образования внутриматочных спаек в 3,5 раза и предотвратила развитие синдрома Ашермана в 100% случаев.

ВЫВОДЫ

1. После хирургического вмешательства в полости матки, выполненного по поводу самопроизвольного аборта, внутриматочные синехии встречаются в 4,7 раза чаще, чем после хирургического аборта при нормально развивающейся беременности.

2. К факторам риска развития внутриматочных синехий у пациенток с самопроизвольным абортом относятся многократные хирургические вмешательства в полости матки и репродуктивные потери в анамнезе. Так, имевшаяся неразвивающаяся беременность увеличивает риск развития спаечного процесса в 4,8 раза; длительное нахождение мертвого плода в полости матки» – в 4 раза.

Значима роль инфекционного фактора - при хламидийной инфекции частота образования синехий возрастает в 7 раз, при фоновых заболеваниях шейки матки в 3 раза, при хроническом пиелонефрите – в 2,8 раза, при наличии в метроаспиратах *E. Coli* – в 2,6 раза. При наличии миомы матки частота спаечного процесса увеличивается в 3,7 раза. Немаловажную роль в формировании синехий в матке играют заболевания, способствующие нарушению адекватной гемодинамики в органе – варикозная болезнь и хронический геморрой – в 2,6 и 6,7 раза соответственно.

3. На начальных этапах патологического процесса определение маркеров эндотоксемии в сыворотке крови не является информативным. Более ранним, адекватно отражающим тяжесть патологического процесса на местном уровне (в матке), является тест определения уровня эндотоксина в материале метроаспирата. Прогностически значимым в отношении развития внутриматочных синехий является выявление в метроаспирате эндотоксина в титре более 16 пкг/мл.

4. При самопроизвольном аборте наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, выражающаяся в снижении уровня противовоспалительных и повышении уровня провоспалительных цитокинов. Выявлено, что клетки эндометрия дают разный иммунный ответ на разные бактериальные ассоциации. *E. Coli* наиболее активно влияет на выраженность цитокинового ответа. Между вероятностью развития внутриматочных синехий и уровнем провоспалительных цитокинов выявлена сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,86$; $p < 0,001$).

5. В патогенезе развития внутриматочных синехий иницирующим фактором является потенциальная способность клеток эндометрия продуцировать высокие концентрации TNF- β ($r = 0,607$; $p < 0,001$). При этом, важная роль в активации клеток эндометрия отводится бактериальной инфекции в полости матки ($r = 0,667$; $p < 0,001$) и в большей степени эндотоксину грамотрицательной микрофлоры ($r = 0,794$; $p < 0,001$).

6. Воспалительный процесс в эндометрии у пациенток с самопроизвольным абортom сочетается с типовыми расстройствами гемодинамики и метаболизма. Нарушения на уровне микроциркуляции инициируют патогенетические сдвиги, приводящие к расстройству регионарной гемодинамики. Между выраженностью синехий и показателями микроциркуляции и эффективности кислородного обмена в эндометрии в послеоперационном периоде выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы – $r = 0,686$ и $r = 0,619$ соответственно.

7. Разработанная дифференцированная система диагностических и периоперационных лечебно-корректирующих мероприятий у пациенток с самопроизвольным абортom позволила снизить частоту развития внутриматочных спаек в послеоперационном периоде в 3,5 раза и предотвратила развитие синдрома Ашермана в 100% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Случай самопроизвольного аборта должен ориентировать клинициста на необходимость выработки оптимальной тактики периоперационного ведения пациентки в связи с высокой вероятностью развития внутриматочного спаечного процесса.

2. Прогноз развития синдрома Ашермана в послеоперационном периоде после самопроизвольного аборта рекомендуется устанавливать на основании оценки тяжести воспалительного процесса в полости матки и учета наличия специфических факторов риска. К факторам риска развития выраженного спаечного процесса в полости матки следует относить: 2 и более выполненных внутриматочных вмешательств, гинекологические операции в анамнезе, неразвивающуюся беременность в анамнезе, длительное нахождение мертвого плода в полости матки, фоновые заболевания шейки матки, хламидийную инфекцию, высокий титр *E. Coli* ($>10^3$ КОЕ в метрoаспиратах), хронический пиелонефрит, наличие миоматозных узлов, варикозную болезнь, хронический геморрой. Следует учитывать, что для реализации выраженных спаек, с закрытием устьев маточных труб, ведущим предиктором является перенесенная неразвивающаяся беременность, обеспечивающая 56,8% верного прогнозирования осложнений на первом шаге прогнозирования.

3. Дополнительную информацию дают показатели регионарной маточной гемодинамики. Прогностически неблагоприятно выявление повышения резистентности артериальных сосудов, застойных явлений на уровне радиальных и спиральных артерий, расширения венозных сосудов с усилением в них кровотока - ИР маточных артерий более 0,75 отн.ед., ИР аркуатных артерий более 0,7 отн.ед., ИР радиальных артерий более 0,65 отн.ед., ИР спиральных артерий более 0,55 отн.ед., максимальной скорости потока в

маточных венах более 6,5 см/с, скорости объемного потока в маточных венах более 55,0 л/мин, увеличения диаметра маточных вен более 5,0 мм.

4. Для более ранней объективной оценки степени тяжести воспалительного процесса на местном уровне и своевременного прогнозирования развития внутриматочных синехий целесообразно использовать тест определения уровня эндотоксина в материале метроаспирата. Прогностически значимым является титр более 16 пкг/мл.

5. С целью повышения диагностической точности рекомендуется использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии в сочетании с лазерной спектроскопией и оптической тканевой оксиметрией. Прогностически неблагоприятным фактором является обнаруженное, интраоперационно, снижение показателей тканевой перфузии в эндометрии ниже 15,0 пф.ед. и эффективности кислородного обмена ниже 25,0 отн.ед., характеризующее выраженные перфузионно-метаболические нарушения в тканях матки.

6. При наличии перечисленных факторов риска, наряду со стандартной терапией, целесообразно проводить комплексное лечение с местным воздействием на эндометрий по следующему алгоритму:

- опорожнение полости матки от продуктов зачатия выполняется методом вакуум-аспирации с последующим гистероскопическим контролем;

- при визуализации внутриматочных синехий проводится адгезиолизис;

- для интраоперационной санации полости матки используется 0,01% раствор мирамистина в объеме до 100 мл.:

- проводится визуально контролируемое облучение эндометрия с частотой модуляций лазерного луча 1Гц и мощностью облучения $5,0 \pm 0,5$ мВт в течение 5 минут;

- под визуальным контролем в полость матки, в проекции устьев маточных труб вводится гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Мезогель®) в объеме 5-10 мл.

- с целью предотвращения формирования внутриматочных синехий и проведения локальной послеоперационной терапии в полость матки дополнительно устанавливается прозрачный катетер с фиксирующей манжетой объемом 5 мл. для проведения внутриматочной лазеротерапии в послеоперационном периоде (5 дней по 1 сеансу в сутки с возрастающей экспозицией облучения с 5 мин в 1-е послеоперационные сутки до 10 минут к 5-м суткам);

- при необходимости в динамике производится повторная санация полости матки раствором мирамистина и подведение геля карбоксиметилцеллюлозы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Диагностическое значение гистеротубохромоскопии / И.А. Салов, Д.А. Новичков, Н.А. Чунихина, Д.Т. Ташухожаева // «Мать и дитя»: Материалы 2-го регионального научного форума. – Сочи, 2008. – С. 205.
2. Применение полиоксидония в послеоперационном периоде у больных с трубно-перитонеальным бесплодием / И.А. Салов, Д.А. Новичков, Н.Б. Захарова, Д.Т. Ташухожаева // «Мать и дитя»: Материалы 2-го регионального научного форума. – Сочи, 2008. – С. 207.
3. Особенности лечения синдрома интоксикации у больных с послеродовым эндометритом / А.В. Романовская, И.А. Салов, Д.Т. Ташухожаева и др. // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 220.
4. Эхографические параметры прогнозирования плода? / Н.Ф. Хворостухина, И.А. Салов, М.В. Балацкая, Д.Т. Ташухожаева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 274.
5. К вопросу применения эндохирургических и микрохирургических технологий в диагностике и лечении трубно-перитонеального бесплодия / Д.А. Новичков, И.А. Салов, Н.А. Чунихина, Д.Т. Ташухожаева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 437.
6. Место гистероскопии в оценке проходимости маточных труб / Д.А. Новичков, И.А. Салов, Н.А. Чунихина, Д.Т. Ташухожаева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 437.
7. Особенности микроциркуляции и тканевой оксигенации у пациенток с самопроизвольным абортом / И.А. Салов, Д.Т. Ташухожаева, Д.В. Маршалов, Ю.Н. Тарасенко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/110-9903> (дата обращения: 20.08.2013).
8. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Тарасенко, И.А. Салов, Д.Т. Ташухожаева, Д.В. Маршалов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/110-9924> (дата обращения: 21.08.2013).
9. Метод профилактики развития внутриматочных синехий после самопроизвольного аборта / Д.Т. Ташухожаева, И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Ю.Н. Тарасенко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/110-9925> (дата обращения: 21.08.2013).

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

1-4СА	- 1-4 уровень эндотоксинемии, определяемой МАЧ-тестом
IP MA	- индекс резистентности маточных артерий
ИФА	- иммуноферментный анализ
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС	- липополисахарид (LPS)
МАЧ	- метод активированных частиц
МСМ	- молекулы средней массы
пкг	- пикограммы
ПМ	- показатель микроциркуляции
СА	- самопроизвольный аборт
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФПК	- флуоресцентный показатель потребления кислорода
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЭКО	- эффективность кислородного обмена
CI	- доверительный интервал
DO₂	- доставка тканям кислорода
F	- критерий Фишера
IL	- интерлейкин
OR	- относительный риск
TNF	- фактор некроза опухоли
U	- индекс удельного потребления кислорода в ткани

Подписано в печать 18.09.2013. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать RISO. Объем 1 печ. л. Тираж 100. Заказ № 246.

Отпечатано с готового оригинал-макета
Центр полиграфических и копировальных услуг
Предприниматель Серман Ю.Б. Свидетельство № 3117
410600, Саратов, ул. Московская, д.152, офис 19, тел. 26-18-19, 51-16-28