

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

*На правах рукописи*

**Смолянинов Александр Александрович**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО  
ТАЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА  
В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Селихова Марина Сергеевна

Волгоград – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	11
1.1. Значимость ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии на современном этапе .....	11
1.2. Изученные и спорные вопросы этиопатогенеза ВЗОМТ в настоящее время .....	13
1.3. Особенности клинического течения ВЗОМТ и влияние его на репродуктивный потенциал .....	19
1.4. Современные принципы лечения ВЗОМТ и их эффективность .....	23
1.5. Распространённость дефицита магния и его влияние на репродуктивное здоровье женщины .....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Этапы и дизайн исследования .....	34
2.2. Методы исследования пациенток сравниваемых групп.....	38
2.3. Экспериментальная часть исследования .....	42
2.4. Статистические методы оценки полученных результатов .....	49
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА .....	50
ГЛАВА 4. ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ГЕНИТАЛИЙ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	64

4.1. Моделирование воспалительного процесса гениталий и его связь с уровнем магния в плазме крови и эритроцитах .....	64
4.2. Результаты иммуногистохимического исследования тканей яичников и эндометрия при воспалении гениталий на фоне гипомагниевой диеты и сбалансированного питания .....	71
ГЛАВА 5. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	79
5.1. Клиническая характеристика пациенток сравниваемых групп .....	79
5.2. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования пациенток сравниваемых групп .....	89
5.3. Распространенность дефицита магния и показатели уровня магния в плазме крови у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста и при воспалительных заболеваниях органов малого таза .....	97
5.4. Обоснование необходимости включения препаратов магния в комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста .....	103
5.5. Оценка эффективности комплексного метода лечения с включением препарата магния .....	107
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	130
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....	151

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в гинекологии. На территории Российской Федерации женщины с ВЗОМТ составляют по данным разных авторов до 60—65% от общего числа пациенток, обратившихся в женскую консультацию, и до 30% пациенток, получающих помощь в условиях стационара [21, 67, 107, 128].

По данным ряда авторов средний возраст первородящей женщины в России в последние годы составляет 29-30 лет, при этом половой дебют приходится на 16-17 лет, а пик заболеваемости ВЗОМТ на 17-28 лет, что оказывает значимое негативное влияние на репродуктивное здоровье [84, 110, 127, 164].

Особую проблему представляет хроническое течение заболевания с частыми рецидивами, что приводит к формированию гнойно-деструктивных форм. Преобладание полимикробных ассоциаций как возбудителей воспалительного процесса, нарушение барьерных и иммунных механизмов локальной защиты способствуют повышению рисков хронизации заболевания и активации аутоиммунных процессов [50, 143, 149, 154].

Хроническое течение воспалительного процесса гениталий с рецидивами приводит к бесплодию, невынашиванию беременности и снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [54, 57, 71, 91].

С увеличением числа эпизодов заболевания, растёт частота осложнений, рецидивы ВЗОМТ коррелируют с 4-6 кратным повышением риска необратимого повреждения маточных труб [110, 131, 134, 164].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, посвященные вопросам терапии и профилактике ВЗОМТ, проблема воспалительных заболеваний репродуктивных органов женщины остаётся актуальной и имеет большое медицинское и социальное значение.

### **Степень научной разработанности темы**

В настоящее время имеется множество исследований и публикаций, посвящённых этиологическим, клиническим и морфологическим аспектам воспалительных заболеваний органов малого таза [40, 83, 110, 164]. Разработаны факторы риска развития ВЗОМТ, среди которых указывается молодой возраст (до 25 лет) и особенности сексуального поведения [30, 54, 71, 91].

Результаты многочисленных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов отражены в клинических рекомендациях «Воспалительные болезни женских тазовых органов», вступивших в силу в 2021 году. В протоколе обращается внимание на нарушения барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета, способствующих хроническому течению заболевания и активации аутоиммунных процессов [54, 71, 99, 110, 143].

В последние годы ряд исследований доказывают роль магния в функционировании иммунной системы как кофактора синтеза иммуноглобулина, связывании IgM, функции Т- и В-лимфоцитов. Работами значительного числа авторов показано, что магнидефицитное состояние сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [104, 133, 140, 147]. Доказана взаимосвязь уровня магния с функциональной морфологией матки и яичников [26, 39, 89, 121].

В настоящее время доказана значимость магния для сохранения здоровья, в том числе и репродуктивного, в то же время в России дефицит этого микронутриента является распространённой проблемой [79, 96, 147].

В доступной нам литературе мы не встретили исследований по изучению влияния магнидефицитного состояние на течение ВЗОМТ, частоту развития нарушений менструального цикла и рецидивов в данной группе пациенток. Однако накопленные данные, в том числе и экспериментальные, позволили предположить наличие взаимосвязи особенностей течения воспалительного процесса женских половых органов с уровнем магния в организме, а включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при ВЗОМТ может способствовать повышению эффективности лечения.

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток детородного возраста за счет усовершенствования комплекса лечебных мероприятий с учетом уровня магния в крови.

Достижение поставленной в работе цели предполагает решение **следующих задач:**

1. Изучить распространенность дефицита магния в популяции женщин репродуктивного возраста и определить его уровень в плазме крови у пациенток с ВЗОМТ и у клинически здоровых женщин.
2. Определить связь клинических проявлений и течение ВЗОМТ с уровнем магния в организме пациентки.
3. Оценить влияние дефицита магния на степень патоморфологических изменений матки и яичников при моделировании воспалительного процесса в эксперименте.
4. Оценить влияние дотации магния при моделировании воспалительного процесса матки и яичников на степень патоморфологических изменений внутренних половых органов.
5. Оценить значимость дефицита магния на течение хронического воспалительного процесса в эндометрии.
6. Усовершенствовать комплекс лечения острого или обострения хронического ВЗОМТ с учетом уровня магния у женщин детородного возраста и оценить его клиническую эффективность.

### **Научная новизна**

Впервые доказано влияние уровня магния в плазме крови пациенток с воспалительным процессом внутренних половых органов на особенности клинических проявлений заболевания. Впервые доказана связь уровня магния в организме с тенденцией к хроническому течению и частотой рецидивов заболевания.

В настоящем исследовании впервые экспериментально доказана корреляция патоморфологических воспалительных изменений во внутренних половых органах с дефицитом магния в плазме крови и эритроцитах (значимое снижение прогестерон-позитивных ( $p = 0,003$ ) и эстрадиол-позитивных ( $p = 0,005$ ) участков исследуемых тканей).

Впервые доказана умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,03$ ) при хроническом воспалительном процессе в эндометрии.

На основании полученных данных впервые обоснована необходимость определения уровня магния у женщин детородного возраста при развитии ВЗОМТ и целесообразность включения препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при его значении в венозной крови менее  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л. Доказана клиническая эффективность модифицированной схемы лечения ВЗОМТ, что позволило снизить частоту рецидивов заболевания на 23,6% ( $p = 0,03$ ; ОШ = 3,61; 95%ДИ = 1,19;10,34) и нарушений менструального цикла на 34,9% ( $p = 0,001$ ; ОШ = 6,43; 95%ДИ = 2,02;20,3) в течение года после перенесённого острого эпизода.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Экспериментально доказана корреляция морфологических изменений эндометрия и тканей яичников при воспалении органов репродуктивной системы женщины с дефицитом магния в организме, что вносит новые данные в вопрос патогенеза воспалительного процесса внутренних половых органов.

На основании проведённого комплексного исследования были выявлены основные закономерности течения воспалительных заболеваний органов малого таза, частота возникновения рецидивов и нарушений менструальной функции в зависимости от уровня магния в крови пациенток, что доказано умеренной корреляцией между уровнем магния и величиной CD-138 ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,03$ ).

Полученные в ходе диссертационного исследования экспериментальные данные, статистическая и клиничко-лабораторная информация позволили

разработать комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с дефицитом магния. Включение в комплекс лечебных мероприятий при ВЗОМТ препаратов магния у пациенток с низким его уровнем (менее  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л в плазме крови) позволило снизить длительность и выраженность клинико-лабораторных проявлений острого воспалительного процесса, а также снизило частоту нарушений менструального цикла на 34,9%, рецидивов на 23,6% в течение года.

### **Методология и методы исследования**

Выполнено исследование, включающее ретроспективный анализ, экспериментальное и проспективное клинико-аналитическое научное исследование с использованием следующих методов: иммуногистохимического, клинико-лабораторного, морфологического, математико-статистического, применяемых в медицинских исследованиях.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Умеренный дефицит магния выявляется у 35,9% клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, развитие воспалительного процесса органов малого таза сопровождается умеренным дефицитом магния в 56% случаев ( $p = 0,042$ ).
2. Экспериментально доказано, что воспалительный процесс на фоне дефицита магния приводит к нарушениям функциональной морфологии матки и яичников, что выражается в статистически значимом снижении площади эстрадиол-позитивных ( $p = 0,005$ ) и прогестерон-позитивных ( $p = 0,003$ ) участков тканей внутренних органов репродуктивной системы женщины.
3. Своевременное выявление дефицита магния у пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ (менее  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л) и включение препаратов магния в комплекс лечения способствует снижению частоты рецидивов и нарушений менструальной функции, что позволяет сохранить репродуктивный потенциал женщин детородного возраста.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов основана на статистически значимом клиническом материале, применении современных высокоинформативных методов исследования и статистической обработке с использованием пакета Statistica 10.

Основные положения диссертационной работы были изложены и обсуждены на региональной конференции «Сохранение репродуктивного здоровья женщины», сентябрь 2021 г., Волгоград; на 15 Всероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», сентябрь 2020 г.; 80-й Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» Волгоград, 2022 г.; 24-й Поволжской научно-практической конференции с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребёнка – приоритетные направления», Волгоград, 2022 г.

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 27 июня 2023 года (протокол №3) на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ.

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний, оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключается в сборе первичного материала (90%), разработке дизайна эксперимента и в его проведении, анализе и внедрении

результатов работы в практику (100%). Все научные положения и выводы автором сформулированы лично.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликована 12 работ, из них 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, включая 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенных исследований были внедрены и используются в работе ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №7», гинекологическое отделение (г. Волгоград) и ООО «Лечебно-диагностическая клиника «Гинас» (г. Волгоград).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 рисунками и 32 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объем и методы исследования», 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка сокращений и списка литературы. Библиография включает 198 источников, из них 32 – зарубежных и 166 – отечественных.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20–315–90096 «Особенности клинического течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста в условиях дефицита магния» 2020–2022 гг.

# **ГЛАВА 1. НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Значимость ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии на современном этапе**

Воспалительные заболевания органов малого таза остаются актуальной и социально значимой проблемой в акушерстве и гинекологии. ВЗОМТ занимают лидирующее положение при анализе структуры гинекологической патологии, в связи с чем, являются одной из наиболее частых причин госпитализации женщин в стационар [4, 16, 49, 126, 139].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется до 448 млн. новых случаев ВЗОМТ, что составляет до 60% от всего общего числа гинекологических заболеваний. В России женщины с ВЗОМТ, по данным разных авторов, встречаются у 60—65% от общего числа пациенток, которые обращаются в женскую консультацию, и до 30% пациенток, которые получают помощь в условиях стационара [3, 35, 51, 135].

Несмотря на значительные успехи в диагностике и терапии, частота ВЗОМТ в структуре гинекологической патологии на сегодняшний день, составляет не менее 50—60% [92, 108, 109, 189].

Пик заболеваемости приходится на молодой возраст (17-28 лет), и составляет 4-12%, что объясняется сексуальной активностью молодых женщин при низкой частоте использования барьерных методов контрацепции. Развитию хронических воспалительных заболеваний репродуктивных органов сопутствует в 15% внематочная беременность, а у 40-85% реализуется в бесплодие [6, 34, 52, 66].

Причем, частота ВЗОМТ на протяжении первого десятилетия XXI века выросла: среди пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, у 25–29-летних – в 1,8. В большинстве случаев ВЗОМТ страдают сексуально активные женщины детородного возраста: значительная часть пациенток, страдающих сальпингитом (70%) - женщины моложе 25 лет, 75% из них - нерожавшие. Раннее начало половой жизни, нерегулируемое сексуальное поведение девушек-подростков оказывает отрицательное влияние на состояние их репродуктивного потенциала. Диагностируемый синдром хронической тазовой боли, развивающийся у 12% пациенток после однократно перенесенного ВЗОМТ, у 67% — после трех и более эпизодов ВЗОМТ в анамнезе, выраженно ухудшает качество жизни женщин [17, 46, 113, 114].

ВЗОМТ представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения за счет их негативного воздействия не только на качество жизни женщин, но и на репродуктивный потенциал пациенток, что ведет к развитию синдрома хронических тазовых болей, невынашивания беременности, бесплодия и эктопической беременности. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза не только не снижается, а только продолжает неуклонно расти. В течение последних лет отмечен рост ВЗОМТ на 13%, частота тубоовариальных абсцессов составила 15% среди пациенток с диагнозом ВЗОМТ, что привело к госпитализации с данной патологией женщин в 33% [2, 9, 113, 106, 148].

Отмечается довольно высокий уровень инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), воспалительных заболеваний половых органов. Возникающие нарушения в фертильном, а иногда и в пубертатном периоде, обусловленные проявлениями ВЗОМТ, являются отягощающим фактором и ведут к стойкому нарушению репродуктивной функции, что реализуется бесплодием и, в тяжелом случае, приводят к инвалидности женщин [68, 103, 110, 127].

Наличие хламидий в половых путях при бесплодии встречается у 50% пациенток, гонококк выделен – у 30-40%, уреоплазма – у 30%, трихомонады – у 45-50% женщин с ВЗОМТ. Эктопическая беременность отмечена в 9-30% случаев

у женщин с урогенитальным хламидиозом и в 40% случаев при наличии гонококковой инфекции [29, 75, 170, 192, 193].

Таким образом, распространенность воспалительных заболеваний органов малого таза вызывает тревогу медицинского сообщества, особенно с учетом пика заболеваемости в раннем репродуктивном возрасте.

## **1.2 Изученные и спорные вопросы этиопатогенеза ВЗОМТ в настоящее время**

За последние 15 лет достигнуты определенные успехи в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ВЗОМТ у женщин возраста репродукции. Однако, мы не наблюдаем снижение воспалительных заболеваний органов малого таза [7, 10, 30, 69].

Ранее основными возбудителями ВЗОМТ считали: *Escherichia coli*, стафилококки, клостридии, бактероиды, пептострептококки и др. Сегодня большинство исследователей придерживаются мнения, что основным этиологическим фактором развития хронического воспалительного процесса репродуктивных органов, являются инфекции, передаваемые половым путем [28, 79, 98, 115].

Большинство авторов считают, что ведущим фактором в развитии ВЗОМТ являются в 30% *Chlamydia trachomatis*, в 50% *Neisseria gonorrhoeae*, при этом нормальная флора полового тракта: анаэробы, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и т.д., поддерживают воспалительный процесс. Механизм патогенного воздействия гонококков и хламидий, вызывающих поражение фаллопиевых труб, различен. При поражении органов малого таза гонококком, имеется прямое заражение, которое ведет к разрушению эпителия маточных труб. Острое воспаление сопровождается выраженными клиническими симптомами, что обуславливает своевременное

обращение пациентки к врачу. Хламидийная инфекция, наоборот, имеет скудную и стертую клиническую картину, что приводит к повреждению труб, являясь вторичной аутоиммунной реакцией на инфекцию [13, 54, 70, 141, 143].

Современные исследования в этой области ассоциируют возникновение и прогрессирование ВЗОМТ с цитомегаловирусом, представителями класса Mollicutes (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*). Считают, что *Mycoplasma hominis* у 15-30% пациенток является причиной развития ВЗОМТ. Необходимо отметить, что у 15-20% пациенток с ВЗОМТ возбудитель выявить не удается [15, 30, 54, 95].

Бактериальная нагрузка и количество микробных ассоциаций, а также состояние иммунной системы организма влияют на характер и степень воспаления и, как следствие, в дальнейшем на тяжесть течения и отдаленные последствия ВЗОМТ [19, 53, 59, 76].

Считается, что основной путь, приводящий к колонизации полости матки микроорганизмами восходящий из влагалища. При этом имеется ряд исследований, доказывающих гематогенный перенос микробиоты из полости рта, пищеварительного тракта, а также среднего уха [24, 105, 108, 170].

Достаточно долгое время существовало мнение о стерильности полости матки и маточных труб. Однако использование высокоточных методов исследования микробиоты полости матки у здоровых женщин выявило наличие своей уникальной микрофлоры, что полностью опровергает раннюю теорию об их стерильности [27, 167, 177].

Нормальная микробиота влагалища – это «Грамотрицательные и грамположительные, аэробные или облигатно анаэробные микроорганизмы (бифидобактерии, коринебактерии, лактобациллы, стрептококки, пептококки, эшерихии и другие), которые в определённых условиях способны преобразоваться в патогены и индуцировать воспалительный процесс. Результаты проведённых в последнее время исследований показали, что «нелактобациллярный» тип физиологического микробиоценоза, представленный

в основном анаэробными бактериями, присутствует у 25% здоровых женщин [94, 157, 195, 197].

В ходе подобных исследований у женщин с гистологически подтверждённым эндометритом в 35% случаев выявляли *G. vaginalis*, в 22% случаев – *A. vaginae*. Было также установлено в ходе исследований, что имеется схожий состав микробиоты влагалища и полости матки у 90% пациенток, в которой преобладали *Bacteriodes fragilis*, *Bacteriodes thetaiotaomicron*, *Bacteriodes xylanisolvens*. При этом отмечено, что колонизация микроорганизмами полости матки была значительно ниже, чем влагалища [123, 151, 172, 178].

Наличие истинных патогенов, таких как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* ассоциировано с эндометритом в 6% и 29% случаев соответственно. Выявлено, что хламидийная инфекция приводит к снижению нормофлоры, способствует развитию вторичного иммунодефицита, хронического вагинита, сальпингоофорита, эрозии шейки матки и малигнизации поражённых тканей [5, 8, 130, 155, 176].

К факторам риска ВЗОМТ у женщин относят гормональные нарушения, а именно, дефицит эстрогенов, который приводит к ощелачиванию слизистой влагалища, приводя к увеличению pH, с последующим снижением числа молочнокислых бактерий, также социально-поведенческие факторы: раннее начало половой жизни, неразборчивые половые связи, низкий уровень и качество жизни, неконтролируемое использование антибиотиков и спермицидов, а также высокоуглеводная диета) [22, 34, 40, 119].

Распространяется воспаление восходящим путем через цервикальный канал, полость матки, маточные трубы – на брюшину малого таза и органы брюшной полости, усугубляется распространение при проведении медицинских манипуляций: выскабливание матки, введение внутриматочных контрацептивов (ВМК), проведение гистеросальпингоскопии и т.д.); а также лимфогенным, гематогенным, контактным путем – по брюшине, например, при аппендиците [23, 67, 100, 101].

Эндометрит является наиболее ярким представителем ВЗОМТ. При этом, зачастую, он ошибочно рассматривается как клинически незначимая патология при его бессимптомном течении. При этом статистика показывает, что по данным различных авторов, частота эндометрита достаточно разнообразна и составляет 0,2 - 66,3% [128, 146, 156, 169].

Согласно данным современных исследований, рекомендуется рассматривать хронический эндометрит как клинико-морфологический синдром, который за счет персистирующего повреждения эндометрия инфекцией реализуется во множественные вторичные морфологические и функциональные изменения, которые нарушают циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой тела матки [69, 75, 76, 120].

Наличие вирусной инфекции в эндометрии не редкость, в связи с чем, ее роль в морфологических изменениях эндометрия продолжает изучаться. Вирусное инфицирование характеризуется очаговой гиперплазией эндометрия. По другим данным, при хроническом эндометрите вирусного генеза иммуногистохимически выявляется снижение уровня апоптоза эпителиоцитов и клеток стромы, высокая пролиферативная активность glanduloцитов желез и покровных эпителиоцитов эндометрия [29, 136, 140].

Воздействие факторов, предполагающих развитие воспаления, и инфекционных агентов, способствует комбинированному ответу со стороны организма, что может проявиться острым воспалением, гормональным срывом, психоэмоциональным и вегетативным стрессом, что ведет к снижению адаптационного потенциала организма. Преобладание зачастую полимикробных ассоциаций при нарушенных барьерных механизмах защиты, локального противoinфекционного иммунитета, приводят к хроническому течению заболевания и активации аутоиммунных процессов [5, 13, 65, 141].

Развитие воспалительного процесса с позиции патофизиологии, особенность его течения и исход, определяются микроорганизмом, макроорганизмом и условиями внешней среды [5, 13, 70].

Ряд исследователей указывают: одной из причин неудач при лечении пациентов с ВЗОМТ являются установившиеся взаимоотношения измененной реактивности макроорганизма и микроорганизма, которые приобрели новые свойства в новых условиях [26, 70, 141, 160].

Важным в патогенезе, и острых, и хронических воспалительных заболеваний, является эндогенная интоксикация, которая ведет к сосудистым нарушениям, приводящим к метаболическим и гипоксическим нарушениям. Наличие при хронических заболеваниях гениталий эндогенной интоксикации активизирует аутоиммунные реакции, приводит к развитию вторичного иммунодефицита и интоксикации. При этом, нерациональная и необоснованная антибактериальная терапия и рецидив инфекции, поддерживают эти нарушения [2, 12, 111].

Происходящие при этом изменения регионарной гемодинамики, активация воспалительного иммунного ответа за счет повышения провоспалительных цитокинов, активированных НК-клеток, макрофагов, наличия антител к фосфолипидам, приводят к нарушению менструальной и репродуктивной функции женщины [43, 116, 158].

В последнее время в литературе особое внимание уделяется понятию рецептивности эндометрия – комплексу морфофункциональных характеристик, определяющий его способность к процессу имплантации. Нарушение рецептивности эндометрия в период окна имплантации (19–22 дни цикла при 28- дневном менструальном цикле) являются причиной бесплодия, невынашивания беременности, неэффективных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и других методов вспомогательных репродуктивных технологий [7, 28, 90, 152].

Непосредственно участие в регуляции маркёров «окна имплантации» (пиноподии, LIF и др.) играют эстрадиол и прогестерон. Данные стероидные гормоны осуществляют свою функцию путём связывания со специфическими ядерными рецепторами, ввиду чего нарушение экспрессии данных рецепторов крайне негативно сказывается на морфофункциональных свойствах эндометрия и

его рецептивности. Определение уровня эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов, а также соотношения PR/ER в строме эндометрия (в норме от 2 до 4) позволяет дополнить его морфологическое исследование [61, 78, 180].

В настоящее время известно множество различных патологических процессов, оказывающих негативное влияние на рецептивность эндометрия. Среди них следует особо выделить хронический эндометрит (ХЭ). Повреждение эндометрия инфекционным агентом приводит к серьёзным морфофункциональным изменениям, происходящим на фоне повреждения эндометрия инфекцией, что ведет к нарушению циклической биотрансформации слизистой матки, что приводит к нарушению менструальной и генеративной функций [52, 90, 194].

При длительной персистенции микроорганизма изменяется антигенная структура клеток слизистой оболочки матки, что в свою очередь запускает аутоиммунный процесс. Возникшие вследствие этого аутоагрессивные антитела повреждают не только повреждённые клетки эндометрия, но и здоровую ткань. Таким образом, на фоне снижения и неполноценности иммунного ответа, а также возникновения аутоиммунных реакций, возбудитель утрачивает свое значение, а поддержание хронического воспаления происходит за счет аутоагрессии к клеткам эндометрия [12, 63, 85, 166].

Таким образом, в настоящее время изучены этиология и механизмы развития острых воспалительных заболеваний органов малого таза, особенности микробиоценоза влагалища, роль иммунитета в манифестации и клинических проявлениях инфекционного процесса. Однако нерешенными остаются вопросы микробиома матки, роли вирусов в реализации воспалительной реакции и рисков аутоиммунных нарушений эндометрия.

### **1.3 Особенности клинического течения ВЗОМТ и влияние на репродуктивный потенциал**

Воспалительные заболевания органов малого таза являются клиническим синдромом, который проявляется как изолированным процессом, так и любой комбинацией эндометрита, сальпингита, пиосальпинкса, tuboовариального абсцесса и тазового перитонита [21, 48, 117, 173, 188].

Первые проявления ВЗОМТ, которые возникают в фертильном и в пубертатном периодах, отягощают течение воспалительного процесса и ведут к стойкому нарушению репродуктивной функции, что приводит к бесплодию и, в тяжелом случае, к инвалидности. Нарушение репродуктивной функции, ведущее к бесплодию, является самым тяжелым осложнением ВЗОМТ [110, 127, 164].

Увеличение частоты рецидивов заболевания повышает частоту осложнений. Уже первый эпизод ВЗОМТ приводит у 10% пациенток к эктопической беременности и хронической тазовой боли, а у 15% к бесплодию. Пациентки с двумя перенесёнными эпизодами заболевания, увеличивают до 30% частоту хронической тазовой боли, три и более эпизодов – до 67%. Доказано, что повторные эпизоды ВЗОМТ коррелируют с 4-6 кратным повышением риска необратимого повреждения маточных труб [68, 110, 151, 164].

Возникшие при инфекционно-воспалительном процессе рубцовые и склеротические изменения эпителия маточных труб, ведут к их обструкции и приводят у 30-72% пациенток к трубно-перитонеальному бесплодию. Кроме того, анатомические и функциональные изменения маточных труб ведут к затруднениям при продвижении яйцеклетки в полость матки, что повышает риски внематочной беременности [55, 68, 81].

Смешанные инфекции в этиологии ВЗОМТ обуславливают нетипичные клинические проявления, что зависит от состава, количества инфектов и особенностей разных видов возбудителей взаимодействовать друг с другом [46, 159, 174, 187].

Отсутствие выраженной клинической картины, сопутствующее воспалению, создает дополнительные трудности при ранней постановке диагноза в острой стадии заболевания [119, 161, 165].

Выделены основные диагностически значимые критерии ВЗОМТ: наличие болей внизу живота (77%) и в подвздошных областях (19%), жалобы на повышение температуры тела (16%) и тошноту (14%). При осмотре следует уделять внимание таким симптомам как болезненность при пальпации нижних отделов живота (100%) и положительные симптомы раздражения брюшины (19%), наличие гнойных выделений из половых путей (86%) [21, 117, 127, 190].

Боли являются одной из основных жалоб больных при ВЗОМТ. Причиной пояснично-крестцовых болей при ВЗОМТ часто является неврит, сопровождающий воспалительные изменения тазовой клетчатки и брюшины. При выраженном воспалительном процессе, затрагивающем париетальную брюшину, боли становятся интенсивнее [48, 173, 188].

Характерными симптомами осложнённого течения воспалительного процесса являются выраженные боли внизу живота, диспареунии, рези при мочеиспускании, обильные гнойные выделения из половых путей, синдром интоксикации. У пациенток с осложненными формами ВЗОМТ зачастую развиваются эмоционально-невротические, диспептические и функциональные расстройства [1, 47, 67, 92]. Жалобы на нарушение менструальной функции у больных ВЗОМТ являются одним из наиболее частых симптомов, который встречается по данным различных авторов в 45-55% [1, 51, 164].

У значительного числа пациентов с ВЗОМТ заболевание имеет среднетяжелое или лёгкое течение, при котором наблюдаются болезненная пальпация и симптомы инфицирования нижних половых путей, но непосредственно воспалительный инфильтрат не выявляется [1, 7, 136].

Несмотря на многочисленные исследования, а также значительные успехи в диагностике и лечении ВЗОМТ, нерешенной проблемой остается высокая частота рецидивирования и хроническое течение воспалительных процессов [24, 50, 156].

По мнению Радзинского В.Е. с соавторами сегодня наиболее часто имеет место постепенное развитие заболевания, не имеющее явных клинических проявлений. Именно такие бессимптомные варианты развития ВЗОМТ формируют первичное хроническое течение воспалительного процесса [107].

Соловьева А.М. (2017) выделяет, как основную причину рецидивирующего течения, изменение реактивности организма и развитие функциональных нарушений иммунной системы. Эти нарушения защитных систем приводят к длительной персистенции инфекции и, соответственно, хроническому течению ВЗОМТ [143].

Сегодня эндометрит рассматривается, как одна из наиболее сложных форм для верификации и лечения ВЗОМТ. Изучение течения хронического эндометрита (ХЭ) остается крайне актуальной задачей. По некоторым данным, частота ХЭ при самопроизвольном выкидыше составляет 90%, при неразвивающейся беременности — 91,7%, бесплодии — 50–65%, несостоятельных попытках ЭКО — 57–83,3% [111, 172, 175, 198].

Многие авторы в настоящее время расценивают ХЭ как клинкоморфологический синдром, который характеризуется комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящей к нарушению циклической биотрансформации и рецептивности слизистой оболочки матки [12, 17, 111, 131].

Помимо анатомо-функциональных изменений, ВЗОМТ играют немаловажную роль в повышении синтеза препятствующих оплодотворению антиспермальных антител (АСАТ). Также доказано влияние ВЗОМТ на повышение уровня иммуноглобулинов классов М, А и G в цервикальной слизи, что может вызвать отторжение эмбриона. На фоне хронического воспаления происходит нарушение экспрессии маркеров быстрой пролиферации, что приводит к нарушению функции эндометрия для имплантации бластоцисты [70, 118, 141, 143].

При диагностике ВЗОМТ необходимо важно выявить факторы риска данной патологии: наличие в анамнезе ИППП, предшествующих эпизодов ВЗОМТ,

внутриматочных манипуляций, длительное использование ВМК, частая смена половых партнеров, отсутствие барьерных методов контрацепции [48, 54, 91, 182].

В лабораторной диагностике для верификации диагноза ВЗОМТ и определения степени его тяжести на первый план выступают маркеры гомеостаза и воспаления. При этом важными показателями являются уровень С-реактивного белка, растворимый фибрин-мономерный комплекс (РФМК), «Д-димер», фибриноген, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), протромбиновый индекс (ПТИ). Также, в качестве критериев прогнозирования тромботических осложнений, подчеркивается использование показателей острой фазы воспаления и необходимость исследования оксидативного, метаболического и цитокинового статусов [14, 15, 19, 62, 182, 191].

Ультразвуковое исследование является информативным для обнаружения tuboовариального абсцесса, гидросальпинкса или пиосальпинкса, при этом результаты зависят от опыта и квалификации врача УЗ-диагностики. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза помогают обнаружить воспалительные процессы. Пайпель-биопсия эндометрия помогает предоставить гистологические признаки эндометрита, провести ИГХ исследования, который подтверждает диагноз хронического эндометрита [15, 107, 110, 164].

При диагностике осложненных форм ВЗОМТ часто (до 65-90%) информации недостаточно, что снижает прогностическую ценность. Лапароскопия позволяет выполнить прямую визуализацию маточных труб и считается «золотым стандартом» диагностики ВЗОМТ. Она помогает определить локализацию воспалительного процесса, его распространённость и выраженность, провести дифференциальную диагностику заболеваний, которые проявляются картиной острого живота. Так как часто отсутствуют значимые клинические проявления, имеются сложности диагностики и высокие риски для реализации репродуктивной функции, клиницисты выступают с предложением: изменить диагностический порог для ВЗОМТ [25, 165].

Таким образом, к особенностям современного течения ВЗОМТ относятся стертые клинические проявления, что затрудняет своевременную верификацию диагноза и способствует первичному хроническому течению с развитием комплекса морфофункциональных изменений внутренних половых органов, включая эндометрий. Именно это приводит к развитию осложненных форм ВЗОМТ и оказывает крайне негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины. С учетом сложной демографической ситуации в России в настоящее время, проблема ВЗОМТ приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

#### **1.4 Современные принципы лечения ВЗОМТ и их эффективность**

По мнению большинства исследователей, основным при проведении лечения ВЗОМТ является назначение антибиотиков с использованием препаратов широкого спектра действия. Необходимо помнить, что и при отрицательных результатах бактериоскопического и бактериологического исследований отделяемого цервикального канала, не исключена вероятность присутствия *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в вышележащих отделах женских половых органов. Поэтому важно учитывать эффективность применяемых антибиотиков в отношении данных микроорганизмов. Кроме того, в схемах лечения как амбулаторного, так и стационарного уровня обязательно должны применяться метронидазол-содержащие препараты [17, 145, 166].

Учитывая серьезные репродуктивные осложнения ВЗОМТ, вероятность развития которых может повышаться при отсрочке лечения, национальные центры по контролю и профилактике заболеваний ряда стран рекомендуют назначение эмпирической антимикробной терапии молодым сексуально активным женщинам даже при наличии минимальных критериев заболевания. К которым относятся болезненность или боли при пальпации внизу живота, болезненность в

области придатков матки, болезненные тракции за шейку матки [1, 29, 51, 171, 188, 198].

Необходимо отметить, что только у 22,85%, по данным исследований, такое применение оказывается рациональным. У 77,15% пациенток, несмотря на клиническое улучшение или выздоровление, антимикробная терапия не была активна против основных возбудителей ВЗОМТ. Поэтому для лечения пациенток с ВЗОМТ характерно развитие хронического воспалительного процесса с последующими осложнениями [108, 109].

Рекомендуется часто амбулаторное лечение: перорально офлоксацин и метронидазол, внутримышечно цефтриаксон (однократно) с последующим применением перорально доксициклина и метронидазола и/или моксифлоксацина. Лечение должно быть проведено в течение 14 дней. Парентеральная терапия продолжается до тех пор, пока не наступит клиническое улучшение и затем еще в течение 24 часов. После окончания парентеральной терапии, переходят к пероральной антибиотикотерапии, что в сумме должно составлять 14 дней. Доказано, что ВМС не увеличивает риск ВЗОМТ в течение первых нескольких недель после введения. Тем не менее, должно быть рекомендовано удаление ВМС, прежде чем будет начато лечение ВЗОМТ. В послеоперационном периоде, при клинически тяжелом течении заболевания, беременности, отсутствии реакции на пероральную терапию или её непереносимость являются показаниями для стационарного лечения и назначения парентеральных антибактериальных средств [51, 110, 171].

В условиях стационара внутривенное введение препаратов должно продолжаться не менее 24 часов после появления симптомов клинического улучшения, затем пациентку следует переводить на пероральный прием препаратов. Отсутствие положительной динамики в клинике заболевания в течение 72 часов на фоне использования антибиотиков при тяжелом течении ВЗОМТ служит показанием к хирургической ревизии органов брюшной полости [20, 29, 74, 93, 124].

На фоне отсутствия снижения частоты ВЗОМТ и возрастания числа пациентов, занимающихся самолечением, мы наблюдаем развитие лекарственной устойчивости к целому ряду антибиотиков. При проведении многоцентровых исследований было показано, что именно устойчивость к лекарствам представляет сложность в лечении больных с инфекционными процессами смешанной этиологии [86, 132, 138].

Осложненные формы ВЗОМТ зачастую диктуют необходимость применения хирургических методов лечения, выполняемых лапаротомным или более современным лапароскопическим доступом. Развитие перитонита, например, при перфорации тубоовариальных образований, вынуждает прибегать к расширению объема операций, вплоть до экстирпации матки. Это наиболее технически сложные операции, которые повышают риск осложнений в послеоперационном периоде [9, 58, 67].

Таким образом, согласно современным рекомендациям, лечение неосложненных форм ВЗОМТ должно проводиться в амбулаторных условиях и основой лечения рассматриваются антибиотики широкого спектра действия. Однако, антибиотики оказываются неэффективными, если возбудителем заболевания является вирусная инфекция. Кроме того, все чаще на практике врач сталкивается с проблемой антибиотикорезистентности, особенно при нозокомиальной инфекции. На сегодняшний день мало внимания уделяется факторам защиты организма, как приобретенного, так и врожденного иммунитета. Между тем, исходное состояние макроорганизма во многом определяет степень тяжести течения заболевания и его исход.

## 1.5 Распространённость дефицита магния и его влияние на репродуктивное здоровье женщины

Магний относится к наиболее распространенным элементам на Земле. Он был выделен еще в 1808 г. великим английским химиком и физиком Гэмфри Деви [78, 129, 140].

Магний относится к одному из четырех важнейших электролитов организма. Важным является способность образовывать комплексы ионов  $Mg^{2+}$  с молекулой АТФ, что необходимо для синтеза и осуществления функций последней, подтверждая фундаментальное значение магния для поддержания метаболизма клеток [17, 112].

Функции иона магния разнообразны: он влияет на структуру и функцию геномной ДНК, РНК, белков протеома и некоторых метаболитов. При этом необходимо отметить, что взаимодействие Mg с ДНК и РНК неспецифично, т.к.  $Mg^{2+}$  необходим для стабилизации структуры двойной спирали любых ДНК или РНК. За исключением АТФ, взаимодействие ионов  $Mg^{2+}$  с метаболитами малоспецифично. В то же время взаимодействие  $Mg^{2+}$  с белками протеома имеет высокоспецифичный характер, затрагивая целый круг биологических функций и соответствующих заболеваний [18, 96, 185].

Анализ продемонстрировал, что из известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 180 аннотированных белков (у которых известны основные биологические роли). Из 20 180 белков 720 имели зависимость от магния, что было подтверждено экспериментами или имелась информация, подтверждающая связывание одного или нескольких ионов  $Mg^{2+}$  соответствующим белком, [17].

В теле взрослого человека содержится от 21 до 28 грамм данного микроэлемента, что составляет около 0,027% массы. По удельному весу в химическом составе организма человека магний занимает 4-е место, а среди всех катионов  $Mg^{2+}$  - второе место после  $K^{+}$  по содержанию в клетке [34, 35, 45, 133].

Организм человека не может синтезировать магний. Более половины его запаса концентрируется в костях, дентине и эмали зубов (53%), а также в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышцы, мозг, печень, почки). Кровь является лишь переносчиком магния между тканями и содержит менее 1% всего магния в организме. Уровень магния в цельной крови выше, так как эритроциты содержат его приблизительно в 2 раза больше, чем плазма. Однако физиологически активным считается только свободный магний [45, 87, 140].

Значимость магния для организма человека крайне важна, он является кофактором более 600 ферментативных реакций, участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белков, утилизации глюкозы, выработки АТФ. Также магний необходим для нормального функционирования нервной системы, оказывает огромное влияние на сердечно-сосудистую систему: регулирует сосудистый тонус и возбудимость сердечной мышцы [33, 77, 181].

Магний, влияя на эндотелий, играет основную роль в сосудистом гомеостазе, участвуя в управлении агрегацией тромбоцитов. Результаты нескольких исследований доказывают связь дефицита магния с развитием ишемической болезни сердца, так как магний обладает антиатерогенной активностью [78, 112, 137].

Магний, являясь физиологическим антагонистом кальция, конкурирует с ним на клеточной мембране, что приводит к расслаблению мышечных волокон. Имеются данные, что некоторые белки в остеогенезе зависят от магния, связывают факторы роста фибробластов и запускают синтез сигнальной молекулы фосфатидилинозитол трифосфата. Магний поддерживает физиологическую крепость костной ткани, активно участвуя в остеогенезе [104, 129, 147].

Несмотря на большую значимость магния, его дефицит в популяции России является распространённой проблемой, также как и в странах Европы. Показатели дефицита магния среди всего населения составляет 15%, а субоптимальные уровни магния в крови выявляются у 34% населения. Повышенное потребление магния обусловлено целым рядом состояний: предменструальный синдром, беременность, рост плода, лактация, использование гормональных

контрацептивов, повышенное выделение магния почками, что обуславливает недостаток магния. У женщин в норме более высокие депонированные концентрации магния, и они более чувствительны к его снижению [39, 89, 147].

Изучение распространенности дефицита магния у пациентов многопрофильных стационаров, показало, что дефицит значимо выше, чем в популяции и составляет 47,8%. Подобное исследование среди женского населения выявило четкую гендерную зависимость: по данным первого многоцентрового исследования MAGIC, проходившего в 10 городах России с участием 1130 женщин, распространенность дефицита магния достигает 81,2%. Последующее более масштабное исследование MAGIC 2 (включающее 12 городов) показало сопоставимые результаты – 80,9% [18, 37, 39, 88].

Реальное поступление магния в организм с пищей в 2 раза ниже суточной нормы, приводит к начальному его дефициту и усугубляет ситуацию, приводя к целому ряду патологических состояний [79, 129].

К недостатку магния приводят: первичный конституциональный (латентный) его дефицит и вторичный, связанный с условиями жизни и заболеваниями, которые способствуют снижению потребления и кишечной резорбции, повышению потребности и выведения, нарушению гормональной регуляции гомеостаза макроэлемента [33, 64, 96, 129].

Дефициту магния способствуют частые и хронические стрессы, образ жизни, вредные привычки, высокая заболеваемость, приём, содержащих эстрогены, гормональных препаратов.

Помимо диетического фактора, дефициту магния способствует широкое использование бытовых систем, смягчающих и очищающих воду, которые удаляют ион  $Mg^{2+}$  из воды, используемой для питья и приготовления пищи [104].

Наличие дефицита магния и у мужчин, и у женщин проявляется рядом симптомов, условно разделенных на пять основных групп: центральные симптомы (проявляющиеся эмоциональной лабильностью, головными болями, бессонницей, депрессией), периферические (характеризуются наличием парестезий, судорог, боли в спине), органоспецифические (на фоне тахикардии,

изменения артериального давления, болей в животе, расстройств стула и мочеиспускания), трофические (имеется выпадение волос, ломкость ногтей, остеопороз) и кризовые (эклампсия, мышечные контрактуры, синкопальные состояния) [38, 87, 196].

Экспериментальные и клинические исследования подтверждают тесную взаимосвязь метаболизма магния и эстрогенов. Использование эстроген-содержащих гормональных препаратов, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), повышает выведения ионов магния. На фоне приема КОК дефицит магния фиксируется в два раза чаще, достигая критических 67%. В связи с чем эксперты рекомендуют восполнять дефицит магния, который сопутствует использованию КОК [26, 39, 43, 121].

Хотя магний и определяется в высоких концентрациях, в сравнении с другими органами и тканями, в мозге, матке, миокарде, мышцах, наибольшее его количество содержится в плаценте. Высокая концентрация митохондрий плаценты, являющихся центром энергетического метаболизма, важна для плода и матери. Основное количество магния в клетках и в митохондриях связано в прочные комплексы с АТФ [4, 45, 162].

Высокий уровень эстрогенов, рост и развитие плода, увеличение массы матки, рост плаценты обуславливают повышение в 2-3 раза потребности в магнии у беременных [64, 82, 102, 140].

Недостаток магния сопряжен со значимыми осложнениями беременности: преэклампсия, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода. Необходимо отметить, что во время беременности и лактации потребность в магнии повышается на 20–30% [32, 88, 122].

Дефицит магния у беременных может проявляться мышечными подергиваниями и судорогами в икроножных мышцах. Часто у беременных и не только, присутствует повышенная возбудимость, утомляемость и головокружение, связанное с недостатком Mg. Дефицит магния приводит к

проблемам имплантации эмбриона и высокому риску самопроизвольного аборта [11, 38, 64, 73, 82, 102, 135].

Нормальный уровень магния способствует предотвращению формирования генетических пороков развития, участвуя в процессах митоза и мейоза. Магний является кофактором для целого ряда нейро-специфических белков: глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), S100, нейронспецифическая энолаза (NSE), которые являются магнийсодержащими. Магний может выступать как нейро-протектор, играя важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера, что часто сопутствует патологии беременности [42, 64, 133].

Кроме того, дефицит магния у беременных может проявляться в виде кальциноза плаценты, не купируемой угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, повышенной частоты преэклампсии и эклампсии. При этом регистрируются боли в спине, пояснице и тазовом отделе, симфизиопатии и симфизиты. У многих беременных женщин при наличии дефицита магния возникают: глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет, а также присутствуют различные тромбофилические нарушения [64, 80, 140].

Магний является кофактором для ряда ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Недостаточное его количество не может активизировать тирозинкиназу, являющуюся рецептором инсулина, в связи с чем магний необходим для передачи сигналов инсулину и адекватного использования глюкозы. Считают, что избыточная прибавка массы тела во время беременности, приводит к развитию гестационного сахарного диабета, метаболического синдрома в послеродовом периоде и связано это именно с дефицитом магния [42, 64, 140].

Принято разделять собственно «дефицит магния» и «гипомагниемия». «Дефицит магния» - синдром, который обусловлен внутриклеточным снижением содержания магния в различных органах и системах, нарушением функций организма. «Гипомагниемия» - снижение концентрации магния в сыворотке

крови. Одни авторы считают, что дефицит магния - это снижение концентрации  $Mg^{2+}$  внутри клетки, в частности в эритроците менее 1,6 ммоль/л, а гипомагниемия - снижение концентрации магния в сыворотке крови менее 0,66-0,70 ммоль/л, у беременных менее 0,8 ммоль/л [34, 36, 41, 98].

Имеется низкая чувствительность недостатка магния в отражении истинного дефицита магния, так как она редко меняется под влиянием различных физиологических и патологических факторов. Несмотря на отсутствие корреляции между сывороточным и внутритканевым содержанием магния, значительное снижение его уровня в сыворотке крови является признаком выраженного дефицита в организме [60, 112, 137].

Диагностика дефицита магния на практике чаще проводится на основании клинических признаков, т.к. достоверное выявление недостатка магния представляет определенные трудности в лабораторной практике из-за отсутствия доступных, быстрых и точных тестов для оценки магниевых гомеостаза у больных [41, 77, 87].

Диагноз дефицита магния подтверждается данными о снижении его уровня в сыворотке крови менее 0,66 ммоль/л, общим баллом  $>30$  по стандартизированному опроснику для диагностики дефицита магния. Симптомы и суммарный балл по опроснику MDQ могут быть использованы как основа для диагностики дефицита, даже несмотря на нормальный уровень содержания магния в крови [72, 88].

При проведении коррекции недостаточности магния следует стремиться к достижению значений уровня магния в плазме крови более 0,83 ммоль/л, так как именно он соответствует значимому снижению риска коморбидных состояний, связанных с дефицитом магния. Необходимо учитывать, что физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сутки [33, 77].

Главные источники магния – это бобовые и злаковые, шпинат, а также орехи и шоколад. Однако в большинстве перечисленных продуктов имеется много кальция, натрия и фосфора, которые препятствуют абсорбции магния [42, 45, 77].

Помимо значительного влияния на метаболические процессы и репродуктивную систему, дефицит магния является одной из причин аллергических реакций, повышает чувствительность организма к инфекционным агентам и выраженности бактериального токсического шока. Магний регулирует фагоцитоз, улучшает созревание Т-лимфоцитов, улучшает синтез иммуноглобулина, предотвращает сенсибилизацию, снижает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза [87, 104].

На фоне созданного экспериментально дефицита магния, повышается активность воспалительного ответа, который характеризуется повышением численности лейкоцитов, активацией макрофагов, воспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления и повышенным производством свободных радикалов [133, 140].

Дефицит магния ведет к повышению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$ ), в связи с чем дополнительный приём препаратов магния на фоне общепринятой терапии ВЗОМТ является обоснованным [104].

Прием аминогликозидов (гентамицина, неомицина, спиромицина, циклоспорина А и т. д.) приводит к очень быстрой потере Mg с мочой и снижает его уровень в реснитчатых клетках эпителия улитки уха и осложняется потерей слуха, приводит к возникновению шума в ушах, головокружениям, изменениям в липидном спектре крови, избытку секреции инсулина, склерозированию артерий. Препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны могут вызвать снижение всасывания Mg, поступающего с пищей, в кишечнике, за счет образования труднорастворимых соединений [87, 184].

Последние годы характеризуются широким использованием препаратов магния в медицинской практике. К первому поколению препаратов магния принято относить неорганические соединения: магния оксид, сульфат, хлорид; ко второму – органические соединения: магния лактат, пидолат, оротат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат [102, 137, 150].

Известно, что биодоступность органических солей магния выше, чем неорганических. Биодоступность лактата, цитрата и орота в 5–6 раз выше, чем у сульфата магния. Пидолат, цитрат, глюконат, аспарат магния обладают более высокой экскреторной способностью, чем неорганические соли. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе) [97, 125, 137].

Таким образом, проблема воспалительных заболеваний органов малого таза является крайне актуальной в современной гинекологии, что связано с распространенностью ВЗОМТ среди женщин 17-25 лет и негативным влиянием на их репродуктивный потенциал. В настоящее время хорошо разработаны методы диагностики и лечения острых форм воспалительных процессов бактериальной этиологии, схемы амбулаторного и стационарного курсов терапии. Однако частота рецидивов ВЗОМТ не имеет тенденции к снижению, что свидетельствует о недостаточной эффективности лечения и неполном восстановлении функции пораженных органов.

В то же время, накоплены данные о влиянии магния на реализацию воспалительного процесса за счет повышения продукции провоспалительных цитокинов, влияния на фагоцитоз, созревание Т-лимфоцитов и синтез иммуноглобулина. Экспериментально доказана взаимосвязь уровня магния и эстрогенов, что подтверждает и клиническая практика. Все вышесказанное делает перспективным использование препаратов магния в комплексе лечения ВЗОМТ, однако таких исследований до настоящего времени не проводилось.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Этапы и дизайн исследования

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, включавшее ретроспективную часть, экспериментальную часть, а также клиническое обследование пациенток, наблюдавшихся или получавших лечение в гинекологическом стационаре ГБУЗ «ГКБСМП №7» г. Волгограда, гинекологической клинике ООО «Гинас» г. Волгограда в течение 2016-2022 годов.

Ретроспективный анализ был выполнен с целью определения особенностей клинического течения ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста, а также значимости воспалительных заболеваний органов малого таза в структуре гинекологической патологии. Для выполнения ретроспективного исследования был проведён анализ 234 историй болезни пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ (острый эндометрит, сальпингит, оофорит, обострение хронического метроэндометрита, сальпингита, оофорита), получавших лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза в течение 2016-2020 годов.

В ходе анализа данных историй болезни оценивались особенности клинического течения воспалительного процесса, наличие и характер жалоб, предъявляемых пациентками, наличие нарушений менструальной функции, объективные показатели (данные бимануального, ультразвукового исследований, лабораторные показатели).

В рамках клинической части исследования было проведено обследование 114 пациенток репродуктивного возраста, которые наблюдались или получали лечение в гинекологической клинике ООО «Гинас» и гинекологическом отделении КБСМП №7 г. Волгограда в период с 2020 года по 2022 год. Целью

данного этапа исследования была разработана комплексного подхода к лечению ВЗОМТ у женщин детородного возраста с включением в схему лечения препаратов магния, а также оценка клинической эффективности данной схемы лечения.

Перед началом исследования было получено разрешение Регионального Этического комитета (протокол №2020/008 от 17.02.2020 г).

Имеющиеся 75 пациенток с верифицированным диагнозом острый эндометрит / сальпингит / оофорит, обострение хронического метроэндометрита / сальпингита / оофорита методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 34 женщины получали общепринятое лечение и вошли в группу сравнения, в комплекс лечебных мероприятий 41 пациентки также с подтвержденным диагнозом острого или обострение хронического ВЗОМТ, дополнительно был включен препарат магния (магния оротата дигидрат) и они составили основную группу.

Не имели на момент обследования острых воспалительных заболеваний гениталий 39 пациенток, которые обратились в клинику с целью профилактического осмотра, они и составили контрольную группу. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследование пациенток сравниваемых групп: возраст пациентки от 18 до 45 лет; верифицированный диагноз острого или обострение хронического заболевания органов малого таза; отсутствие острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования пациенток сравниваемых групп: наличие острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации; осложненные формы ВЗОМТ, злокачественные опухоли любой локализации; наличие беременности на момент обследования, послеродовой период, отказ пациентки от участия в исследовании.

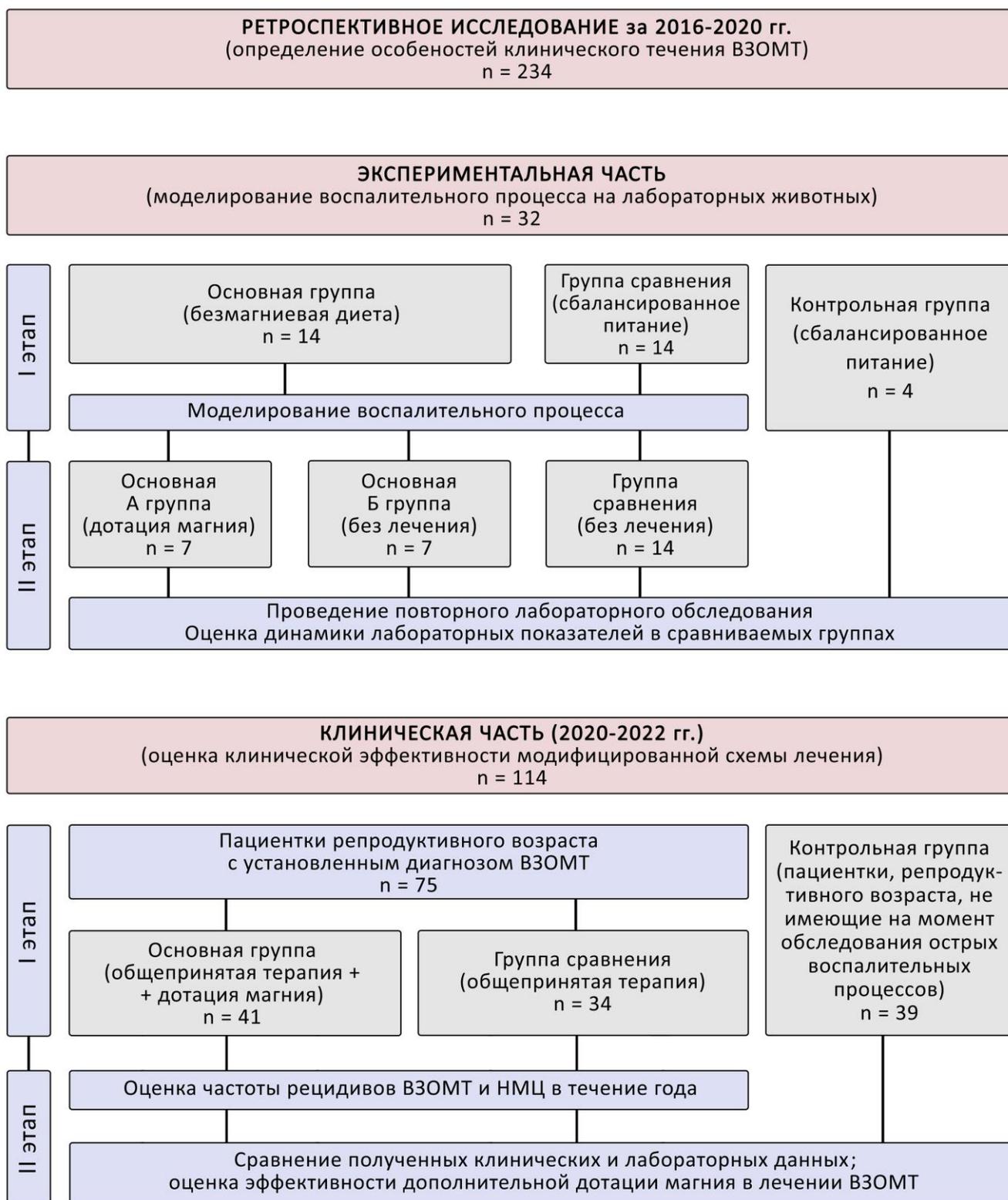


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения в контрольную группу: возраст пациенток от 18 до 45 лет; отсутствие острых воспалительных процессов генитальной и экстрагенитальной локализации; информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование и ведение пациенток проводилось согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»», приказа Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"», клинических рекомендаций «Воспалительные болезни женских тазовых органов» от 2021 г.

Пациентки группы сравнения получали общепринятый комплекс лечения ВЗОМТ, который включал назначение антибиотиков широкого спектра действия, при наличии антибиотикограммы – с учетом чувствительности возбудителя. Чаще всего, в соответствии с клиническим протоколом, назначались: Цефтриаксон (250 мг, в/м, однократно) + Доксициклин (100 мг, 1 таблетка, 2 раза в день, в течение 14 дней) + Метронидазол (500 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день, в течение 14 дней) или Левофлоксацин (500 мг, по 1 таблетке, 1 раз в день, в течение 14 дней) / Офлоксацин (400 мг, по 1 таблетке, 1 раз в день, в течение 14 дней) + Метронидазол (500 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день, в течение 14 дней).

Дополнительно назначались нестероидные противовоспалительные препараты в виде свечей (Дикловит, 50мг, 1 суппозиторий, ректально, 2 раза в день, в течение 7 дней). Всем пациенткам с ВЗОМТ, которые имели нарушения микрофлоры влагалища, проводилась двухэтапная ее коррекция: Гексикон (16 мг, 1 суппозиторий, вагинально, 2 раза в день, в течение 10 дней) и Гинофлор Э (1 таблетка, вагинально, 1 раз в день, в течение 12 дней). При выявлении анемии (значение уровня Hb при общем анализе крови <120 г/л) назначалась таблетированная антианемическая терапия: ФеррумЛек (100 мг, по 1 таблетке, 2 раза в день) или Сорбифер Дурулес (100+60 мг, 1 таблетка, 2 раза в день).

Пациенткам основной группы дополнительно назначался оротат магния в таблетированной форме (ООО «ПИК-ФАРМА ЛЕК», Россия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 7 дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день ежедневно. Продолжительность курса приема препарата магния составила 4 недели согласно инструкции к препарату.

При оценке эффективности лечения в каждой из групп применялись следующие критерии: частота рецидивов в сравниваемых группах, частота нарушений менструального цикла, наступление беременности при её планировании. Срок наблюдения за пациентками после первого обращения за медицинской помощью составлял один год.

## 2.2 Методы исследования пациенток сравниваемых групп

При объективном исследовании пациенток оценивались общее их состояние с измерением температуры тела, артериального давления и пульса, учитывались данные бимануального исследования, в ходе которого оценивались размеры матки, её консистенция, наличие болезненности при пальпации матки и при тракции за шейку матки. Проводилась оценка состояния придатков матки, а также наличие болезненности при пальпации в их проекции.

*Всем пациенткам сравниваемых групп* проводилось общеклиническое обследование. Общий анализ крови определялся на автоматическом гематологическом оборудовании Swelab alfa 3diff (Швеция). Оценка тяжести интоксикации проводилась с помощью лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), расчет которого проводится по формуле Кальф-Калифа (1):

Формула Кальф-Калифа

$$ЛИИ = (4M + 3Ю + 2П + С)(Пл + 1) / (Л + Мо)(Э + 1) \quad (1)$$

где *M* - миелоциты,

*Ю - юные клетки,*

*П - палочкоядерные,*

*С - сегментоядерные,*

*Пл - плазматические клетки,*

*Л - лимфоциты,*

*Мо - моноциты,*

*Э - эозинофилы.*

*Биохимическое исследование крови* проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexor XL (Нидерланды), оценивалась степень агрегации тромбоцитов с помощью Chronolog (США). Анализы крови на RW, ВИЧ, гепатиты (В и С) проводились с помощью Stat Fax 3200 (США). Анализ мочи проводился по унифицированной методике с использованием тест полосок Уриполиан 11 (Россия), оценка мочевого осадка проводилась путем микроскопии.

Выполнение лабораторных анализов пациенток, получающих лечение в гинекологической клинике ООО «Гинас», проводилось при помощи лабораторного инструментария центра лабораторной диагностики «Диалайн»: биохимический анализатор BS-480 (производитель Mindray, Китай), анализатор электролитов ROCHE AVL 9180 (Австрия).

*Исследование микрофлоры урогенитального тракта проводилась с помощью Фемофлор-16.* Анализировался мазок на наличие ДНК следующих микроорганизмов: лактобактерий (*Lactobacillus spp.*), факультативно-анаэробных (*Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae* и др.), условно патогенных (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum + parvum*) и патогенных (*Mycoplasma genitalium*), а также определение грибов рода кандиды (*Candida spp.*).

*Определение С-реактивного белка* в крови пациенток проводилось с целью верификации воспалительного процесса органов малого таза (для основной группы и группы сравнения) или для исключения воспалительных процессов любой локализации (для пациенток контрольной группы). Анализ белка острой

фазы воспаления проводился с применением человеческих моноклональных антител к CRP по технологии Nycocard (Норвегия).

*С целью верификации хронического эндометрита у пациенток с ВЗОМТ и нарушениями менструального цикла* проведено иммуногистохимическое исследование эндометрия пероксидазно-антипероксидазным методом с применением первичных антител на плазмоциты (CD138) (clone VS 38c) производства «Dako», Дания, визуализирующая система En Vision. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

*Ультразвуковое исследование малого таза* проводилось всем обследованным пациенткам на аппаратах «Aloka SSD-5500» (Япония) с вагинальным датчиком PIC6-12-D, частотой 5,0-7,5 МГц; Aloka SSD-1000 (Япония) с вагинальным датчиком UST-5710, частотой 5,0-7,5 МГц.

*С целью определения распространенности дефицита магния у женщин репродуктивного возраста и у пациенток с ВЗОМТ* всем женщинам, принимавшим участие в исследовании предлагалось ответить на вопросы специализированного опросника для установления дефицита магния, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014) (рисунок 2).

Кроме того, всем пациенткам проводилось определение концентрации магния в сыворотке крови при помощи лабораторного инструментария центра лабораторной диагностики «Диалайн» методом ионометрии. Данный метод основан на измерении электрического потенциала ионоселективного электрода, погруженного в исследуемый раствор, относительно электрода сравнения. Значение потенциала позволяет судить об активности присутствующих в растворе ионов.

Опросник для установления дефицита магния (адаптирован из теста, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО)		
Ответьте на вопросы для выявления признаков и факторов риска дефицита магния		
Вопросы	Варианты ответов	Баллы
Питание всухомятку или фастфуд (быстрое питание)	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Чрезмерное употребление кофе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Повышенная психическая нагрузка	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Физическое переутомление	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Беременность	Да	1
	Нет	0
Период реабилитации после тяжёлых заболеваний, травм	Да	1
	Нет	0
Головокружение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Раздражительность	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодическое ощущение тревоги	Да	1
	Нет	0
Сниженный фон настроения	Да	1
	Нет	0
Сниженное либидо	Да	1
	Нет	0
	Да	1
Ощущение «разбитости» после сна	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Судороги в ногах	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Тик в области глаз	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Онемение конечностей	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодические сердцебиения, перебои в сердечном ритме	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0

Головные боли	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение нехватки воздуха	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение комка в горле	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Частое посещение сауны, парной	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Чрезмерное употребление алкоголя	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Курение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Недостаток свежих овощей и фруктов в рационе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Низкая инсоляция (зимний период года, работа в тёмных помещениях)	Да	1
	Нет	0
Переохлаждение	Да	1
	Нет	0
Повышенная потливость	Да	1
	Нет	0
Приём лекарственных препаратов (некалийсберегающих мочегонных, антибиотиков, контрацептивов, гормонов)	Да	1
	Нет	0
Послеоперационный период	Да	1
	Нет	0
Плаксивость	Да	1
	Нет	0
Быстрая утомляемость	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Бессонница	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение холодных рук и ног	Да	1
	Нет	0

<b>Результаты теста:</b>		
• 38-54 балла - выраженный дефицит магния;		
• 28-37 - дефицит магния;		
• 18-27 - умеренный дефицит магния;		
• 8-17 - группа риска по дефициту магния;		
• 0-7 - нет дефицита магния.		

Рисунок 2 – Специализированный опросник для установления дефицита магния (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014)

### 2.3 Экспериментальная часть исследования

Для оценки влияния уровня магния на течение и результативность лечения острого воспалительного процесса было проведено экспериментальное моделирование на лабораторных животных.

При проведении эксперимента мы руководствовались базисными, нормативными Рекомендациями Комитета по экспериментальной работе с использованием животных при Минздраве России, Рекомендациями ВОЗ, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985)». Эксперимент выполнялся согласно принципам, введенным Russel и Burch (правило 3R) с использованием наиболее современных методик, болезненные манипуляции над животными проводились с использованием наркоза, эвтаназия животных проводилась с учетом правил гуманного отношения к животным, разработанных в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах №86 ФЗ от 22.06.1998 г.

Проводимый эксперимент не относится к списку негуманных опытов над животными, установленному Департаментом научно-технической политики и образования Минсельхоза РФ от 02.02.05 № 13-03-2/358. Условия содержания животных в виварии соответствовали постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также санитарным требованиям № 1045-73 от 06.04.73 г.

Эксперимент проводился на 32 половозрелых беспородных белых лабораторных самок крыс, закупленных в питомнике ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, филиал «Столбовая», г. Москва и прошедших 2-х недельный карантин в лаборатории токсикологии НЦИЛС ВолгГМУ. По истечении карантина крысы были распределены по исследуемым группам рандомизированно, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальное значение массы не

отклонялось от среднего значения более чем на 10%. Расформированные по группам животные содержались в пластиковых клетках по 4-5 особей на подстиле из березовых стружек. Клетки были оборудованы стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. Животные имели доступ к воде и еде *adlibitum*.

*Исследуемые группы.* Основную исследуемую опытную группу составили 14 особей самок крыс, на которых проводили моделирование алиментарного дефицита магния, путем содержания их в течение трёх месяцев на безмагниевой диете, аналогичной диете производства фирмы MP Biomedicals (США) с добавлением полиминеральной и витаминной смеси (США). Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете.

Вторая исследуемая группа (группа сравнения) состояла из 14 особей самок крыс. Третью группу (контрольную) составили 4 особи самок крыс. Группа сравнения и контрольная группа в течение всего периода эксперимента получали сбалансированное питание в форме гранулированного комбикорма (в составе комбикорма на 100 г продукта приходится: белков – 18%, жиров – 6%, зольных продуктов – 7%, клетчатки – 3,5%, витаминов *A*– 5000 МЕ, *D* – 500 МЕ, *E*– 50 МЕ) (ООО «ТПК Альянс», Россия). Подробный состав различного вида корма для лабораторных животных представлен в таблицах 1 – 3.

Таблица 1 - Состав сбалансированной диеты, фирмы ICN Biomedicals Inc. (Aurora, Ohio, США) с 3,5% содержанием полиминеральной смеси AIN

Состав диеты	%
Казеин (ОСТ 4960-74)	23,7
DL-метионин (LOT NO. 3057E)	0,3
Кукурузный крахмал (ГОСТ 3833-74)	15,5
Полиминеральная смесь AIN-76 (LOT NO. 6521)	3,5
Сахароза (ГОСТ 5833-75)	45,5
Кукурузное масло (ГОСТ 8808-2000)	5,0
Альфацель гидролизный	5,0
ICN Поливитаминная смесь (LOT NO. 6215)	2,0

Таблица 2 - Состав сбалансированной полиминеральной смеси AIN-76, входящей в специализированную диету фирмы ICN Biomedicals Inc. (Aurora, Ohio, США)

Состав микроэлементов	г/кг
Кальция фосфат двухосновной	500,0
Хлорид натрия	74,0
Цитрат калия, моногидрат	220,0
Сульфат калия	52,0
Магния оксид	24,0
Железа цитрат (16-17% Fe)	6,0
Карбонат марганца (43-48 % Mn)	3,5
Карбонат цинка (70 % Zn)	1,6
Йодит калия	0,01
Селенит натрия	0,01
Сульфат хром калия	0,55
Карбонат меди (53-55 %)	0,3
Сахароза порошкообразная	124,0

Таблица 3 - Состав сбалансированной поливитаминной смеси ICN, входящей в специализированную диету фирмы ICN Biomedicals Inc. (Aurora, Ohio, США)

Входящие витамины	г/кг
Тиамин гидрохлорид	1,0
Рибофлавин	1,0
Пиридоксин гидрохлорид	1,0
Фолиевая кислота	0,09
D-биотин	0,02
Цианокобаламин (витамин B <sub>12</sub> )	0,00135
Витамин D <sub>2</sub> (850000 I.U./г)	0,125
D-пантотенат кальция	3,0
Витамин А ацетат (500000 I.U./г)	1,8
DL-α-Токоферол ацетат	22,0
Аскорбиновая кислота	45,0
Инозитол	5,0
Холин хлорид	75,0
Менадион	2,25

## Продолжение таблицы 3

Входящие витамины	г/кг
<i>p</i> -Аминобензойная кислота	5,0
Ниацин	4,25
Декстроза порошкообразная	833,46

При проведении экспериментов соблюдались условия хранения диеты, полиминеральной и поливитаминовой смеси (комнатная температура не выше 25°C, сухое и темное место, с ограниченным доступом персонала), агрегатное состояние составляющих диету: белый порошок с небольшими вкраплениями и со специфическим запахом.

*Моделирование алиментарной гипомagneмии.* Поливитаминовую смесь и полиминеральную смеси диеты отвешивали на электронных весах, затем помещали в пластиковую емкость для пищевых продуктов, смешивали и добавляли бидистиллированную воду. Полученную смесь тщательно вымешивали в течение 10-15 мин до образования однородной, вязкой массы и выкладывали в кормушки из расчета 50 г/животное.

Скорость и глубину развития гипомagneмии у крыс, находящихся на безмагнезной диете, контролировали путем определения уровня содержания магния в плазме и эритроцитах животных, спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [Меньшиков В.В., 1987].

По достижению развития стабильной алиментарной гипомagneмии (снижение концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в крови и ниже 1,2 ммоль/л в эритроцитах) у всех исследуемых групп крыс были проведены лабораторные анализы: определение уровня магния в эритроцитах и плазме крови, исследование общего анализа крови, микроскопическое изучение вагинального мазка, определение уровня С-реактивного белка методом иммуноферментного анализа.

*На втором этапе эксперимента* в основной и группе сравнения был смоделирован воспалительный процесс внутренних половых органов путём внутрибрюшного введения Пирогенала (Липополисахарид *Salmonella typhi*; ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (филиал «Медгамал»); Россия). Введение

Пирогенала осуществлялось по следующей схеме: по 5 мг на особь в 1 день, по 10 мг на особь на 3 день, по 15 мг на особь на 5 день эксперимента. Выраженность воспалительного процесса оценивалась по данным показателей общего анализа крови, микроскопического исследования вагинального мазка, уровня С-реактивного белка в крови.

После верификации воспалительного процесса основная группа была разделена на две равные подгруппы: основная группа А (7 особей) получала терапию оротатом магния (ООО «ПИК-ФАРМА ЛЕК», Россия), в течение 7 дней (с 8 по 14 день эксперимента). Лекарственное средство вводилось перорально в виде суспензии. Дозировка препарата рассчитывалась исходя из массы тела каждой особи с применением коэффициента для межвидового переноса доз. Основная группа Б в течение указанных дней эксперимента не получала препаратов магния.

По окончании терапии препаратами магния (15 день эксперимента) всем 32 особям были выполнены повторные лабораторные анализы (в прежнем объёме) для оценки динамики их показателей.

После медикаментозной эвтаназии животных были изъяты органы репродуктивной системы (матка и яичники) для количественной и качественной оценки экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR) в тканях эндометрия и яичников путём проведения иммуногистохимического анализа.

В ходе экспериментальной части исследования у всех групп (опыт и контроль) проводилось измерение массы тела с кратностью 1 раз в неделю с использованием электронных аналитических весов ВМ (Россия). Забор периферической крови для общего анализа проводили из хвостовой вены животного. Измерения параметров общего анализа крови у исследуемых групп животных выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе модели MicroCC-20Plus (High Technology inc., США).

*Микроскопия вагинального мазка.* Забор биологического материала у самок крыс осуществляли при помощи смоченного в теплом 0,9% растворе NaCl ватного наконечника стеклянной палочки, введенного в отверстие влагалища и с

последующим нанесением материала на предметное стекло. Окрашивание мазка проводили по Граму. Количество лейкоцитов в вагинальном отделяемом оценивали как высокое по количеству 30-50 в поле зрения; в пределах нормы – менее 30 лейкоцитов в поле зрения.

*Определение уровня магния.* Уровень магния в крови лабораторных животных оценивался по его содержанию в плазме крови и эритроцитах. Забор крови производился из подъязычной вены в количестве 1 мл. К забранной крови для стабилизации добавляли по 0,2 мл 0,05% раствора гепарина и центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин. Плазму крови переносили в отдельные маркированные пробирки, эритроцитарную массу дважды промывали 3-кратным объёмом 0,9% раствора хлорида натрия, центрифугировали 10 минут при 1500 об/мин, супернатант отделяли, эритроциты подвергали гемолизу. Определение магния в плазме крови и в гемолизате эритроцитов крыс проводили по цветной реакции с титановым желтым (по Кункелю, Пирсону, Швейгерту в модификации И. В. Петрухина).

*Определение уровня С-реактивного белка.* Количественное определение белка острой фазы воспаления в сыворотке крови лабораторных животных проводилось сэндвич-методом ИФА с использованием набора SEA821Ra (Cloud-Clone Corp., США). Микропланшет в наборе сорбирован антителами, конъюгированными с биотином и специфичными к С-реактивному белку. Образцы и стандарты добавляются в определенные лунки планшета с антителами. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена добавляется в каждую лунку планшета и проводится инкубация. После добавления ТМБ цвет изменяется только в лунках, содержащих С-реактивный белок, антитела с биотином и авидин с пероксидазой хрена. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измеряется фотометрическим методом на длине волны  $450 \pm 10$  нм. Концентрация С-реактивного белка рассчитывается в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой. Диапазон определения концентрации С-реактивного белка составляет 0,78 – 50 нг/мл. Минимальная определяемая концентрация равна 0,3 нг/мл.

*Иммуногистохимическое исследование.* Для гистологического исследования ткань яичников и матку фиксировали в 4% забуференном растворе нейтрального формалина в течение 24 часов с последующей заливкой в парафиновые блоки по общепринятым гистологическим методикам. На роторном микротоме «Microm HM 325» (Thermo scientific, США) изготавливались парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм, с последующей монтировкой на адгезивные стекла с поли-L-лизином (Sigma-Aldrich, США). После депарафинизации проводили иммунофлуоресцентное окрашивание по общепринятому протоколу с температурной демаскировкой антигенов в «Dewax and HIER Buffer L» буфере (Thermo scientific, США) при температуре 98°C – 30 минут. Блокировали неспецифическое окрашивание раствором нормальной сыворотки осла при комнатной температуре – 60 мин. Инкубировали срезы с первичными антителами и затем вторичными антителами при 37°C в течение 12 часов (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика используемых антител

Маркер	Первичное антитело, хозяин, специфичность	Вторичное антитело, хозяин, специфичность	Флюорохром	Псевдоцветовое окрашивание
Прогестерон	Рекомбинантное антитело анти-прогестерон [EPPTX-R1]	Осёл, поликлональные анти-кроличьи	AlexaFluore 647	Красное
Эстрадиол	Моноклональные [клон В42], мышинные, анти-эстрадиол	Коза поликлональные, анти-мышинные	FITC	Зеленое

Ядра клеток докрашивали DAPI (Thermo Scientific, США) при комнатной температуре в течение 15 минут. Заключили в монтирующую не флюоресцирующую среду под покровные стёкла. Полученные результаты анализировали с помощью люминесцентного микроскопа AxioImager.A2 «Carl Zeiss» (Германия), при увеличении x200 и x400 с использованием программного обеспечения Ikaros «Meta Systems» (Германия). Уровень экспрессии эстрадиола и прогестерона в яичниках и матке оценивали путем подсчета площади иммунопозитивного материала в случайных полях зрения ( $\mu\text{км}^2$ ).

## 2.4 Статистические методы оценки полученных результатов

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета Statistica 10. Предварительно проверены гипотезы о соответствии распределения данных нормальному распределению. В случае нормально распределенных данных рассчитывались средние значения и стандартные отклонения, при отсутствии соответствия - медианы и 25%, 75% квантили.

Параметрический анализ проводился с использованием t-критерия (для оценки различий средних значений в независимых и зависимых совокупностях), в качестве меры эффекта рассчитывался параметр  $d$  Коэна.

Для оценки различий показателей более чем в двух группах, применялся дисперсионный анализ (ANOVA), для попарных сравнений при наличии статистически значимых отличий применен post-hoc тест Тьюки. Непараметрический анализ проведен с использованием U-критерия Манна-Уитни (для независимых групп), W-критерия Вилкоксона (для связанных совокупностей), для сравнения данных в нескольких группах проводился ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Категориальные данные сравнивались после расчета относительных частот с использованием точного критерия Фишера, для оценки меры воздействия фактора рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95%ДИ). В качестве границы статистической значимости принят уровень  $p=0,05$ .

Для анализа отличий в сравниваемых группах и степени влияния совокупностей факторов на исход и течение заболевания построены прогностические модели, основанные на алгоритмах логистической регрессии и линейного дискриминантного анализа. Код написан с использованием библиотек scikit-learn, scipy, numpy на языке Python. В качестве метрик моделей рассчитывались значения точности, чувствительности, специфичности.

Для оценки прогностической способности проведен ROC анализ с оценкой площади под кривой AUC, качество модели считалось высоким при  $AUC > 80\%$ .

**ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА  
В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ.  
РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА**

Ретроспективный анализ был выполнен с целью определения особенностей клинического течения ВЗОМТ у женщин репродуктивного возраста, а также значимости воспалительных заболеваний органов малого таза в структуре гинекологической патологии в настоящее время.

Для выполнения поставленной задачи был проведён анализ 234 историй болезни женщин, получавших гинекологическую медицинскую помощь по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза в гинекологической клинике ООО «Гинас» и гинекологическом отделении КБСМП № 7 г. Волгограда в течение 2016-2020 годов.

Среди пациенток с диагнозом ВЗОМТ преобладали женщины с обострением хронического воспалительного процесса (сальпингита, оофорита) ( $n = 137$ ; 58,6%), в последние годы число женщин с хроническим воспалительным процессом продолжает неуклонно расти: если в 2016 году таких пациенток было 57,9%, в 2017 году – 53,7%, то в 2018 году – 63%.

Средний возраст пациенток ретроспективной группы исследования составил  $34,5 \pm 6,54$  года, в группе с впервые выявленным ВЗОМТ –  $32,7 \pm 6,33$  лет, в группе с обострением хронического течения ВЗОМТ –  $35,5 \pm 6,43$  лет ( $p=0,001$ ,  $d=0,44$ ).

Из всех пациенток, обратившихся за медицинской помощью по поводу ВЗОМТ, большая часть ( $n = 148$ ; 63,2%) были рабочими, пятая часть пациенток ( $n = 50$ ; 21,4%) была домохозяйками. Служащими была каждая десятая женщина ( $n = 22$ ; 9,4%), а 6% ( $n = 14$ ) пациенток с ВЗОМТ были учащимися.

Превалирование среди пациенток с ВЗОМТ рабочих (ОШ = 2,09; 95%ДИ = 1,21/3,6 между сравниваемыми группами) и домохозяек может быть следствием

несвоевременной диагностики и низкой приверженностью к лечению. Это подтверждает и значительное преобладание доли работающих пациенток в группе с хроническим течением воспалительного процесса ( $p=0,002$  ОШ = 2,4 95%ДИ=2,4;4,1). Характеристика социального статуса пациенток ретроспективной группы представлена на рисунке 3.

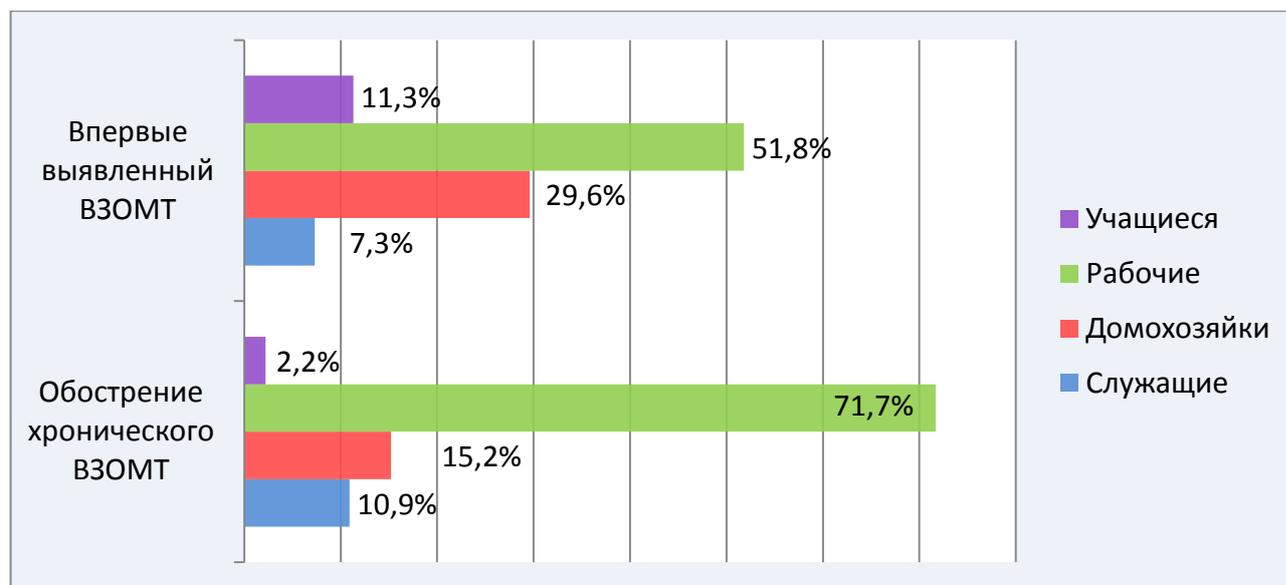


Рисунок 3 – Характеристика социального статуса пациенток

Каждая десятая из обратившихся за медицинской помощью ( $n = 11$ ; 11,3%) с впервые выявленным острым ВЗОМТ была студенткой. При этом заслуживает внимания наличие студенток среди пациенток с хроническим течением воспалительного процесса ( $n = 3$ ; 2,2%) ( $p=0,004$ , ОШ =5,7 95%ДИ=1,5;21,1 по сравнению с впервые выявленным ВЗОМТ).

Проведённый ретроспективный анализ показал, что в большинстве случаев ( $n = 139$ ; 59,4%) встречался сальпингоофорит, у четверти пациенток ( $n = 60$ ; 25,6%) воспалительный процесс был сочетанным, а у 15% ( $n = 35$ ) женщин был установлен диагноз эндометрита. Подобное распределение нозологических форм сохранялось в каждой из анализируемых групп (рисунок 4).

Обращает на себя внимание, что в группе с хроническим рецидивирующим течением ВЗОМТ частота встречаемости сочетанной патологии с одновременными проявлениями эндометрита и сальпингоофорита была значимо

выше ( $p = 0,02$ ) ( $ОШ = 3,5$ ;  $95\%ДИ = 1,2;10,8$  между группами с первичным ВЗОМТ и рецидивирующим течением воспалительного процесса).

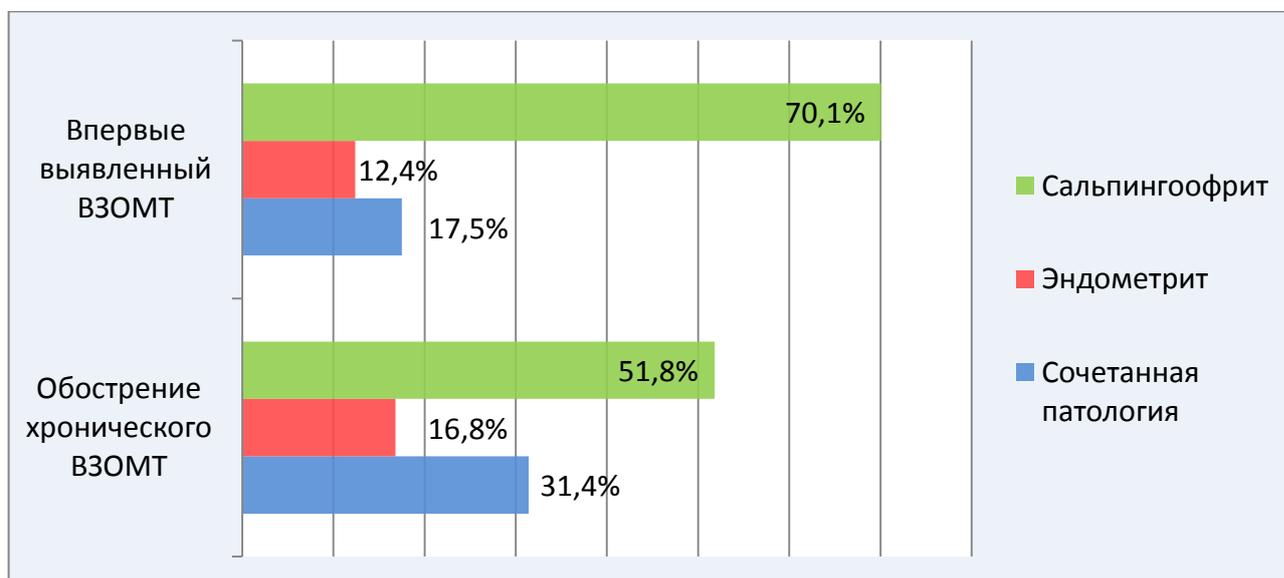


Рисунок 4 – Характеристика нозологических форм ВЗОМТ

В ходе изучения менструальной функции пациенток ретроспективной группы было выявлено, что средний возраст менархе составил  $12,2 \pm 1,36$  лет, продолжительность менструального цикла в среднем была  $28,2 \pm 1,72$  дней, длительность менструации –  $5,1 \pm 0,85$  дней.

При этом на нарушение менструальной функции при обращении жаловались 34,2% пациенток ( $n = 80$ ). У остальных 65,8% женщин ( $n = 154$ ) показатели менструального цикла на фоне развившегося воспалительного процесса не претерпели изменений. Подробная информация о менструальной функции в исследуемых группах представлена в таблице 5. Особое внимание на себя обращает существенное различие частоты встречаемости нарушений менструального цикла в группах с впервые выявленным ВЗОМТ (21,6%) и хроническим его течением (43,1%) ( $p < 0,001$ ;  $ОШ = 3,52$ ;  $95\%ДИ = 1,15;10,74$  между сравниваемыми группами). Это свидетельствует о том, что хроническое рецидивирующее течение воспалительного процесса нарушает рецептивность повреждённых тканей.

Нами было проанализирован показатель числа половых партнёров у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Среди всех обратившихся, 62,8% (n = 147) женщин имели постоянного полового партнёра. При этом в группе с впервые выявленным ВЗОМТ данный показатель достигал значения в 67% (n = 65), а в группе с хроническим течением – 60,6% (n = 83).

Несмотря на то, что показатель промискуитета был выше в группе с рецидивирующим воспалительным процессом (n = 54; 39,4% против n = 32; 33%), статистической разницы между двумя группами выявлено не было (p=0,34).

Таблица 5 - Характеристика менструальной функции пациенток ретроспективной группы

Параметр менструальной функции	Пациентки ретроспективной группы	Впервые выявленный ВЗОМТ	Хроническое течение ВЗОМТ	p
Возраст менархе	12,2 ±1,36 лет	12,1 ±1,3 лет	12,3 ±1,39 лет	0,26
Продолжительность менструального цикла	28,2 ±1,72 дней	27,6 ±1,75 дней	28,6 ±1,61 дней	<0,001 d=0,6
Длительность менструации	5,1 ±0,85 дней	5,04 ±0,79 дней	5,2 ±0,88 дней	0,14
Частота нарушения менструального цикла	34,2%	21,6%*	43,1%*	<0,001 ОШ = 3,52; 95%ДИ = 1,15;10,74

Учитывая, что использование внутриматочного контрацептива или отсутствие контрацепции при регулярной половой жизни являются факторами риска развития воспалительного процесса, нами был проанализирован показатель используемых методов контрацепции.

Не прибегали ни к одному методу контрацепции 37,2% (n = 87) пациенток с ВЗОМТ. Самым популярным методом предупреждения нежелательной беременности оказалось применение оральных контрацептивов (n = 80; 34,2%), внутриматочными контрацептивами и барьерным методом контрацепции пользовались количественно сопоставимые группы (n = 35; 15% и n = 32; 13,7%

соответственно). Подробные данные о частоте применения тех или иных методов контрацепции представлены на рисунке 5.

Полученные данные показывают, что частота применения различных средств контрацепции была сопоставимой в обеих исследуемых группах ( $p=0,47$ ), однако в группе с хроническим течением воспалительного процесса было достоверно больше пациенток, не применяющих ни один из видов контрацепции ( $p=0,039$ ; ОШ = 1,7; 95%ДИ = 1,1/3,1 между сравниваемыми группами).

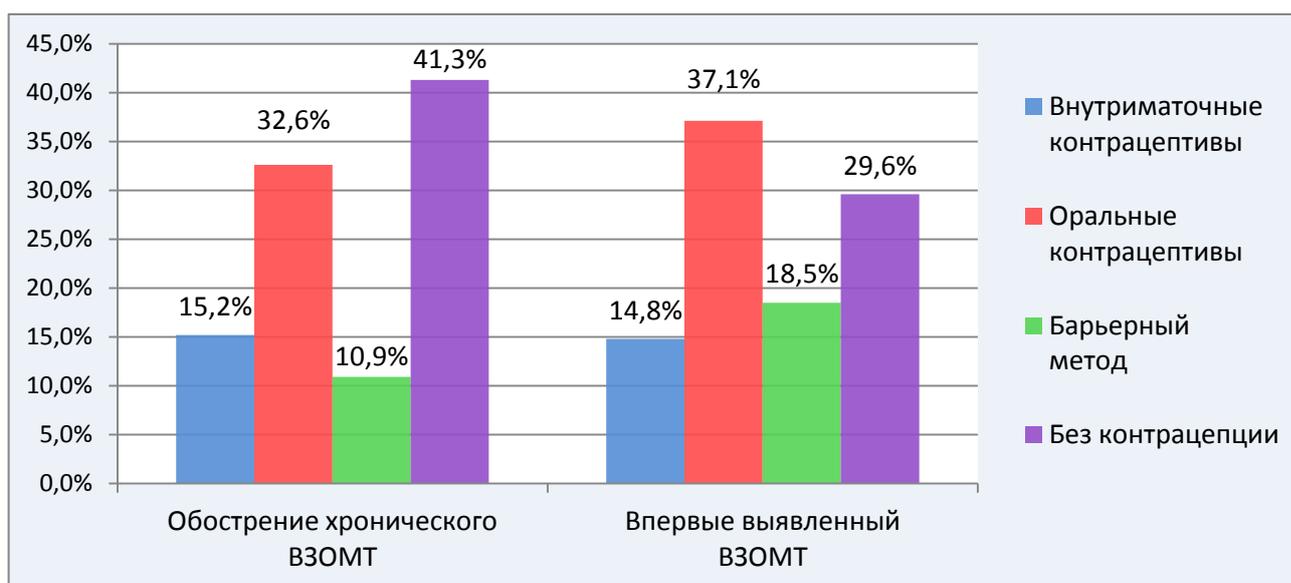


Рисунок 5 – Применяемые средства контрацепции пациенток ретроспективной группы

При исследовании репродуктивной функции было установлено, что беременность была в анамнезе у 179 женщин (76,5%), однако наличие родов в анамнезе было установлено лишь у 82,1% из них (147/179 пациенток). Всего в рассматриваемой группе искусственное прерывание беременности в анамнезе имелось у 60,3% ( $n = 141/234$ ). При этом количество женщин, выполнивших искусственное прерывание первой беременности, достигало 13,2% ( $n = 31/234$ ). Количество данных случаев в группе с хроническим течением воспалительного процесса было достоверно больше, чем в группе с первично выявленным ВЗОМТ:  $n = 26$ ; 18,9% против  $n = 5$ ; 5,2% соответственно ( $p=0,002$ ; ОШ = 4,31; 95%ДИ = 1,59;11,67 между сравниваемыми группами).

Наличие самопроизвольного выкидыша отмечалось в 8,1% случаев (n = 19). При этом частота встречаемости самопроизвольного выкидыша была больше в группе с хроническим течением ВЗОМТ: n = 16; 11,7% против n = 3; 3,1% соответственно (p=0,026; ОШ = 4,1 95%ДИ=1,2;4,6). Незавивающаяся беременность была диагностирована у 2,6% пациенток с ВЗОМТ (n = 6). При этом по данному параметру обе группы пациенток были статистически однородны (p=0,99).

В ходе анализа анамнестических данных ретроспективной группы также оценивалось количество родов в анамнезе. Более трети беременных женщин (n = 54; 36,7%) с воспалительными заболеваниями органов малого таза не имели родов в анамнезе, 52 пациентки (35,4%) имели в анамнезе одни роды. Наличие двух и более родов в анамнезе значительно чаще отмечалось в группе с впервые выявленным ВЗОМТ, в то время как частота встречаемости одних родов была значимо выше в группе с хроническим течением воспалительного процесса (p<0,001; ОШ=3,1 95%ДИ 1,7;5,7). Таким образом, только четверть из всех женщин с воспалительным процессом гениталий выполнила свою репродуктивную функцию. Подробная характеристика репродуктивной функции в исследуемых группах пациенток представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика репродуктивной функции пациенток ретроспективной группы

Количество	Беременность				Роды				Аборты			
	Первичный ВЗОМТ		Рецидив ВЗОМТ		Первичный ВЗОМТ		Рецидив ВЗОМТ		Первичный ВЗОМТ		Рецидив ВЗОМТ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	22	22,7	33	24,1	32	32,9	55	40,1	36	37,1	57	41,6
1	75	77,3	104	75,9	25	25,8*	57	41,6*	61	62,9	80	58,4
2 и более					40	41,3*	25	18,3*				
p	0,88				<0,001				0,5			

Как можно видеть из таблицы статистических различий по показателю наличия абортов в анамнезе между сравниваемыми группами нет ( $p=0,50$ ). Кроме того, нами был высчитан показатель корреляции между основными перечисленными медико-социальными факторами риска развития воспалительного процесса органов малого таза и типом течения ВЗОМТ (первичный и рецидивирующий тип течения). Данные показатели представлены на рисунке 6.

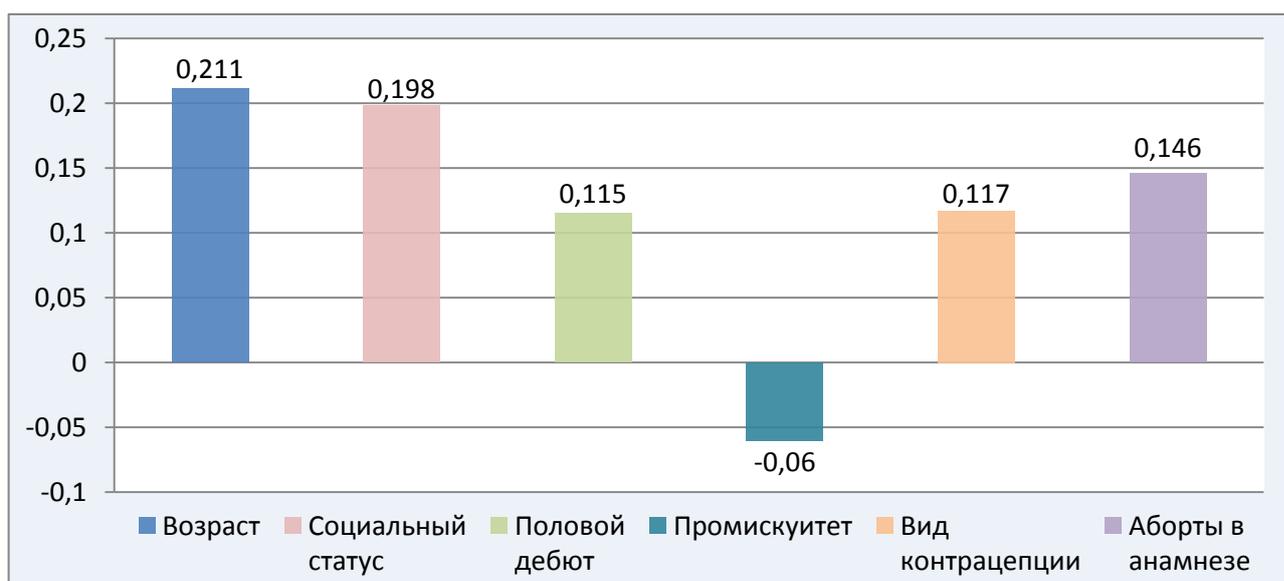


Рисунок 6 – Показатель корреляции основных медико-социальных факторов риска развития воспалительного процесса

Очень слабая корреляция всех основных медико-социальных показателей с риском хронического рецидивирующего течения ВЗОМТ ещё раз показывает, что данные параметры являются лишь факторами риска для развития воспалительного процесса гениталий и не могут рассматриваться как значимый этиологический критерий хронизации и последующего рецидивирования ВЗОМТ.

Проведённый анализ гинекологического анамнеза пациенток ретроспективной группы показал, что наиболее часто встречающимися нозологическими формами были патология шейки матки и миома матки ( $n = 58$ ; 24,8% и  $n = 54$ ; 23,1% соответственно). Также часто в анамнезе пациенток встречались образования яичников – 15,4% ( $n = 36$ ). В ходе анализа данных выявлена достоверно большая частота встречаемости эндометриоза в группе с

хроническим рецидивирующим течением ВЗОМТ по отношению к группе с острым течением ( $p=0,022$ ; ОШ = 3,52; 95%ДИ = 1,15;10,74 между сравниваемыми группами). Подробная структура гинекологической патологии в исследуемых группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика гинекологической заболеваемости пациенток

Нозологическая форма	Пациентки ретроспективной группы		Впервые выявленный ВЗОМТ		Хроническое течение ВЗОМТ		p
	n	%	n	%	n	%	
Хронический цервицит	58	24,8	22	22,7	36	26,3	0,54
Полип цервикального канала	10	4,3	4	4,1	6	4,4	0,99
Миома матки	54	23,1	25	25,8	29	21,2	0,43
Эндометриоз	22	9,4	4	4,1*	18	13,1*	0,02
Эктопическая беременность	9	3,9	3	3,1	6	4,4	0,74
Образование яичника	36	15,4	14	14,4	22	16,1	0,85

В ходе анализа симптоматики воспалительного процесса выяснилось, что наиболее часто у пациенток ретроспективной группы встречалась болезненность при пальпации матки и придатков ( $n = 205$ ; 87,6%), немного реже пациентки предъявляли жалобы на боли внизу живота ( $n = 163$ ; 69,7%), на патологические выделения из половых путей ( $n = 160$ ; 68,4%) и субфебрильную температуру тела ( $n = 134$ ; 57,3%). Лишь треть из обследованных женщин отмечала болезненность при тракции шейки матки ( $n = 77$ ; 32,9%).

Сравнение частоты встречаемости различных симптомов воспалительного процесса представлено в таблице 8. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе с хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса основная симптоматика выражена в меньшей степени, чем в группе с первичным ВЗОМТ. Значимо чаще в группе с впервые выявленным ВЗОМТ

регистрировались жалобы на болезненность при пальпации нижних отделов живота (ОШ = 2,5; 95%ДИ = 1,1;6,0) и болезненность тракций шейки матки (ОШ = 1,7; 95%ДИ = 1,1;3,0). Этот факт соответствует данным многих авторов о стёртой клинической симптоматике при наличии хронического воспалительного процесса.

Таблица 8 - Клинические симптомы ВЗОМТ пациенток ретроспективной группы

Симптом	Пациентки ретроспективной группы		Впервые выявленный ВЗОМТ		Хроническое течение ВЗОМТ		p
	n	%	n	%	n	%	
Боли внизу живота	163	69,7	74	76,3	89	64,9	0,08
Болезненность при пальпации	205	87,6	90	92,8	115	83,9	0,046 ОШ = 2,5; 95%ДИ = 1,1;6,0
Болезненность тракции шейки матки	77	32,9	39	40,2	38	27,7	0,049 ОШ = 1,7; 95%ДИ = 1,1;3,0
Субфебрильная температура тела	134	57,3	50	51,5	84	61,3	0,14
Патологические выделения	160	68,4	68	70,1	92	67,2	0,67

Среднее количество лейкоцитов в крови пациенток ретроспективной группы составило  $10,2 \pm 1,24 \cdot 10^9/\text{л}$ . В группе с впервые возникшим ВЗОМТ данный показатель достигал  $9,96 \pm 1,29 \cdot 10^9/\text{л}$ , а у пациенток с хроническим течением воспалительного процесса –  $10,31 \pm 1,19 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p=0,036$ ,  $d=0,28$ ). Степень его выраженности статистически значимо отличалась между двумя группами ( $p=0,009$ ; ОШ = 2,36; 95%ДИ = 1,25;4,45). Подробные данные о выраженности лейкоцитоза в общем анализе крови пациенток ретроспективной группы представлены на рисунке 7.

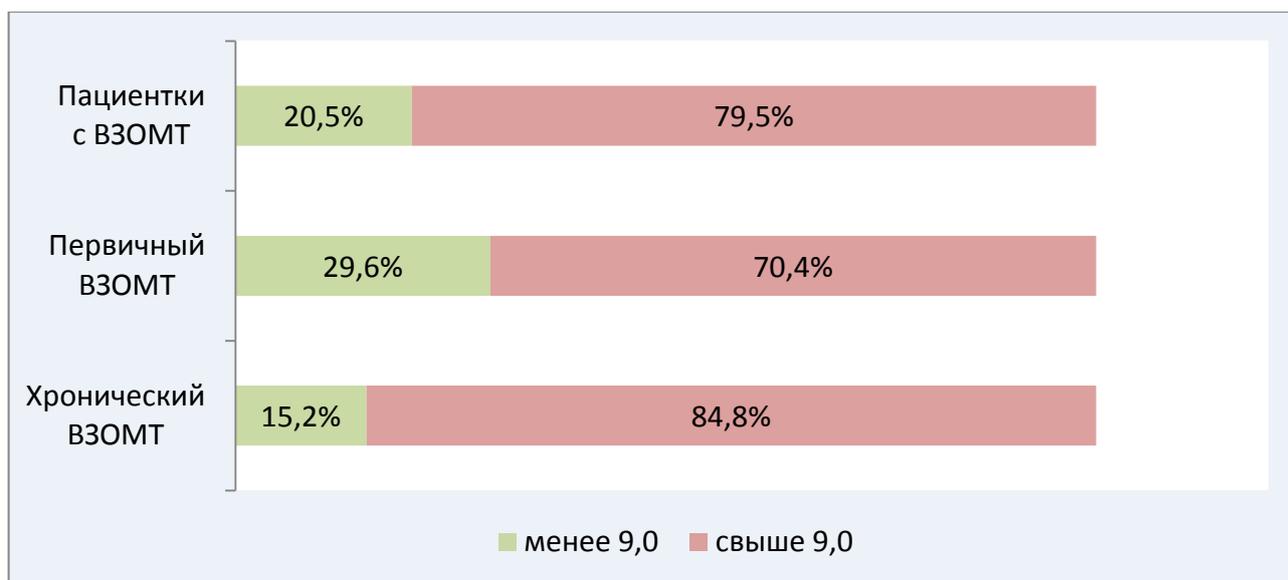


Рисунок 7 – Показатели выраженности лейкоцитоза в общем анализе крови

Анализ данных бактериоскопического исследования влагалищного мазка показал, что среднее значение лейкоцитоза у женщин ретроспективной группы составляло  $20,3 \pm 8,4$  в поле зрения. При этом в группе с впервые выявленным воспалительным процессом данный показатель равнялся  $20,5 \pm 8,76$  в поле зрения, а у пациенток с хроническим ВЗОМТ –  $20,3 \pm 8,18$  в поле зрения. Статистических различий между группами не было ( $p=0,85$ ).

Однако выраженность лейкоцитоза была незначительно выше в группе с хроническим течением ВЗОМТ ( $p=0,47$ ). Данные о выраженности лейкоцитоза влагалищного мазка представлены на рисунке 8.

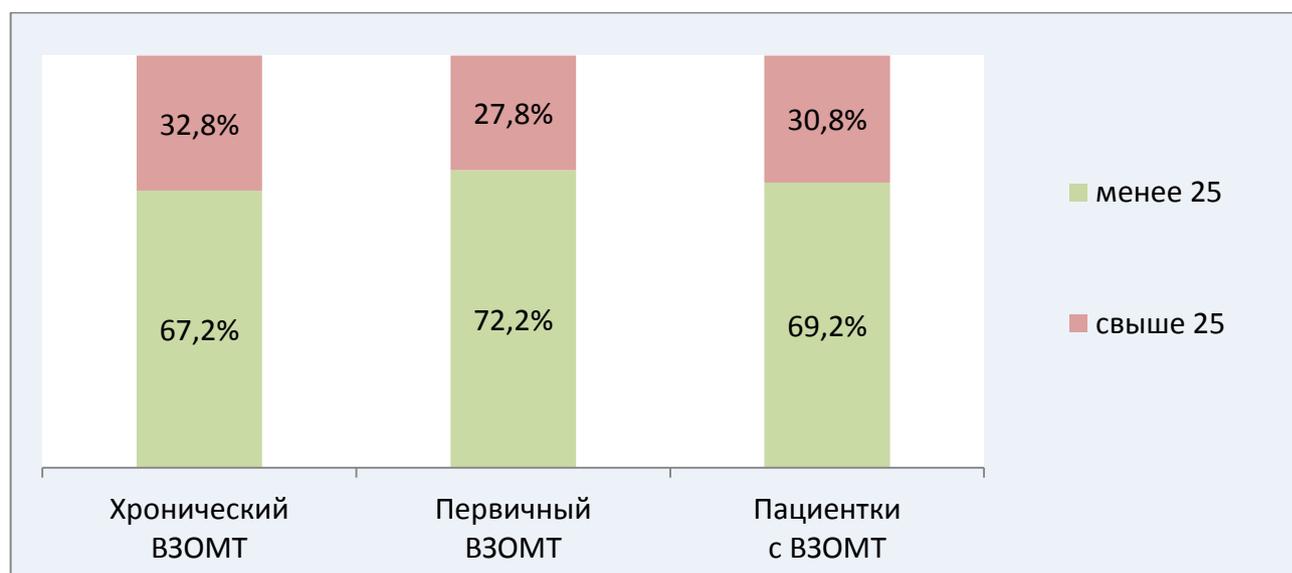


Рисунок 8 – Показатели выраженности лейкоцитоза влагалищного мазка

Всем пациенткам, обратившимся за медицинской помощью, было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза. В ходе анализа выполненных УЗИ выявлена частота встречаемости следующих ультразвуковых признаков воспалительного процесса: увеличение размеров яичников, шаровидная их форма и повышенная эхогенность ( $n = 130$ ; 55,6%), повышение эхогенности стенок маточных труб ( $n = 126$ ; 53,8%), наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве ( $n = 59$ ; 25,2%), неоднородная структура эндометрия ( $n = 53$ ; 22,7%), УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоэхогенным содержимым ( $n = 24$ ; 10,3%). Подробные данные о частоте встречаемости различных ультразвуковых признаков воспалительного процесса представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Частота встречаемости УЗ-признаков воспалительного процесса

УЗ-признак	Пациентки ретроспективной группы		Впервые выявленный ВЗОМТ		Хроническое течение ВЗОМТ		p
	n	%	n	%	n	%	
Повышенная эхогенность яичников, увеличение их размеров, шаровидная форма	130	55,6	43	44,3*	87	63,5*	0,02
Повышенная эхогенность стенок маточных труб	126	53,8	53	54,7	73	53,3	0,88
УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоэхогенным содержимым	24	10,3	4	4,2*	20	14,6*	0,036
Неоднородная структура эндометрия	53	22,7	21	21,6	32	23,4	0,85
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	59	25,2	16	16,5*	43	31,4*	0,032

Как видно из таблицы 9, несмотря на стёртую клиническую картину в группе пациенток с хроническим течением ВЗОМТ, структурные изменения в данной группе имеют большую выраженность. Значимо чаще встречаются изменение эхогенности яичников ( $p=0,02$ ; ОШ = 2,1; 95%ДИ = 1,13;3,8), УЗ-

признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипозоногенным содержимым ( $p=0,036$ ; ОШ = 4,0; 95%ДИ = 1,1;14,5) и наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве ( $p=0,032$ ; ОШ = 2,3; 95%ДИ = 1,1/4,9).

Для оценки степени различий между исследуемыми группами (впервые выявленные ВЗОМТ/обострение хронических ВЗОМТ) и определения наиболее значимых параметров, разделяющих данные классы, была построена прогностическая модель (метод моделирования – логистическая регрессия). Результатом работы алгоритма является предсказание принадлежности пациента к одной из групп по уровню переменных-маркеров. Статистически значимыми по результатам анализа оказались предикторы, представленные в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты логистического регрессионного анализа

Оцениваемый параметр	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	95%ДИ		z-статистика	p
			0,025	0,975		
Возраст	0,27	0,107	0,06	0,48	2,52	0,012
Контрацепция (наличие/отсутствие)	0,501	0,138	0,23	0,77	2,1	0,036
Нарушение менструального цикла	-0,28	0,09	-0,29	0,26	-3,15	0,002
Болезненность при пальпации нижних отделов живота	-3,70	0,12	0,44	6,95	-2,22	0,026
Болезненность тракции шейки матки	-4,11	1,74	-7,52	-0,697	-2,36	0,018
Лейкоцитоз	-0,18	0,064	-0,30	-0,055	-1,99	0,02
УЗ-признаки гидросальпинкса	-0,27	0,03	-0,21	-0,32	-2,41	0,02
Наличие жидкости в позадиматочном пространстве по данным УЗИ	-1,89	0,94	-3,73	-0,047	-2,87	0,004

Результаты регрессионного анализа показывают, что более старший возраст пациентки, отсутствие контрацепции, выраженное повышение уровня лейкоцитов в общем анализе крови, а также данные УЗ-исследования (признаки гидросальпинкса, наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве) статистически значимо коррелируют с хроническим течением воспалительного процесса. При этом выраженность клинических проявлений ВЗОМТ (болезненность при пальпации нижних отделов живота и болезненность тракции шейки матки) достоверно свойственно впервые возникшему воспалительному процессу. Особое внимание обращает высокая частота регистрации нарушений менструального цикла при хроническом течении ВЗОМТ, которая имела максимальное статистическое отличие между сравниваемыми группами.

При использовании разработанного нами алгоритма на тестовой выборке чувствительность составила 88%, специфичность 83%. Другие характеристики качества модели указаны в таблице 11. Площадь под ROC-кривой составила 0,85 (рисунок 9), что свидетельствует о хорошем качестве прогнозирования, и, следовательно, наличии тесной связи выявленных предикторов и заболевания.

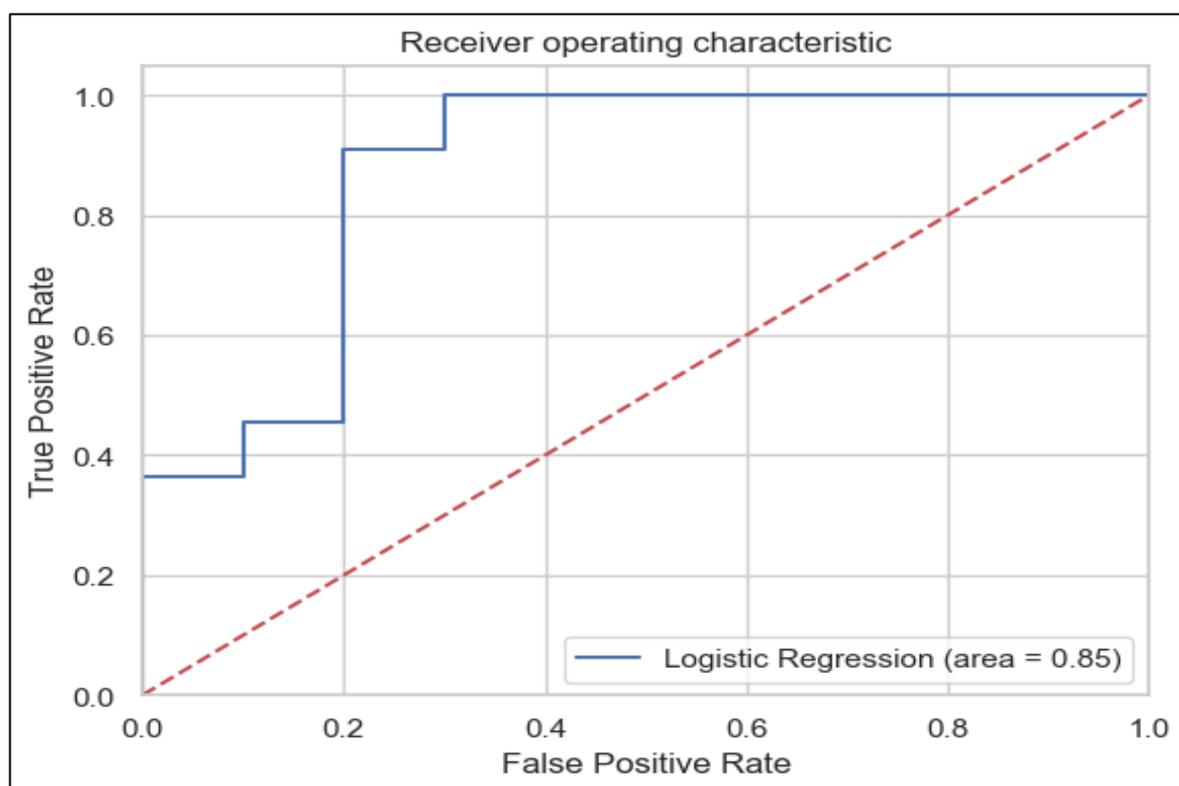


Рисунок 9 – ROC-кривая, построенная на основе логистической регрессии

Таблица 11 - Характеристики качества регрессионной модели

Характеристика	Значение
Метод обучения	оценка максимального правдоподобия
Псевдо-R-квадрат Макфаддена	0,627
Тест отношения правдоподобия (p-value)	0,032
Точность	86%

Результаты проведённого ретроспективного анализа свидетельствуют о преобладании хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза. Воспалительный процесс имеет стёртую симптоматику, что обуславливает сложность диагностики и позднюю обращаемость пациенток за медицинской помощью. Выявленная высокая частота рецидивов, способствующая формированию осложнённых форм заболевания и нарушению репродуктивной функции женщин детородного возраста, свидетельствует о недостаточной эффективности общепринятых методов и диктует необходимость модификации имеющихся схем лечения ВЗОМТ.

## ГЛАВА 4. ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ГЕНИТАЛИЙ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 4.1 Моделирование воспалительного процесса гениталий и его связь с уровнем магния в плазме крови и эритроцитах

Для изучения корреляции патоморфологических воспалительных изменений во внутренних половых органах с уровнем магния в плазме и эритроцитах нами было проведено экспериментальное моделирование с участием 32 особей белых лабораторных крыс. Применение безмагниевой диеты у лабораторных животных основной группы в течение трёх месяцев привело к статистически значимому ( $p=0,041$ ) снижению уровня данного микроэлемента, при этом наиболее существенное снижение концентрации магния было выявлено в эритроцитах ( $p=0,037$ ). У лабораторных крыс основной группы уровень магния составил  $1,4\pm 0,23$  ммоль/л в плазме крови и  $1,18\pm 0,12$  ммоль/л в эритроцитах, у животных, получавших сбалансированную диету, показатели составили соответственно  $1,64\pm 0,28$  и  $1,66\pm 0,38$  ммоль/л. Менее значимое статистическое отличие уровня магния в плазме крови может быть обусловлено выходом данного микроэлемента из тканевых депо. Данные по содержанию магния в плазме крови и эритроцитах лабораторных животных, перед непосредственным началом эксперимента, представлены на рисунке 10 и в таблице 12.



Рисунок 10 – Уровни магния в плазме крови и эритроцитах

Таблица 12 – Уровни магния в плазме крови и эритроцитах по окончании проведения гипомагниевой диеты

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p
Содержание магния в плазме крови	1,4±0,23*	1,52±0,27	1,78±0,3	0,036
Содержание магния в эритроцитах	1,18±0,12*	1,72±0,35	1,58±0,42	0,04

Кроме того, перед моделированием воспалительного процесса было выполнено бактериоскопическое исследование влагалищного мазка, выполнен общий анализ крови и анализ на уровень С-реактивного белка. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Значения основных показателей воспалительного процесса перед непосредственным началом эксперимента

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
Лейкоцитоз влагалищного мазка, в п/з	27,8±9,85	26,5±9,84	27,4±13,17
Количество палочкоядерных нейтрофилов, %	2,93±0,96	2,73±1,16	2,0±0,71
Уровень С-реактивного белка, мг/л	4,3±1,57	3,61±1,85	4,22±1,2

Перед моделированием воспалительного процесса внутрибрюшным введением Пирогенала группы лабораторных животных были статистически однородны по всем сравниваемым в дальнейшем показателям.

После моделирования воспалительного процесса отмечался значительный рост исследуемых показателей. При повторном анализе выявлен рост С-реактивного белка до значений 45,5±11,2 мг/л в основной группе, до 39,3±12,5 мг/л в группе сравнения, что было значимо выше аналогичных показателей контрольной группы и предыдущих значений в данных группах (p<0,001).

Подобная динамика определялась также с показателем лейкоцитоза вагинального мазка и количеством палочкоядерных нейтрофилов:  $42,8 \pm 12,2\%$  и  $6,3 \pm 1,21\%$  в основной группе соответственно;  $49,4 \pm 11,7\%$  и  $5,6 \pm 0,76\%$  в группе сравнения соответственно. Данные показатели также имели значимое статистическое отличие от исходных по данным группам, и от значений в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Статистически значимый рост значений основных показателей воспалительного процесса доказывает успешное его моделирование по выбранной нами методике и возможность дальнейшего проведения эксперимента с разделением основной группы по принципу отсутствия или наличия дополнительной дотации магния.

После проведения терапии препаратами магния в основной А группе всем 32 особям был выполнен окончательный спектр анализов, а также проведена оценка динамики полученных лабораторных данных за весь период эксперимента.

Динамика лейкоцитоза вагинального мазка в группах с моделированием воспаления выглядела схожим образом. В основной А группе показатели выросли от  $28,3 \pm 8,3$  до  $44,2 \pm 9,7$  в п/зрения на момент моделирования воспаления, а затем снизились до  $36,3 \pm 6,47$  в п/зрения. В основной Б группе показатели изменились от  $27,26 \pm 11,4$  до  $41,4 \pm 14,64$  в п/зрения и на момент окончания эксперимента составили  $37,1 \pm 6,6$  в п/зрения. В группе сравнения лейкоцитоз вагинального мазка в процессе моделирования воспалительного процесса поднялся от  $26,5 \pm 9,84$  до  $49,37 \pm 21,7$  в п/зрения, а затем произошло его снижение до значения  $34,7 \pm 16,1$  в п/зрения. Статистических отличий в динамических показаниях по данному параметру выявлено не было ( $p = 0,47$ ), также показатели основной А и группы сравнения статистически не отличались от цифр контрольной группы ( $p = 0,085$ ). Однако показатели основной Б группы были значимо выше аналогичных цифр в контрольной группе на момент моделирования воспаления и после проведённого лечения ( $p = 0,035$ ). Визуальное отражение динамики данного показателя представлено на рисунке 11.

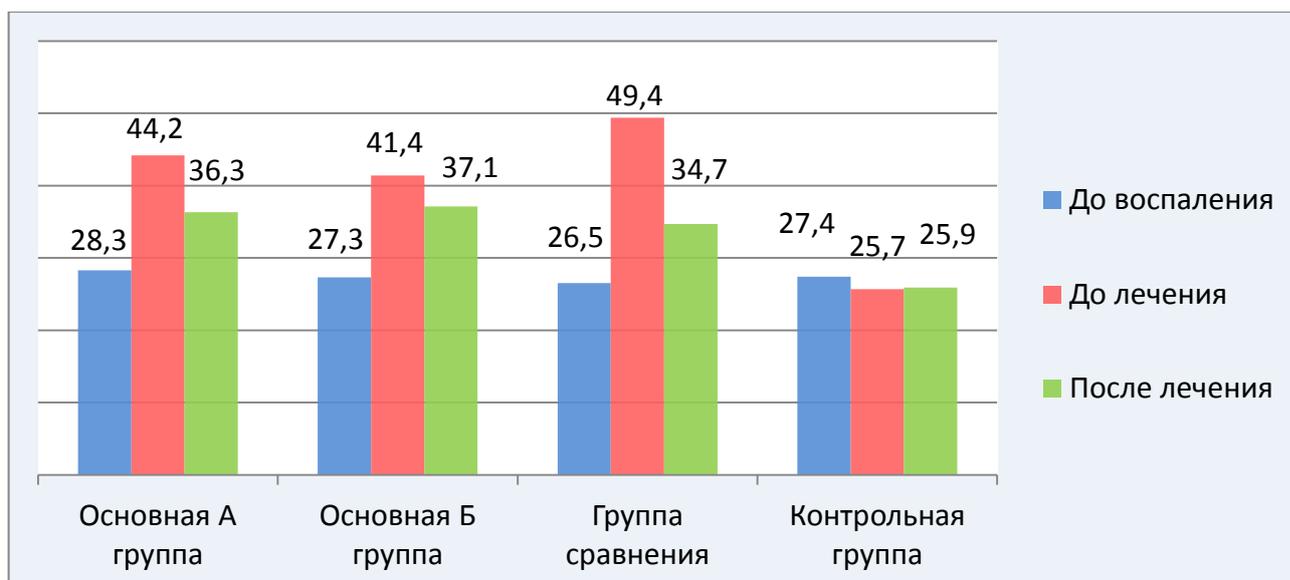


Рисунок 11 – Динамика показателей лейкоцитоза (в п/зрения) вагинального мазка

Оценка динамики количества палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови показала следующую картину. В основной А группе показатели выросли от  $2,57 \pm 0,9\%$  до  $5,43 \pm 1,18\%$  на момент моделирования воспаления, а затем снизились до  $4,14 \pm 0,83\%$ . В основной Б группе показатели изменились от  $3,29 \pm 1,03\%$  до  $7,14 \pm 1,25\%$  и на момент окончания эксперимента составили  $5,43 \pm 0,49\%$ . В группе сравнения количество палочкоядерных нейтрофилов в процессе моделирования воспалительного процесса поднялось от  $2,73 \pm 1,16\%$  до  $5,6 \pm 0,76\%$ , а затем произошло его снижение до значения  $3,87 \pm 0,91\%$ . До начала моделирования воспаления сравниваемые показатели были статистически однородны во всех исследуемых группах ( $p = 0,17$ ). После введения Пирогенала произошёл существенный рост данного показателя по сравнению с исходными данными и аналогичным значением контрольной группы ( $p < 0,001$  для всех сравниваемых групп в отношении контрольной группы), при этом его значения в основной группе ( $6,29 \pm 1,48\%$ ) и группе сравнения ( $5,6 \pm 0,76\%$ ) не имели статистических отличий ( $p = 0,54$ ). Однако после проведения лечения препаратами магния особей основной А группы, количество палочкоядерных нейтрофилов оказалось значительно ниже показателя основной Б группы ( $p = 0,007$ ) и было статистически сходным с данными группы сравнения ( $p > 0,5$ ). Аналогичный показатель основной Б группы на данном этапе эксперимента был

значимо выше такового в группе сравнения ( $p = 0,004$ ). Визуальное отражение динамики количества палочкоядерных нейтрофилов в общем анализе крови представлено на рисунке 12.

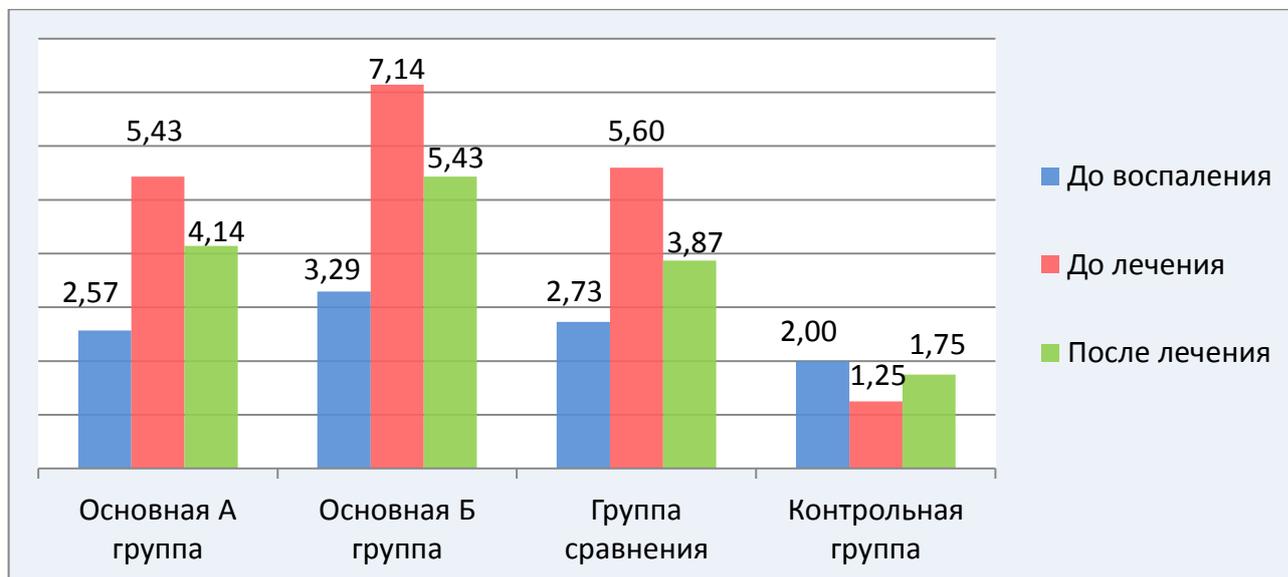


Рисунок 12 – Динамика количества палочкоядерных нейтрофилов (%)

Анализ динамики уровня С-реактивного белка показал, что его изменения происходили схожим образом. В группе сравнения данный показатель до моделирования воспаления составлял  $3,61 \pm 1,85$  мг/л. После введения Пирогенала он вырос до цифр  $39,3 \pm 12,25$  мг/л, а затем произошло его снижение к концу эксперимента до значения  $32,75 \pm 10,21$  мг/л. В основной А группе на момент моделирования воспаления показатели выросли от  $4,6 \pm 1,68$  мг/л до  $44,48 \pm 13,3$  мг/л, а после дополнительной дотации магния снизились до значения  $25,33 \pm 7,73$  мг/л. В основной Б группе показатели изменились от  $4,01 \pm 1,47$  мг/л до  $46,49 \pm 9,08$  мг/л, а на момент окончания эксперимента составили  $40,43 \pm 7,89$  мг/л. Значение данного показателя в контрольной группе варьировали от  $4,22 \pm 1,2$  мг/л до  $4,75 \pm 1,89$  мг/л. При этом уровень С-реактивного белка был статистически однороден во всех группах до введения Пирогенала ( $p = 0,53$ ), равноценно поднялся в основной группе и группе сравнения после введения препарата и был значимо выше контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а после лечения данный показатель был значительно ниже в основной А группе по сравнению с основной Б группой и

группой сравнения ( $p = 0,006$  и  $p = 0,047$  соответственно). Визуальное отражение динамики данного показателя представлено на рисунке 13.



Рисунок 13 – Динамика показателей уровня С-реактивного белка (мг/л)

Оценка динамики уровня магния происходила как в плазме крови, так и в эритроцитах на протяжении всего эксперимента. В основной А группе произошло существенное снижение уровня данного микроэлемента в плазме крови с  $1,42 \pm 0,27$  ммоль/л перед моделированием воспаления до  $0,85 \pm 0,15$  ммоль/л по окончании лечения препаратами магния. Снижение уровня магния в эритроцитах было менее выражено: с  $1,13 \pm 0,06$  ммоль/л до  $0,96 \pm 0,1$  ммоль/л.

В основной Б группе наблюдалась схожая ситуация. В плазме крови концентрация данного микроэлемента снизилась от  $1,38 \pm 0,19$  ммоль/л до  $0,74 \pm 0,13$  ммоль/л. В эритроцитах: с  $1,22 \pm 0,18$  ммоль/л до  $0,77 \pm 0,1$  ммоль/л.

В группе сравнения отмечалось снижение уровня магния в плазме крови с отметки  $1,52 \pm 0,27$  ммоль/л до  $1,29 \pm 0,5$  ммоль/л, а в эритроцитах: с  $1,72 \pm 0,35$  ммоль/л до  $0,97 \pm 0,14$  ммоль/л. Динамика изменений концентрации данного микроэлемента представлена на рисунках 14 и 15.

После проведения дополнительной дотации магния показатели его концентрации в плазме крови в основной А и основной Б группах были значимо ниже контрольной группы ( $p = 0,007$  и  $p = 0,003$  соответственно), а в группе

сравнения уровень магния был существенно выше, чем в основной Б группе ( $p = 0,033$ ).

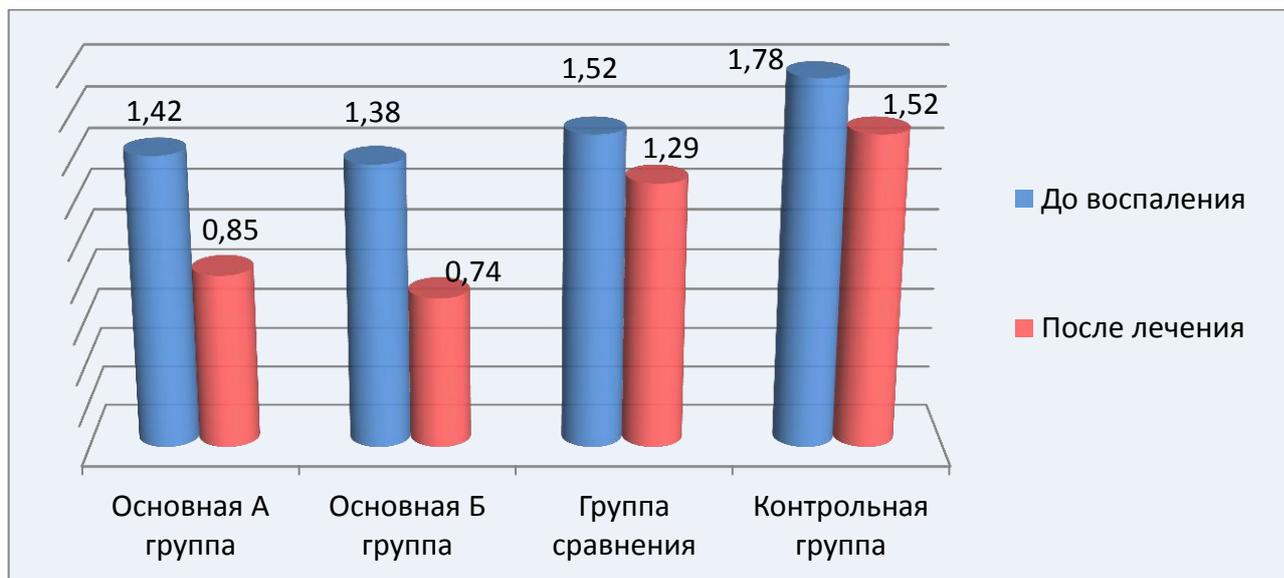


Рисунок 14 – Динамика показателей уровня магния в плазме крови (ммоль/л)

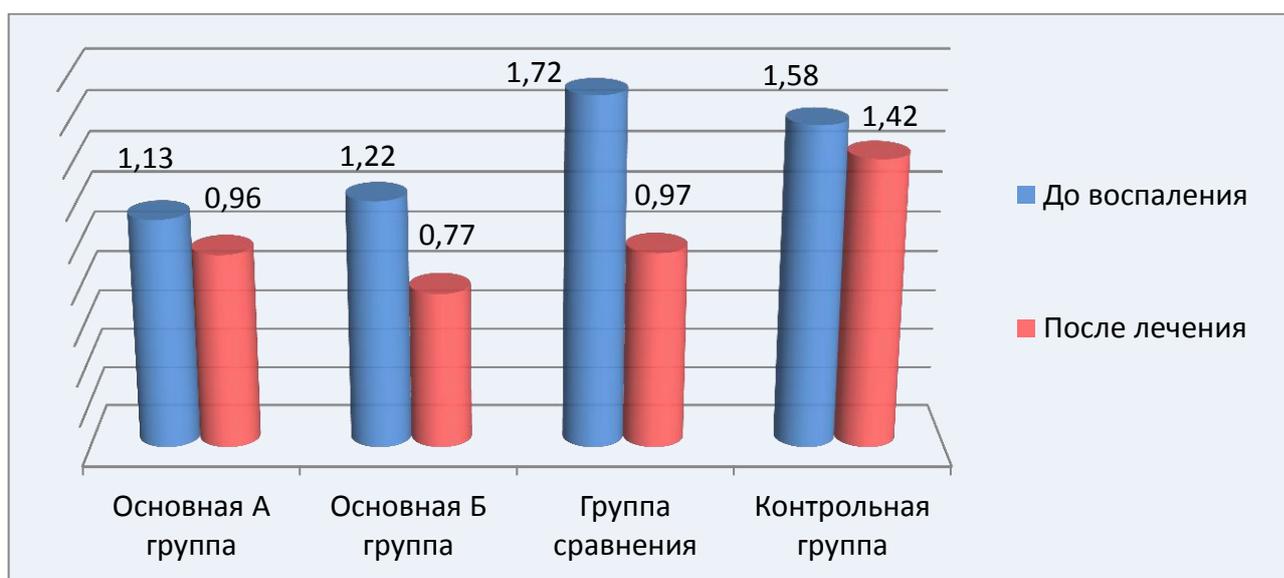


Рисунок 15 – Динамика показателей уровня магния в эритроцитах (ммоль/л)

Уровни данного микроэлемента в эритроцитах были ниже во всех сравниваемых группах по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,024$ ). При этом почти идентичные показатели в основной А и группе сравнения ( $p = 0,88$ ) были значительно выше таковых в основной Б группе ( $p = 0,036$ ).

Также был просчитан уровень корреляции основных лабораторных показателей с уровнем магния в эритроцитах: выявлена очень слабая

отрицательная корреляция лейкоцитоза вагинального мазка (-0,14), средняя отрицательная корреляция уровня С-реактивного белка (-0,58) и высокая отрицательная корреляция количества палочкоядерных лейкоцитов (-0,71).

Таким образом, полученные в ходе эксперимента лабораторные данные показывают, что развитие воспалительного процесса внутренних половых органов сопровождается снижением уровня магния в крови, о чем свидетельствуют статистически значимые отличия в показателях у животных контрольной и группы сравнения. На фоне исходного дефицита магния усиливается активность воспалительного процесса органов малого таза, что отражается в соответствующих показателях лейкоцитоза и С-реактивного белка у животных основной и группы сравнения. Дотация препаратов магния способствует повышению его уровня на фоне воспалительного процесса, однако не достигает показателя здоровых животных.

#### **4.2 Результаты иммуногистохимического исследования тканей яичников и эндометрия при воспалении гениталий на фоне гипوماгниевого питания и сбалансированного питания**

Иммуногистохимическое исследование тканей яичников и эндометрия лабораторных животных выявило следующие изменения в экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу. Площадь прогестерон-позитивных участков эндометрия была значительно ниже в группах с моделированием воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,019$  между основной А группой и контрольной группой;  $p = 0,003$  между основной Б и контрольной группой и  $p = 0,004$  между группой сравнения и интактными животными). При этом максимальное снижение площади иммунопозитивных участков наблюдалось в основной Б группе, однако статистической разницы между данной группой и группой сравнения выявлено не было ( $p = 0,164$ ).

Максимальное снижение площади эстрадиол-позитивных участков в эндометрии наблюдалось в основной Б группе при почти идентичных значениях в трёх других группах. Однако статистической значимости данного снижения выявлено не было ( $p = 0,263$  между основной Б группой и контрольной группой,  $p = 0,223$  между основной Б группой и группой сравнения).

Воспалительный процесс в тканях эндометрия нарушает его рецептивность, что особенно сказывается в отношении прогестероновых рецепторов. Достаточный исходный уровень магния или дополнительная дотация препаратов магния при его дефиците снижают степень повреждения тканей, способствуя сохранению их рецепторного аппарата. Это, в свою очередь, позволяет сохранить репродуктивную функцию и избежать выраженных осложнений в дальнейшем.



Рисунок 16 – Площадь иммунопозитивного материала в тканях эндометрия лабораторных животных (мкм<sup>2</sup>)

Исследование тканей яичников лабораторных животных также выявило существенное снижение площади прогестерон-позитивных участков в основной А ( $p = 0,024$ ) и основной Б группе ( $p = 0,032$ ) по сравнению с контрольной группой. Между группой сравнения и интактными животными, а также между основными группами и группой сравнения значимой статистической разницы выявлено не было ( $p > 0,1$ ). Снижение площади эстрадиол-позитивных участков в яичниках наиболее явно наблюдалось в основной Б группе ( $p = 0,005$ ) и группе сравнения ( $p$

= 0,028) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение площади эстрадиол-позитивных участков в основной Б группе по сравнению с группой сравнения ( $p = 0,039$ ).

Полученные данные указывают на существенный риск нарушения рецептивности тканей яичников после перенесённого воспалительного процесса. Низкое исходное содержание магния в крови и отсутствие дополнительной дотации данного микроэлемента лишь усиливают степень поражения тканей, что неизбежно ведёт к значительному нарушению репродуктивной функции и серьёзным осложнениям в дальнейшем.



Рисунок 17 – Площадь иммунопозитивного материала в тканях яичников лабораторных животных (μm<sup>2</sup>)

Серия полученных при помощи люминесцентного микроскопа микрофотографий представлена на рисунках 18 – 21. При люминесценции в режиме DAPI на микрофотографии выделяются окрашенные ядра клеток (синий цвет). Режим FITC позволяет выявить эстрадиол-позитивные участки ткани (зелёный цвет). AlexaFluore 647 подсвечивает прогестерон-позитивные участки ткани для их дальнейшего морфометрического исследования. Кроме того, представлены обобщённые снимки, сочетающие как видимые ядра клеток, так и искомые рецепторы в изучаемых тканях.

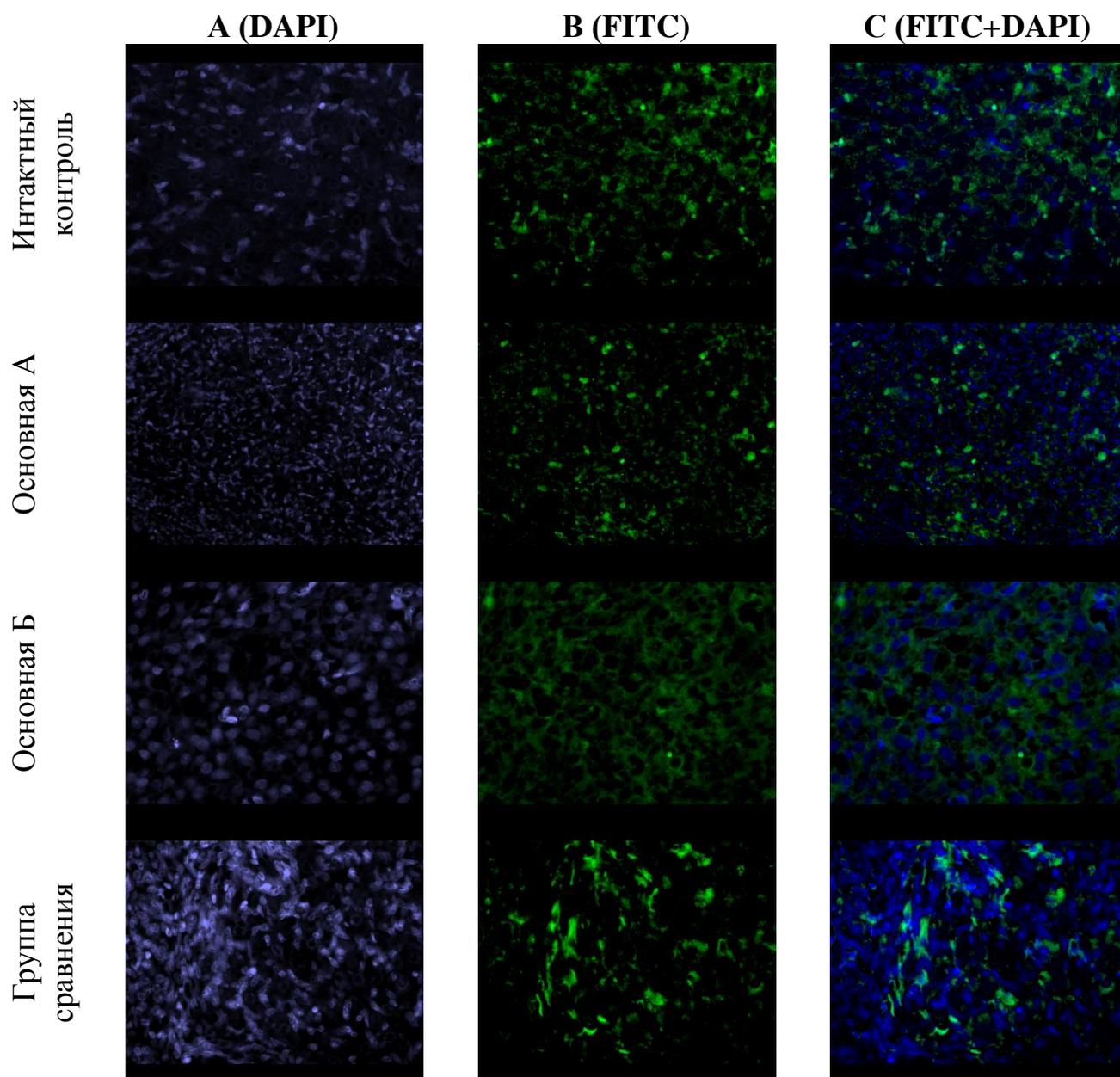


Рисунок 18 – Экспрессия эстрадиола в ткани яичника. Увеличение x200.  
Эстрадиол-позитивные клетки окрашены в зеленый цвет

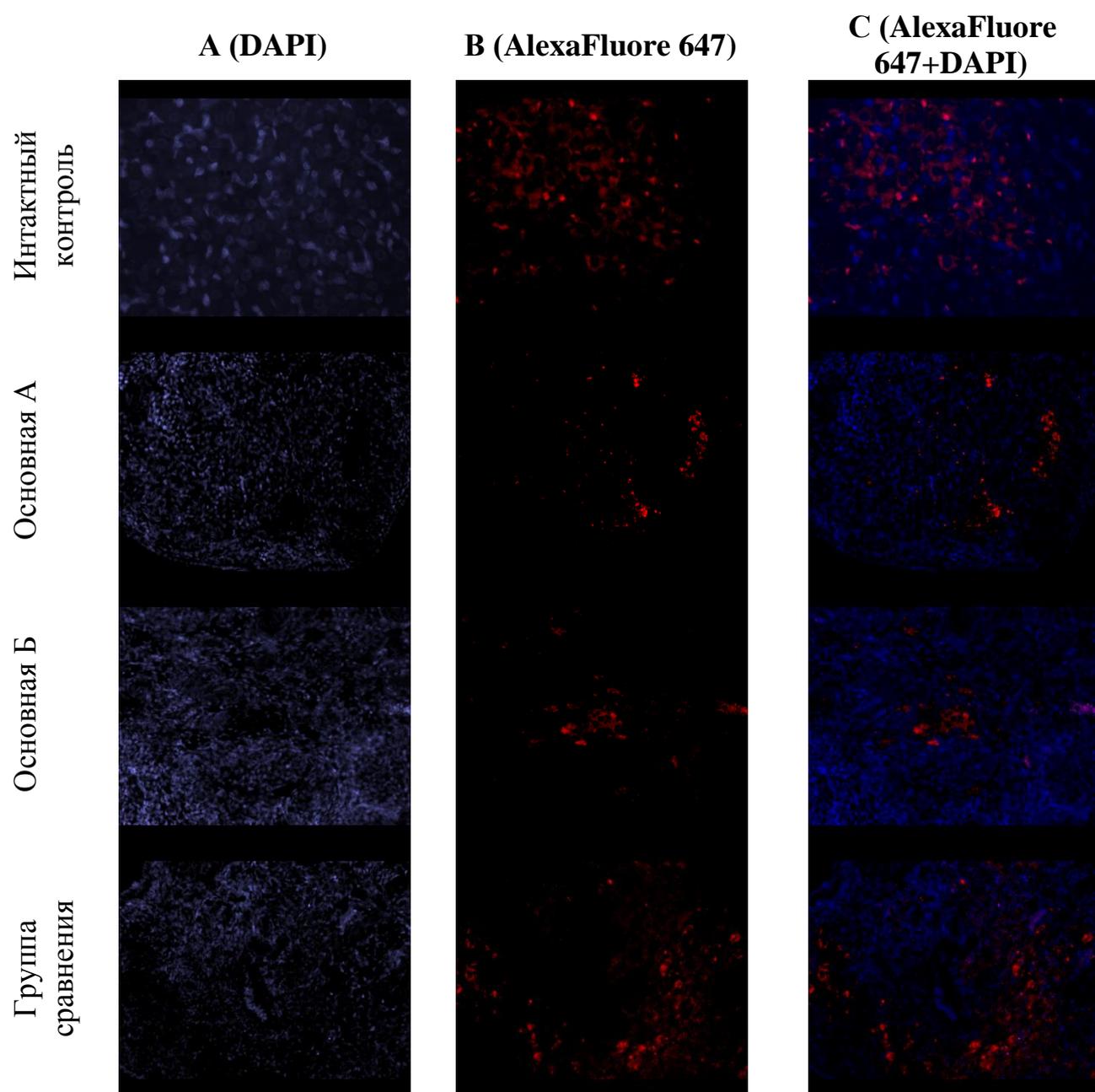


Рисунок 19 – Экспрессия прогестерона в ткани яичника. Увеличение x200.  
Прогестерон-позитивные клетки окрашены в красный цвет

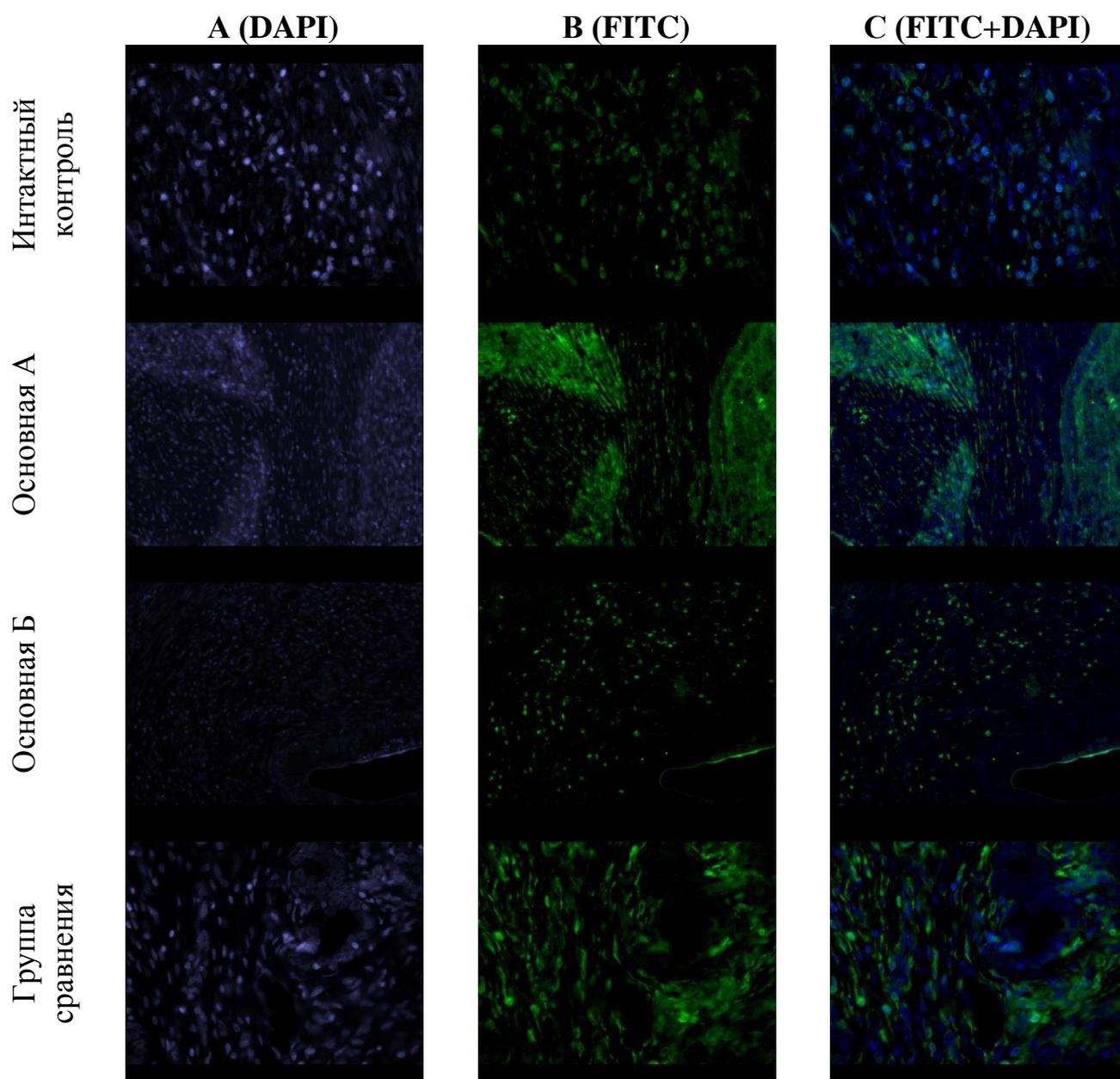


Рисунок 20 – Экспрессия эстрадиола в эндометрии. Увеличение x200.

Эстрадиол-позитивные клетки окрашены в зеленый цвет

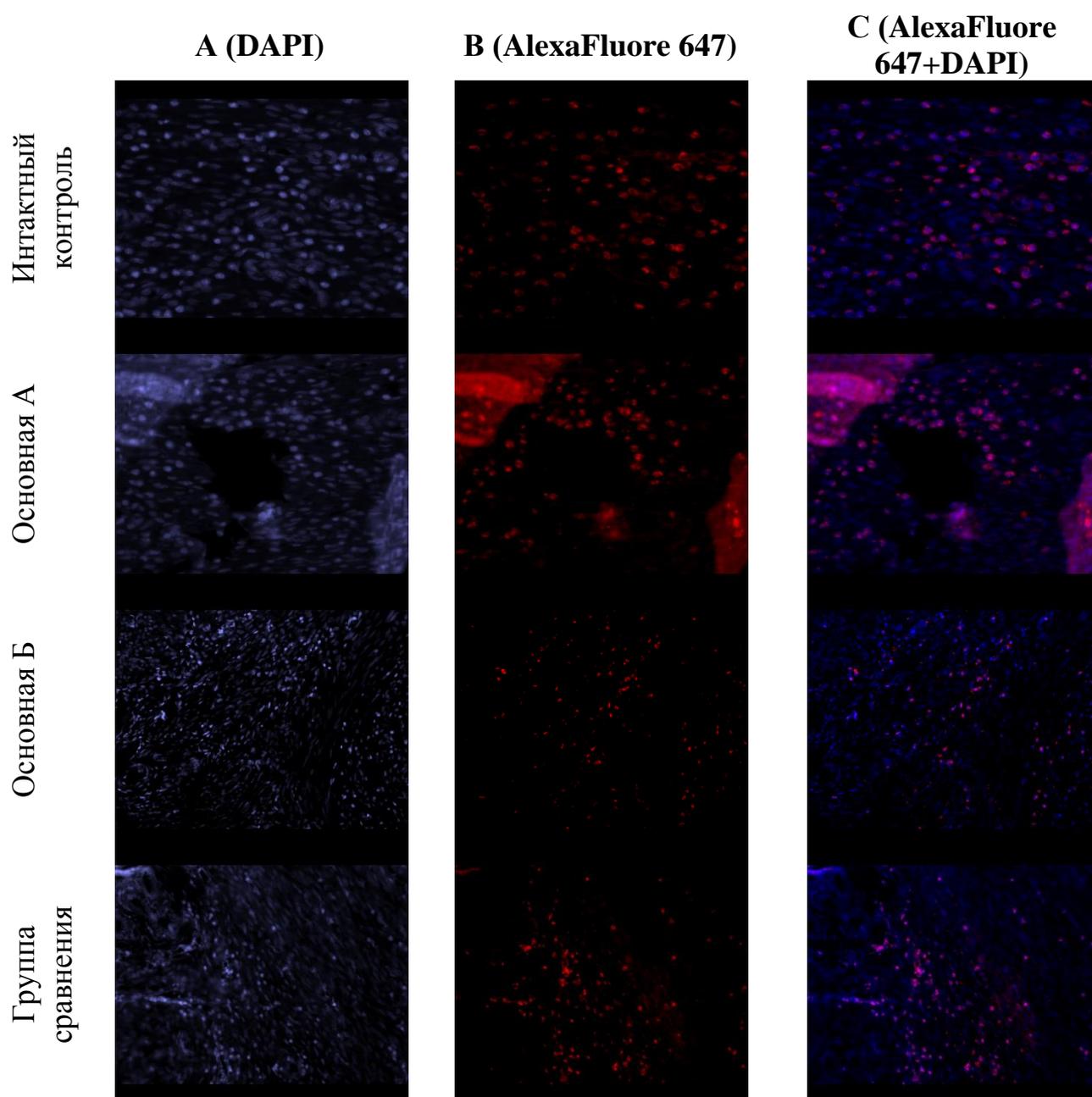


Рисунок 21 – Экспрессия прогестерона в эндометрии. Увеличение x200.  
Прогестерон-позитивные клетки окрашены в красный цвет

Полученные данные доказывают, что воспалительный процесс сопровождается повреждением тканей и приводит к нарушениям в рецепторных механизмах эндометрия и яичников. Площадь прогестерон-позитивных участков эндометрия была значительно ниже в группах с моделированием воспалительного

процесса. Исследование тканей яичников лабораторных животных также выявило существенное снижение площади прогестерон-позитивных участков и эстрадиол-позитивных участков в яичниках.

Тяжесть нарушений имеет корреляцию с уровнем магния в крови. Достаточный исходный уровень магния или дополнительная дотация препаратов магния при его дефиците при развитии воспалительного процесса снижают степень повреждения тканей матки и яичников, способствуя сохранению их рецепторного аппарата.

Полученные данные указывают на существенный риск нарушения рецептивности тканей матки и яичников после перенесённого воспалительного процесса. Степень поражения тканей имеет прямую корреляцию с содержанием магния в крови, на фоне магниевых дефицита и отсутствия дополнительной дотации данного микроэлемента нарушения рецептивности гениталий значительно усиливаются.

## **ГЛАВА 5. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **5.1 Клиническая характеристика пациенток сравниваемых групп**

Для решения поставленных задач нами было проведено обследование 114 пациенток репродуктивного возраста, которые наблюдались или получали лечение в гинекологической клинике ООО «Гинас» г. Волгограда в течение 2020-2022 годов. При этом 75 пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ в соответствии с дизайном исследования методом случайной выборки были разделены на 2 группы: 34 женщины получали общепринятое лечение и вошли в группу сравнения; в комплекс лечебных мероприятий 41 пациентки дополнительно был включен оротат магния, и они составили основную группу. 39 пациенток, не имеющие на момент обследования острых воспалительных заболеваний гениталий и обратившиеся в клинику с целью профилактического осмотра, составили контрольную группу.

Почти у половины женщин, обратившихся за гинекологической помощью по поводу воспалительного процесса, был установлен диагноз острого сальпингоофорита ( $n = 37$ ; 49,4%), у каждой десятой пациентки был выявлен острый эндометрит ( $n = 7$ ; 9,3%). Сочетанная патология была выявлена у 31 из обратившихся женщин (41,3%). Подобное распределение нозологических форм в анализируемых группах представлено на рисунке 22.

Как видно из полученных данных, лидирующей нозологической формой ВЗОМТ является сальпингоофорит, однако имеется существенное возрастание частоты встречаемости сочетанной патологии. Сравнение характера воспалительного процесса (впервые выявленный или обострение хронического воспаления) показало существенное преобладание хронических форм ВЗОМТ в

структуре заболеваемости данной патологией ( $n = 48$ ; 64%). Лишь у трети из обратившихся пациенток ( $n = 27$ ; 36%) воспалительный процесс был впервые выявленным.

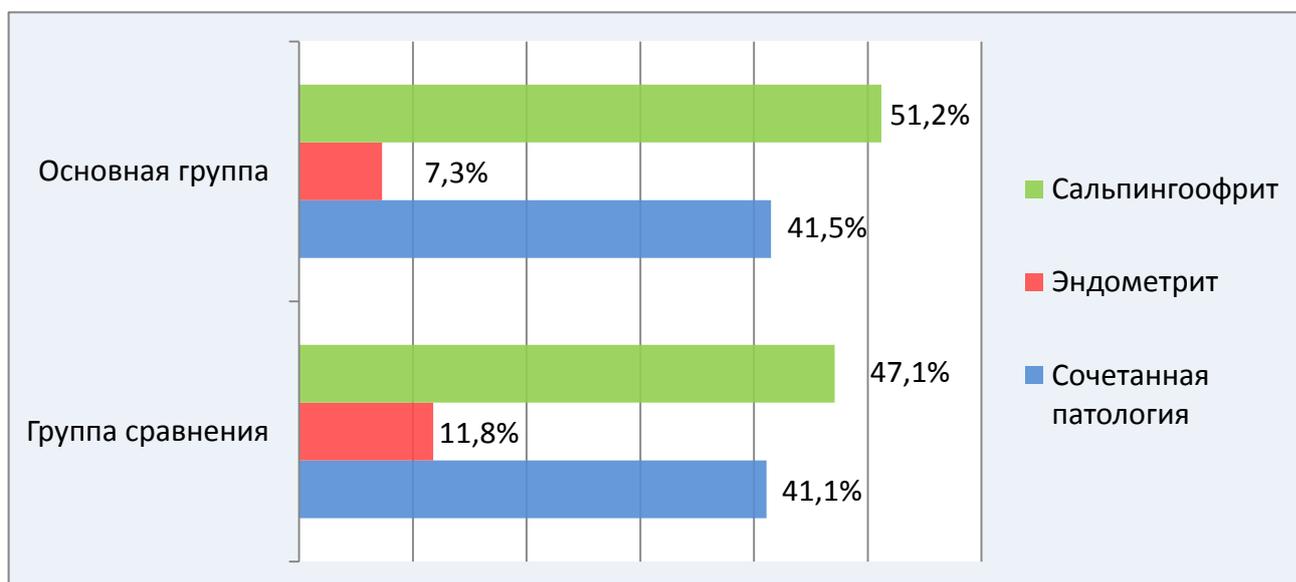


Рисунок 22 – Характеристика нозологических форм ВЗОМТ

Средний возраст в основной группе составил  $30,7 \pm 6,39$  лет, в группе сравнения –  $32,1 \pm 6,35$  года, а в контрольной группе –  $30,5 \pm 6,16$  ( $p = 0,34$ ). Значительная часть пациенток с выявленным воспалительным процессом гениталий ( $n = 36$ ; 48%) была в возрасте от 20 до 31 года, т.е. в активном репродуктивном периоде. Подробная информация о возрастном составе пациенток исследуемых групп представлена на рисунке 23 и таблице 14.

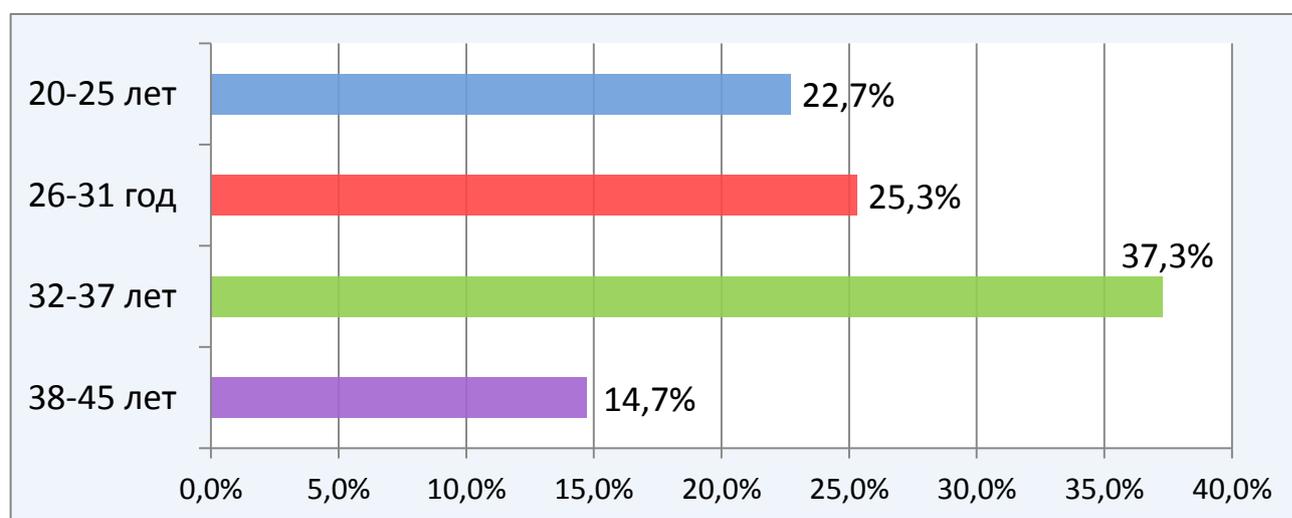


Рисунок 23 – Возрастной состав пациенток с ВЗОМТ

Таблица 14 – Возрастной состав пациенток проспективной группы

Возраст	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа	
	п	%	п	%	п	%
20-25 лет	11	26,8	6	17,6*	12	30,8
26-31 год	8	19,5	11	32,4*	6	15,4
32-37 лет	17	41,5	11	32,4	17	43,6
38-45 лет	5	12,2	6	17,6	4	10,2

$p=0,182$  между сравниваемыми группами

Среди пациенток проспективной группы, обратившихся за медицинской помощью по поводу ВЗОМТ, большая часть ( $n = 34$ ; 45,3%) были рабочими, сопоставимые по количеству были группы студенток ( $n = 18$ ; 24%) и домохозяйек ( $n = 19$ ; 25,3%), и лишь незначительная часть женщин были служащими ( $n = 4$ ; 5,3%). Особого внимания заслуживает тот факт, что каждая четвертая пациентка с воспалительным заболеванием органов малого таза была студенткой, т.е. не выполнила еще свою репродуктивную функцию. Данные о социальном статусе пациенток проспективной группы представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика социального статуса пациенток проспективной группы

Социальный статус	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа	
	п	%	п	%	п	%
Студентки	8	19,5	10	29,4	9	23,1
Рабочие	20	48,8	14	41,2	16	41
Служащие	3	7,3	1	2,9	4	10,3
Домохозяйки	10	24,4	9	26,5	10	25,6

$p=0,88$  между сравниваемыми группами

Средний возраст полового дебюта пациенток проспективной группы равнялся  $18,46 \pm 1,59$  годам. Статистической разницы между исследуемыми

группами выявлено не было ( $p=0,42$ ) и данный показатель в них составил:  $18,6\pm 1,67$  лет в основной группе,  $18,3\pm 1,52$  лет в группе сравнения и  $18,45\pm 1,57$  лет в контрольной группе.

Также нами был проанализирован показатель числа половых партнёров пациенток проспективной группы. Среди всех обследуемых женщин  $59,6\%$  ( $n = 68$ ) имели постоянного полового партнёра. При этом у пациенток, обратившихся за медицинской помощью по поводу ВЗОМТ, данный показатель составил  $54,7\%$  ( $n = 41$ ), а в контрольной группе –  $74,4\%$  ( $n = 29$ ). Показатель промискуитета между основной и группой сравнения был статистически однороден ( $n = 23$ ;  $56,1\%$  и  $n = 18$ ;  $52,9\%$  соответственно;  $p=0,82$ ), однако данные показатели значительно отличались от такового в контрольной группе ( $p=0,045$  ОШ =  $2,68$ ;  $95\%DI = 1,1;5,6$ ).

Из всех пациенток проспективной группы  $33,4\%$  не прибегали ни к одному из видов контрацепции ( $n = 38$ ). Самым популярным средством контрацепции по-прежнему остались комбинированные оральные контрацептивы ( $n = 39$ ;  $34,2\%$ ). Почти каждая пятая пациентка применяла барьерный метод ( $n = 21$ ;  $18,4\%$ ), и  $14\%$  женщин использовали внутриматочный контрацептив ( $n = 16$ ).

Представленные на рисунке 24 данные показывают частоту применения различных видов контрацепции у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ и женщин контрольной группы. Показатели обеих групп оказались статистически сопоставимы за исключением частоты применения барьерного метода контрацепции, которая была значительно выше в контрольной группе ( $p=0,029$  ОШ =  $2,9$ ;  $95\%DI = 1,2;7,3$ ).

Исследование репродуктивной функции проспективной группы выявило, что  $23,7\%$  женщин ( $n = 27$ ) не имели беременностей в анамнезе. Однократная беременность была отмечена у  $21,9\%$  ( $n = 25$ ), 2 и более беременности – у  $54,4\%$  пациенток ( $n = 62$ ). При этом  $41,2\%$  женщин ( $n = 47$ ) не имели родов в анамнезе, одни роды отмечали  $39,5\%$  ( $n = 45$ ), двое и более родов –  $19,3\%$  женщин ( $n = 22$ ). Таким образом, лишь пятая часть пациенток проспективной группы полностью выполнила свою репродуктивную функцию.

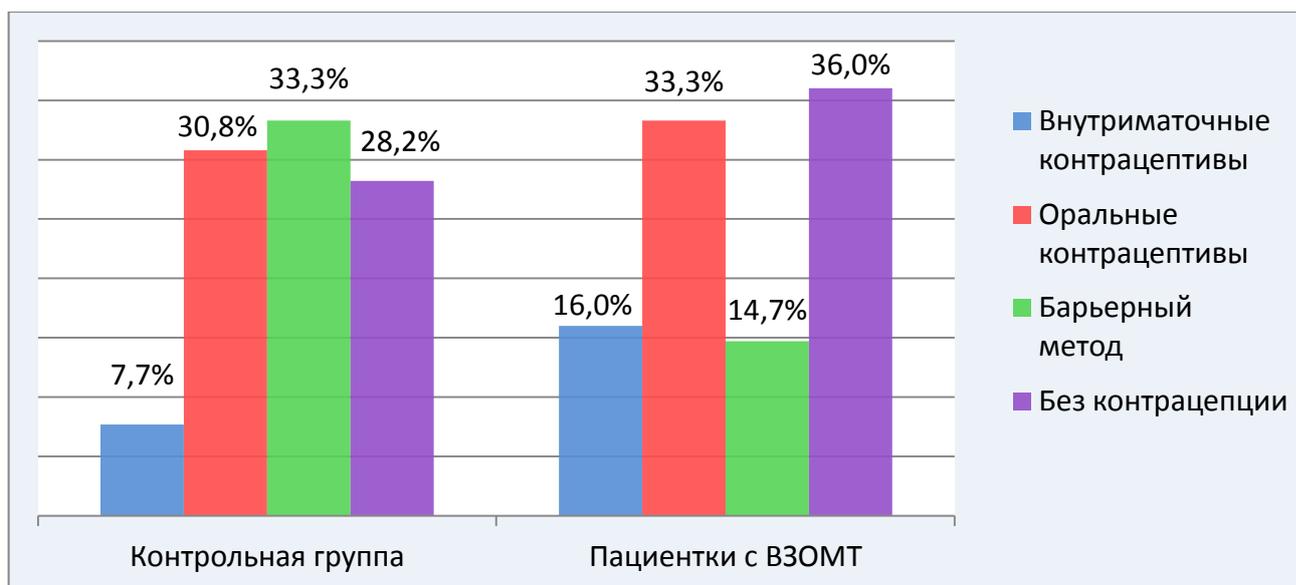


Рисунок 24 – Применяемые средства контрацепции

Лишь четверть пациенток проспективной группы ( $n = 28$ ; 24,6%) не имели абортов в анамнезе, а 38,6% из опрошенных ( $n = 44$ ) имели однократное прерывание беременности; 36,8% ( $n = 42$ ) – 2 и более аборта в анамнезе. При этом количество нерожавших женщин, имеющих аборты в анамнезе, составило 11,4% ( $n = 13$ ). Данный показатель составил 10,7% ( $n = 8$ ) в группе с воспалительными заболеваниями гениталий и 12,8% ( $n = 5$ ) в контрольной группе. Подробная характеристика репродуктивной функции в исследуемых группах пациенток представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика репродуктивной функции пациенток проспективной группы

Количество	Беременность				Роды				Аборты			
	Пациентки с ВЗОМТ		Контрольная группа		Пациентки с ВЗОМТ		Контрольная группа		Пациентки с ВЗОМТ		Контрольная группа	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	21	28	6	15,4	36	48	11	28,2	13	17,3	15	38,5
1	17	22,7	8	20,5	29	38,7	16	41	33	44	11	28,2
2 и более	37	49,3	25	64,1	10	13,3	12	30,8	29	38,7	13	33,3
p	0,29				0,039				0,043			

Проведённый анализ гинекологического анамнеза пациенток проспективной группы показал, что 21,9% пациенток ( $n = 25$ ) ранее не имели гинекологической патологии. При этом в контрольной группе таких пациенток было значимо больше ( $p=0,015$  ОШ = 4,1; 95%ДИ = 1,6;10,7). Наиболее часто встречающимися нозологическими формами гинекологической патологии были: миома матки ( $n = 35$ ; 30,7%), хронический цервицит ( $n = 34$ ; 29,8%) и образования яичников ( $n = 22$ ; 19,3%). Реже в анамнезе обследованных пациенток встречались: полип цервикального канала ( $n = 9$ ; 7,9%), эндометриоз ( $n = 8$ ; 7%) и эктопическая беременность ( $n = 4$ ; 3,5%). Структура гинекологической патологии в исследуемых группах представлена в таблице 17.

Изучение частоты встречаемости экстрагенитальной патологии показало, что 56% пациенток с ВЗОМТ ( $n = 42$ ) и 61,5% пациенток контрольной группы ( $n = 24$ ) не имели в анамнезе подобных заболеваний. Наиболее распространёнными видами экстрагенитальной патологии являлись железодефицитная анемия, заболевания мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта.

Реже у обследуемых пациенток встречались ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы и ЛОР-органов. При этом сравнительный анализ по каждому типу нозологий не выявил существенной статистической разницы между группами женщин (таблица 18).

Таблица 17 – Характеристика гинекологической заболеваемости пациенток проспективной группы

Нозологическая форма	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	n	%	
Хронический цервицит	16	38,0	11	32,4	7	19,9	0,56
Полип цервикального канала	4	9,8	3	8,8	2	5,1	0,75
Миома матки	14	34,1	10	29,4	11	28,2	0,87
Эндометриоз	3	7,3	2	5,9	3	7,7	0,99
Эктопическая беременность	1	2,4	2	5,9	1	2,6	0,84
Образование яичника	9	21,9	7	20,6	6	15,4	0,76
Не имели гинекологической патологии	5	12,2*	4	11,8*	16	41,0*	0,012

Таблица 18 – Характеристика экстрагенитальной патологии пациенток проспективной группы

Нозологическая форма	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	n	%	
Не имели экстрагенитальной патологии	22	53,7	20	58,8	24	61,5	0,78
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	7,3	4	11,8	3	7,7	0,77
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	14,6	7	20,6	5	12,8	0,65
Заболевания мочевыделительной системы	8	19,5	5	14,7	6	15,4	0,89
Заболевания ЛОР-органов	2	4,9	1	2,9	3	7,7	0,86
Железодефицитная анемия	10	24,4	8	23,5	4	10,3	0,19
Ожирение	5	12,2	3	8,8	4	10,3	0,93

В ходе изучения менструальной функции пациенток проспективной группы было выявлено, что средний возраст менархе составил  $12,67 \pm 1,35$  лет, продолжительность менструального цикла в среднем составила  $28,13 \pm 1,55$  дней, длительность менструации –  $5,26 \pm 0,83$  дней.

При этом на нарушение менструальной функции при обращении жаловалась почти половина пациенток ( $n = 53$ ; 46,5%). У остальных 53,5% женщин ( $n = 61$ ) показатели менструального цикла не нарушались. При этом в группе с ВЗОМТ данный показатель достигал 61,3% ( $n = 46$ ), а в контрольной группе – 17,9% ( $n = 7$ ), что имеет значительное статистическое отличие ( $p < 0,001$ ; ОШ = 7,25; 95%ДИ = 2,83;18,56). Анализ частоты нарушений менструального цикла среди пациенток с ВЗОМТ показал, что у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса данная патология встречалась значимо чаще, чем при обострении ( $n = 35$ ; 72,9% против  $n = 11$ ; 40,7% соответственно) ( $p = 0,006$ ; ОШ = 4,16; 95%ДИ = 1,55;11,2). Это также доказывает, что хронический воспалительный процесс путём нарушения рецептивности поражённых тканей оказывает значительное влияние на циклические процессы в организме женщины.

Подробная информация о менструальной функции в исследуемых группах представлена в таблице 19 и 20.

Таблица 19 – Характеристика менструальной функции пациенток проспективной группы

Параметр менструальной функции	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p
Возраст менархе	13,1±1,49 лет	12,7±1,33 лет	12,2±1,24лет	0,36
Продолжительность менструального цикла	27,8±1,53 дней	28,1±1,73 дней	28,5±1,4 дней	0,48
Длительность менструации	5,16±0,82 дней	5,4±0,87 дней	5,23±0,81 дней	0,64
Частота нарушений менструального цикла	65,8%	55,9%	17,9%	0,001

Таблица 20 – Характеристика менструальной функции пациенток с ВЗОМТ

Параметр менструальной функции	Впервые возникший ВЗОМТ	Обострение хронического ВЗОМТ	p
Возраст менархе	12,6±1,27 лет	13,0±1,38 лет	0,44
Продолжительность менструального цикла	29,1±1,64 дней	27,6±1,51 дней	0,29
Длительность менструации	5,13±0,78 дней	5,33±0,82 дней	0,58
Частота нарушений менструального цикла	40,7%	72,9%	0,006

Исследование частоты встречаемости различных видов нарушений менструального цикла показало, что у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ чаще всего регистрировались дисменорея (22,7%) и обильные менструальные кровотечения (ОМК) (18,7%). Межменструальные кровотечения (ММК) и олигоменорея регистрировались в меньшем числе случаев (8% и 12% соответственно). В контрольной группе ведущим типом НМЦ была дисменорея (7,7%); реже встречались ОКМ и олигоменорея (по 5,1% пациенток). У женщин с впервые возникшим ВЗОМТ, как и у пациенток с обострением хронического воспаления чаще всего отмечалась дисменорея (14,8% и 27,1% соответственно). Структура выявленных нарушений менструального цикла представлена на рисунках 25 и 26.

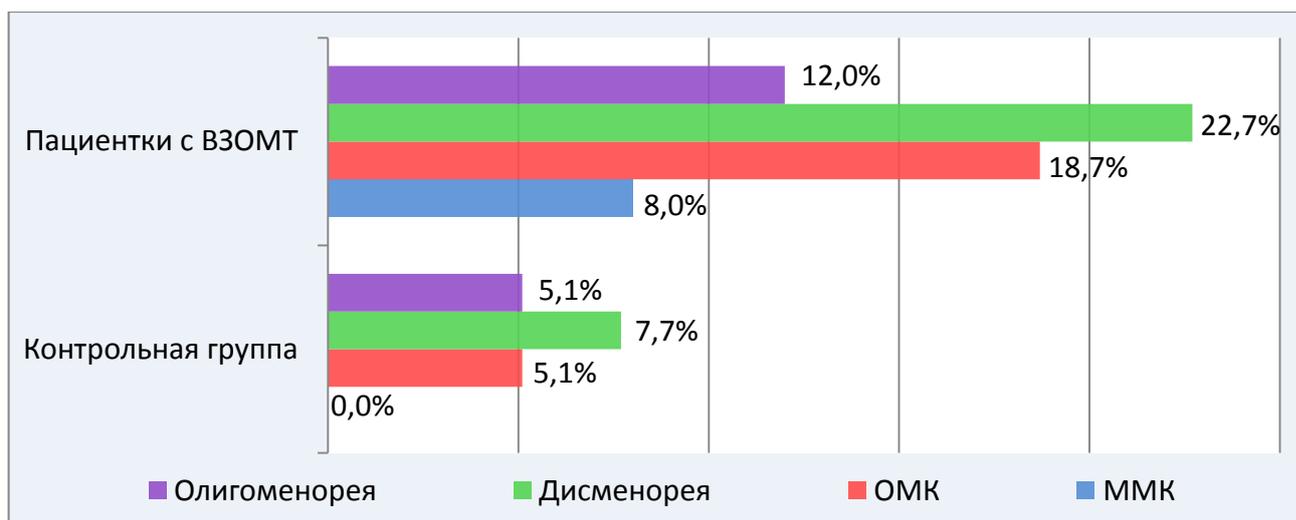


Рисунок 25 – Частота встречаемости различных типов НМЦ у пациенток проспективной группы

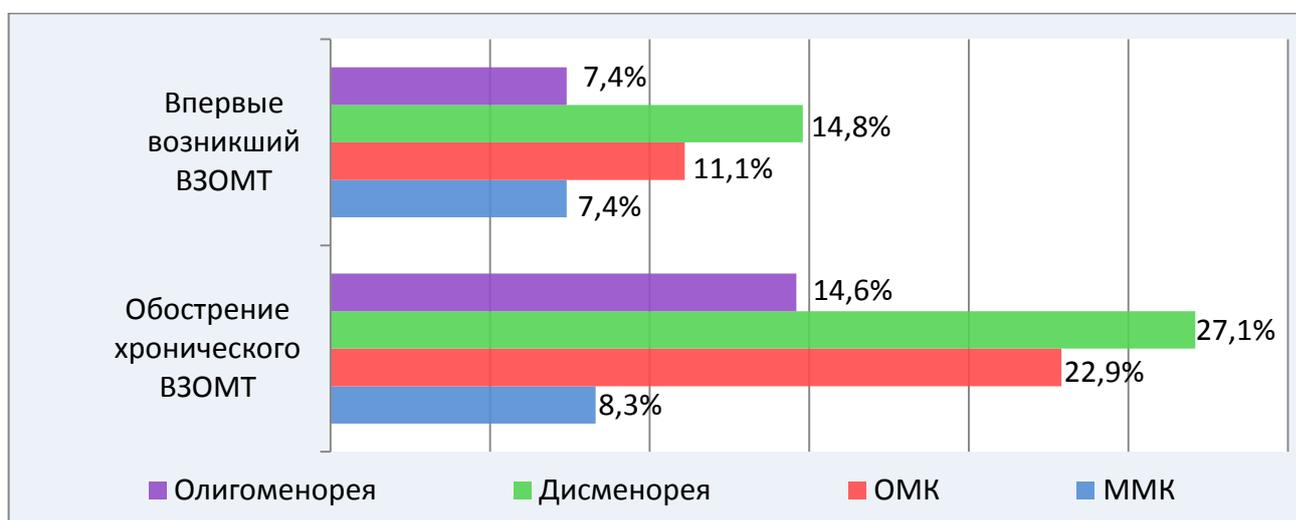


Рисунок 26 – Частота встречаемости различных типов НМЦ у пациенток с установленным ВЗОМТ

Наиболее часто предъявляемой жалобой у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ были боли внизу живота и диспареуния ( $n = 70$ ; 93,3% и  $n = 49$ ; 65,3% соответственно). Также пациентки с воспалительным процессом отмечали наличие обильных белей ( $n = 39$ ; 52%) и повышенную раздражительность ( $n = 45$ ; 60%). Болезненность при пальпации органов малого таза отмечало существенное количество женщин ( $n = 62$ ; 82,7%), тогда как болезненность при тракции шейки матки была выявлена лишь у половины пациенток с ВЗОМТ ( $n = 38$ ; 50,7%). Субфебрильная температура тела регистрировалась у 52 пациенток (69,3%). Сравнение частоты встречаемости

различных клинических проявлений воспалительного процесса представлено на рисунке 27. При этом статистических отличий между частотой встречаемости различных симптомов между сравниваемыми группами выявлено не было.

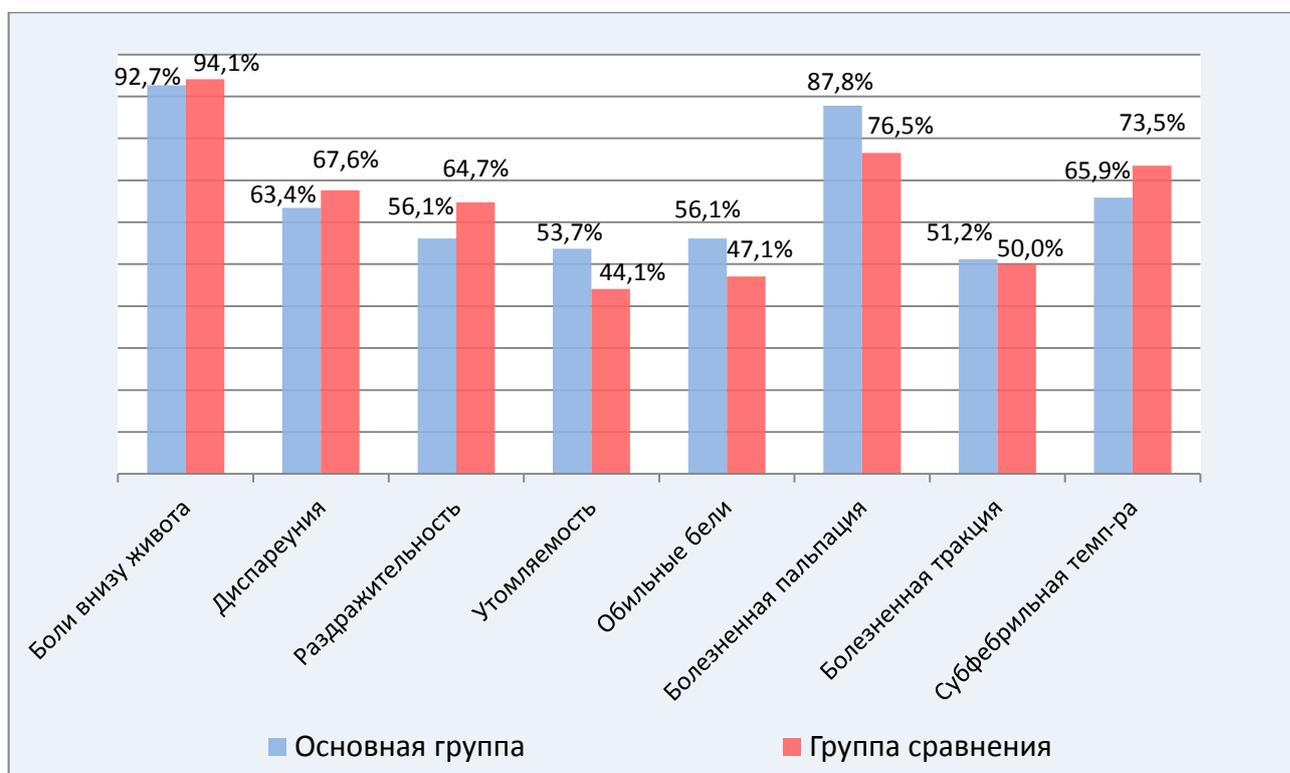


Рисунок 27 – Частота встречаемости основных жалоб и клинических симптомов ВЗОМТ

При исследовании частоты встречаемости данных показателей среди пациенток с впервые возникшим и обострением хронического воспалительного процесса была установлена значимая статистическая разница по нескольким из критериев. У женщин с впервые возникшим ВЗОМТ значимо чаще регистрировалась болезненность при пальпации органов малого таза ( $p=0,018$ ; ОШ = 8,67; 95%ДИ = 1,16;17,9), а также болезненная тракция шейки матки ( $p=0,037$ ; ОШ = 2,8; 95%ДИ = 1,05;7,5). В то же время у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса достоверно чаще регистрировались жалобы на повышенную утомляемость ( $p=0,039$ ; ОШ = 3,32; 95%ДИ = 1,21;9,09) и раздражительность ( $p=0,01$ ; ОШ = 3,53; 95%ДИ = 1,32;9,5).

Подобное распределение показателей ещё раз доказывает наличие стёртой клинической картины при обострении хронического ВЗОМТ, а также более

выраженное снижение магния, для которого характерны подобные нарушения в эмоциональной сфере.

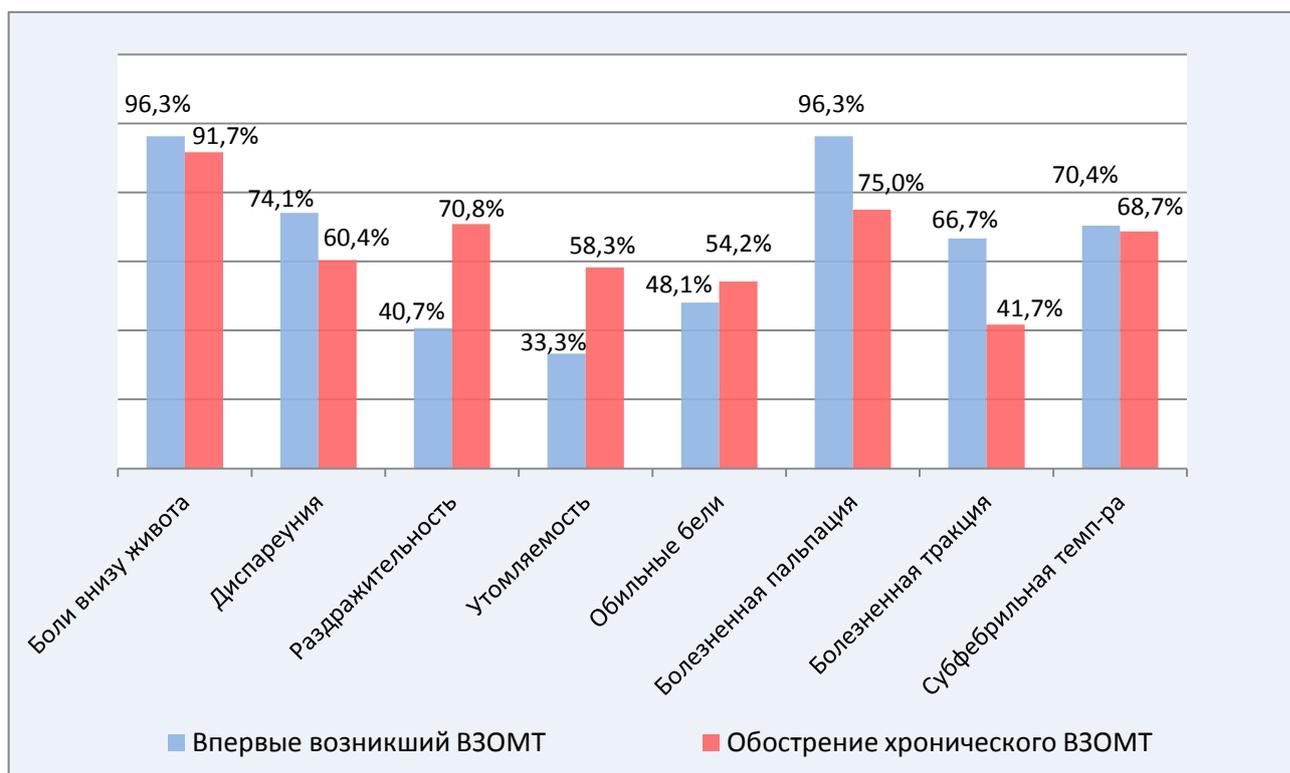


Рисунок 28 – Основные жалобы и клинические симптомы при впервые выявленном и хроническом течении ВЗОМТ

## 5.2 Данные лабораторных и инструментальных методов обследования пациенток сравниваемых групп

Всем пациенткам проспективной группы проводился общий анализ крови, результаты которого отражены в таблице 20. При этом показатель количества лейкоцитов у женщин с установленным диагнозом ВЗОМТ составил  $11,7 \pm 1,71 \times 10^9/\text{л}$ , в то время как в контрольной группе данный показатель равнялся  $5,59 \pm 0,87 \times 10^9/\text{л}$ , что имело существенное статистическое отличие ( $p < 0,001$ ). Повышенный уровень лейкоцитов отмечался у 92% пациенток ( $n = 69$ ) с воспалительными заболеваниями гениталий. При этом в группе с обострением хронического ВЗОМТ данный показатель составлял  $11,63 \pm 2,01 \times 10^9/\text{л}$ , тогда как у

женщин с впервые возникшим воспалительным процессом количество лейкоцитов равнялось  $10,5 \pm 1,47 \times 10^9/\text{л}$ , что было значимо ниже ( $p = 0,013$ ).

Уровни палочкоядерных нейтрофилов также имели существенную разницу:  $6,27 [2,0;9,0]$  % в группе с воспалительными заболеваниями против  $1,5 [1;3]$  % в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Превышение нормы по данному показателю было выявлено в 62,7% случаев ВЗОМТ ( $n = 47$ ).

Средний уровень гемоглобина в группе с установленным диагнозом ВЗОМТ составил  $121,1 \pm 9,21$  г/л. В контрольной группе средний уровень гемоглобина равнялся  $122,7 \pm 8,75$  г/л, что не имело статистических отличий. Нормальный уровень гемоглобина в группе с воспалительным процессом отмечался у 68% пациенток ( $n = 51$ ), в контрольной группе – у 89,7% ( $n = 35$ ), что было значимо выше ( $p = 0,01$ ; ОШ = 4,12; 95%ДИ = 1,31;12,91).

Подсчёт лейкоцитарного индекса интоксикации показал, что среднее его значение у пациенток с ВЗОМТ составило  $2,47 \pm 1,03$ , что соответствует незначительному и умеренному воспалительному процессу. Данный показатель в основной группе равнялся  $2,35 \pm 1,06$ , в группе сравнения –  $2,61 \pm 1,0$  ( $p = 0,27$ ). Данные показатели существенно отличались от данных в контрольной группе ( $0,46 \pm 0,18$ ,  $p < 0,001$ ). При подсчёте лейкоцитарного индекса интоксикации среди женщин с установленным ВЗОМТ было выявлено большее его значение у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса ( $2,56 \pm 1,12$  против  $2,32 \pm 0,9$  в группе с впервые возникшим ВЗОМТ), однако данные различия не имели значимой статистической разницы ( $p = 0,34$ ).

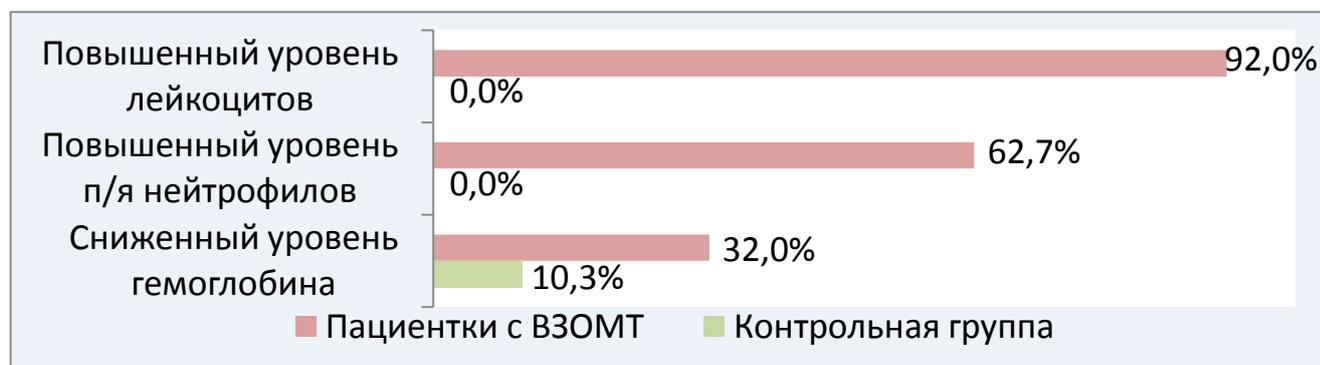


Рисунок 29 – Показатели выраженности патологических изменений в общем анализе крови пациенток проспективной группы

Таблица 21 – Данные общего анализа крови пациенток проспективной группы

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p
Количество лейкоцитов *10 <sup>9</sup> /л	11,5±1,48	11,98±1,91	5,59±0,87	<0,001 (<0,001*,<0,001**)
П/я (%)	7,0 [2,5;9,0]	6,5 [2,0;8,5]	1,5 [1;3]	<0,001 (<0,001*,<0,001**)
С/я (%)	61 [59;67]	62 [59;67]	65 [60;68]	0,17
Л (%)	24 [23;26]	23 [21;25]	29 [20;33]	0,22
М (%)	3 [3;4]	3 [3;4]	4 [3;5]	0,44
Э (%)	1 [1;2]	2 [1;2]	2 [1;2,5]	0,73
Гемоглобин (г/л)	121,5±9,18	120,6±9,25	122,7±8,75	0,36

\*post-hoc test между основной группой и контрольной

\*\* post-hoc test между группой сравнения и контрольной группой

Ввиду показательности изменения значений С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях гениталий, для верификации ВЗОМТ (или его исключения) всем пациенткам проспективной группы был выполнен анализ крови на СРБ. Полученные данные представлены на рисунке 30.

У всех пациенток с ВЗОМТ показатель данного анализа составил 1,33±0,46 г/л (при диапазоне показателей от 0,26 до 2,17 г/л), что было значимо выше ( $p < 0,001$ ) аналогичных показателей контрольной группы – 0,002±0,0009 г/л (при диапазоне показателей от 0,001 до 0,004). При этом значения данного параметра в основной группе (1,38±0,46 г/л) и группе сравнения (1,27±0,47 г/л) были статистически однородны ( $p = 0,285$ ). Полученные нами данные доказывают наличие острого воспалительного процесса у пациенток основной группы и группы сравнения, а также исключают воспалительный процесс любой локализации у пациенток контрольной группы.

При сравнении показателей маркёров воспаления (повышение уровня лейкоцитов, ЛИИ, С-реактивный белок) у женщин с воспалительным процессом статистическая разница между группой с обострением хронического ВЗОМТ и первичным его проявлением была выявлена лишь по первому из трёх критериев (таблица 22).

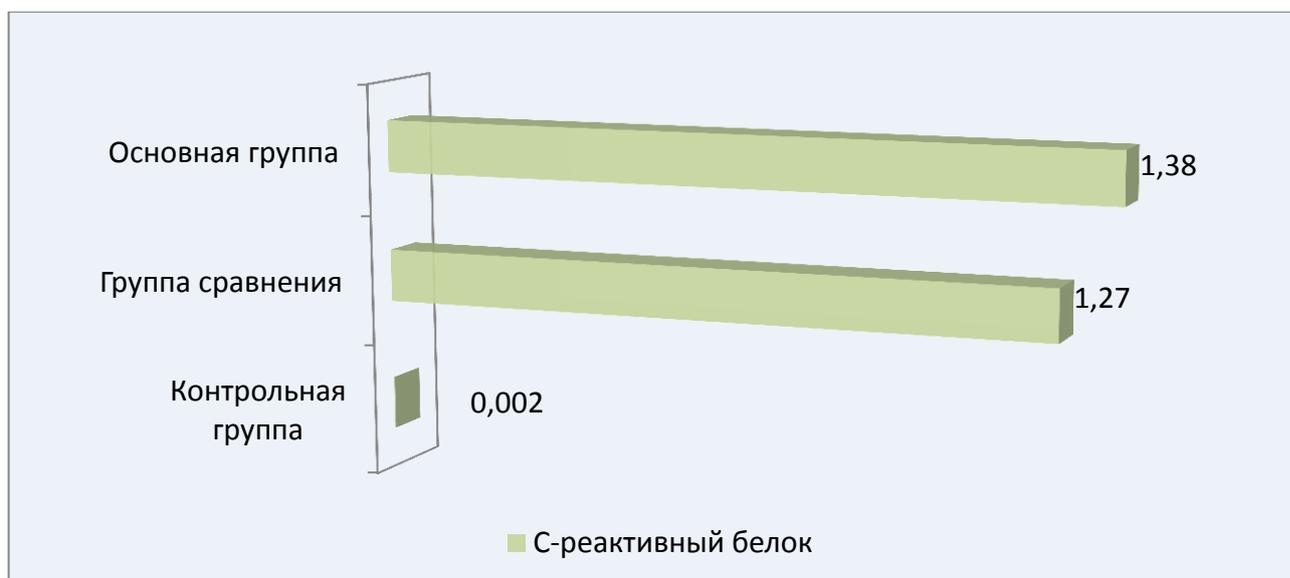


Рисунок 30 – Показатели значений С-реактивного белка (г/л)

Таблица 22 – Значения маркёров воспаления у пациенток с ВЗОМТ

Маркёр	Впервые возникший ВЗОМТ	Обострение хронического ВЗОМТ	p
Уровень лейкоцитов ( $10^9/\text{л}$ )	$10,5 \pm 1,47$	$11,63 \pm 2,01$	0,013
ЛИИ	$2,32 \pm 0,9$	$2,56 \pm 1,12$	0,34
С-реактивный белок (г/л)	$1,24 \pm 0,39$	$1,38 \pm 0,5$	0,23

Для верификации наличия у пациенток хронического эндометрита были выполнены анализы количественного определения CD138 в биоптате эндометрия. Результаты данного исследования показали, что среди всех женщин с обострением хронического ВЗОМТ почти половина ( $n = 23$ ; 47,9%) имела хронический воспалительный процесс эндометрия. Данный показатель в основной группе при этом составил 31,7% ( $n = 13$ ), в группе сравнения – 29,4% ( $n = 10$ ) ( $p = 0,89$ ). Оценка количественных показателей уровня CD138 выявила его уровень в основной группе  $4,38 \pm 1,98$  [2,0;8,0], а в группе сравнения –  $4,41 \pm 2,01$  [1,0;7,0]. У всех женщин с установленным диагнозом хронического эндометрита уровень данного маркёра равнялся  $4,39 \pm 1,95$  [1,0;8,0]. При этом все полученные значения не имели статистических отличий.

Оценка показателей коагулограммы (таблица 23) у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ и женщин контрольной группы показала изменение в свёртывающей системе крови на фоне воспалительного процесса. У пациенток с ВЗОМТ отмечалось статистически значимое снижение времени свёртываемости ( $p = 0,039$  между основной и контрольной группой;  $p = 0,036$  между группой сравнения и контрольной группой) и РФМК ( $p = 0,007$  между основной и контрольной группой;  $p = 0,022$  между группой сравнения и контрольной группой), а также повышение значения АЧТВ по сравнению со здоровыми женщинами ( $p = 0,017$  между основной и контрольной группой;  $p = 0,016$  между группой сравнения и контрольной группой). Статистической разницы между остальными показателями выявлено не было.

Также при сравнении показателей коагулограммы у пациенток с ВЗОМТ были отмечены повышенные значения ПВ и АЧТВ у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса, и снижение уровня фибриногена у данной группы женщин. Однако значимой статистической разницы данные отличия не имели. Подробные данные показателей коагулограммы у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ представлены в таблице 24.

Таблица 23 – Показатели коагулограммы у пациенток проспективной группы

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p
Количество тромбоцитов ( $10^9/л$ )	307,9±42,6	295,8±51,5	315,9±46,9	0,19
Время свёртываемости (мин)	4,87±0,98	4,83±1,05	5,46±1,16	0,018
ПВ (сек)	8,71±1,44	9,17±1,53	8,93±1,69	0,44
АЧТВ (сек)	32,45±5,41	32,63±5,11	29,24±4,86	0,006
РФМК (мг/100мл)	4,52±1,47	4,6±1,25	5,44±1,25	0,005
Фибриноген (г/л)	5,63±1,58	5,41±1,48	5,96±1,49	0,29

Таблица 24 – Показатели коагулограммы у пациенток с ВЗОМТ

Показатель	Впервые возникший ВЗОМТ	Обострение хронического ВЗОМТ	p
Кол-во тромбоцитов ( $10^9/л$ )	297,6±48,5	309,3±44,8	0,54
Время свёртываемости (мин)	4,8±1,03	4,87±1,01	0,77
ПВ (сек)	8,62±1,37	9,08±1,54	0,19
АЧТВ (сек)	31,6±4,72	33,07±5,49	0,24
РФМК (мг/100мл)	4,72±1,46	4,46±1,32	0,43
Фибриноген (г/л)	5,85±1,7	5,35±1,41	0,17

Всем пациенткам с установленным диагнозом ВЗОМТ было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза. Наиболее часто встречаемыми УЗ-признаками воспалительного процесса были: повышенная эхогенность стенок маточных труб (49,3%), увеличение размеров, шарообразная форма яичников (34,7%) и повышенная эхогенность (30,7%), а также увеличение показателя RI маточных артерий (52%). Заметно реже в ультразвуковой картине выявлялось наличие свободной жидкости в позади-маточном пространстве (21,3%), неоднородная структура эндометрия (16%) и УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоэхогенным содержимым (13,3%). Подробные данные о частоте встречаемости различных ультразвуковых признаков воспалительного процесса представлены на рисунке 31.

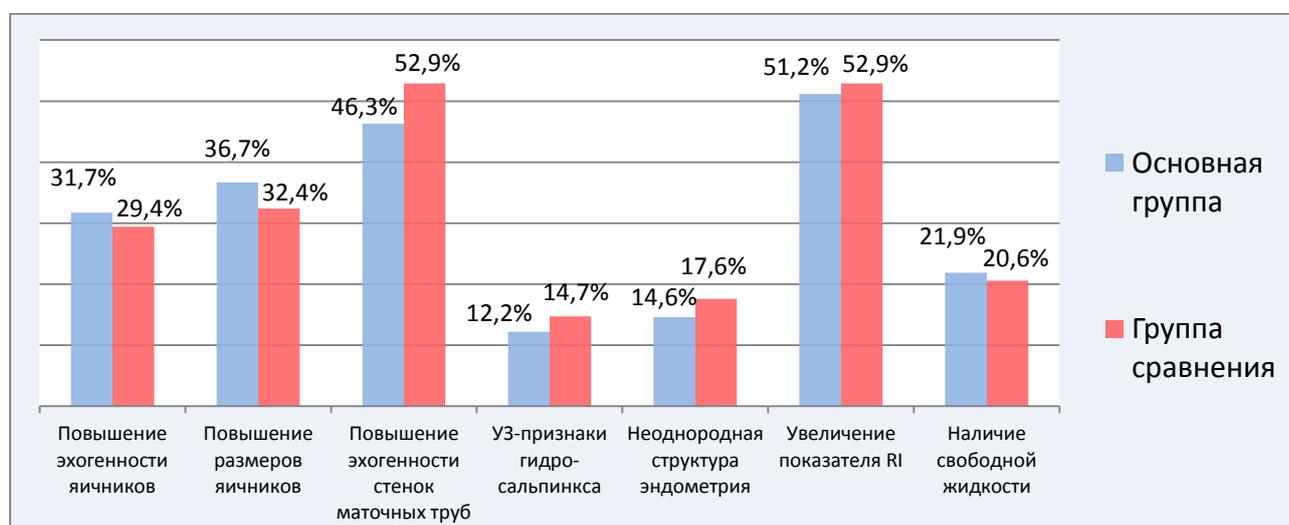


Рисунок 31 – Частота УЗ-признаков воспалительного процесса

Ввиду того, что при нарушении микрофлоры половых путей наблюдается как абсолютное, так и относительное уменьшение количества *Lactobacillus* spp. всем пациенткам проспективных групп, было выполнено исследование биоценоза урогенитального тракта методом ПЦР (Фемофлор-16), включающее количественное определение *Lactobacillus* spp., факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробных (*Gardnerella* vag., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Atopobium* vag. и пр.), а также определение наличия патогенных микроорганизмов (*Mycoplasma* vag.), дрожжеподобных грибов (*Candida* spp.) и микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*). Кроме того, проводилась оценка наличия или отсутствия ассоциаций микроорганизмов.

Полученные данные показывают значительное снижение *Lactobacillus* spp. у пациенток с ВЗОМТ ( $34,4 \pm 8,36$  против  $86,1 \pm 4,18$  в контрольной группе;  $p < 0,001$ ), существенное превалирование облигатно-анаэробных микроорганизмов ( $55,8 \pm 6,34$  против  $12,7 \pm 3,19$  в контрольной группе;  $p < 0,001$ ), а также рост числа факультативно-анаэробных микроорганизмов ( $9,69 \pm 5,38$  против  $1,26 \pm 0,78$  соответственно;  $p = 0,018$ ). Также было отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости микоплазм (41,3% против 20,5% в контрольной группе;  $p = 0,026$ ). Наличие патогенных микроорганизмов было выявлено только у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ (10,7%;  $p = 0,003$ ).

Анализ полученных данных среди женщин с наличием воспалительного процесса показал более выраженное снижение *Lactobacillus* spp. у пациенток с обострением хронического ВЗОМТ ( $30,8 \pm 8,75$  против  $40,7 \pm 8,32$  у женщин с впервые выявленным ВЗОМТ), но статистической разницы по данному показателю выявлено не было ( $p = 0,18$ ). Количественные показатели содержания условно-патогенных микроорганизмов, дрожжеподобных грибов и микоплазм также являлись статистически однородными у сравниваемых групп. Однако при обострении хронического воспалительного процесса достоверно возрастает частота встречаемости ассоциаций условно-патогенных и патогенных

микроорганизмов (70,8% против 44,5% соответственно;  $p = 0,024$ ), что коррелирует с данными многих литературных источников. Полученные в ходе данного анализа показатели представлены на рисунках 32 и 33.

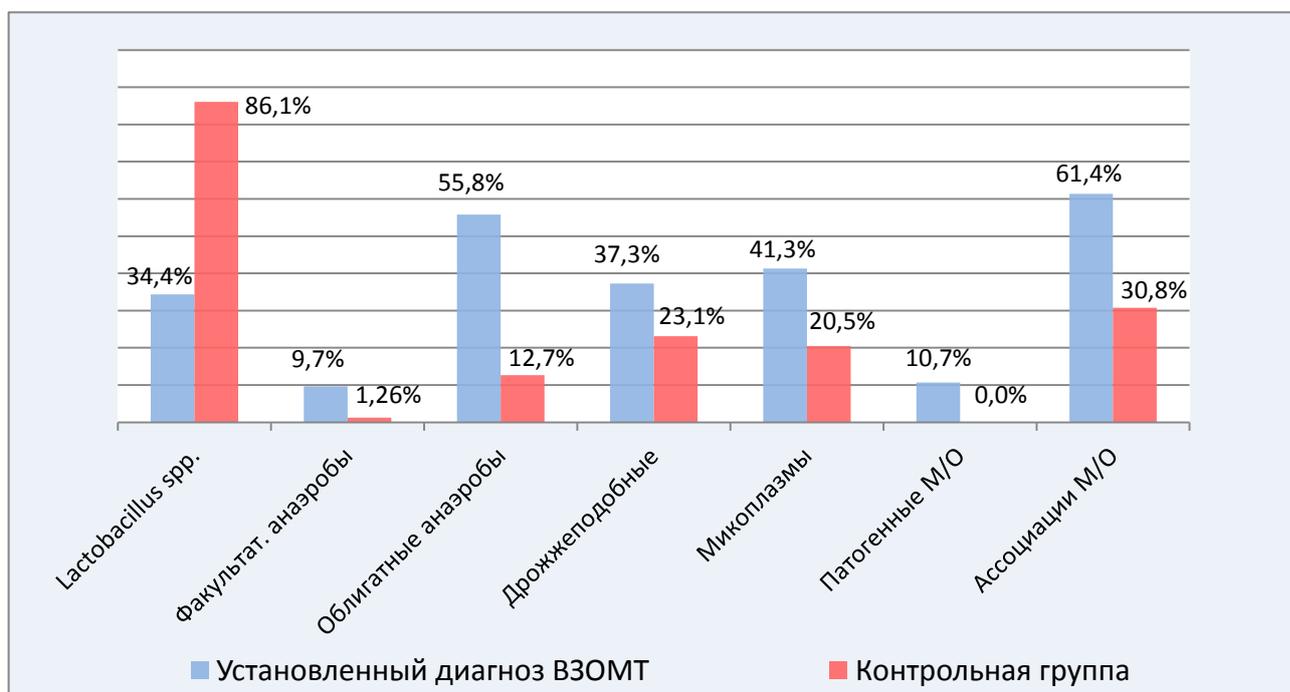


Рисунок 32 – Показатели биоценоза урогенитального тракта пациенток проспективной группы

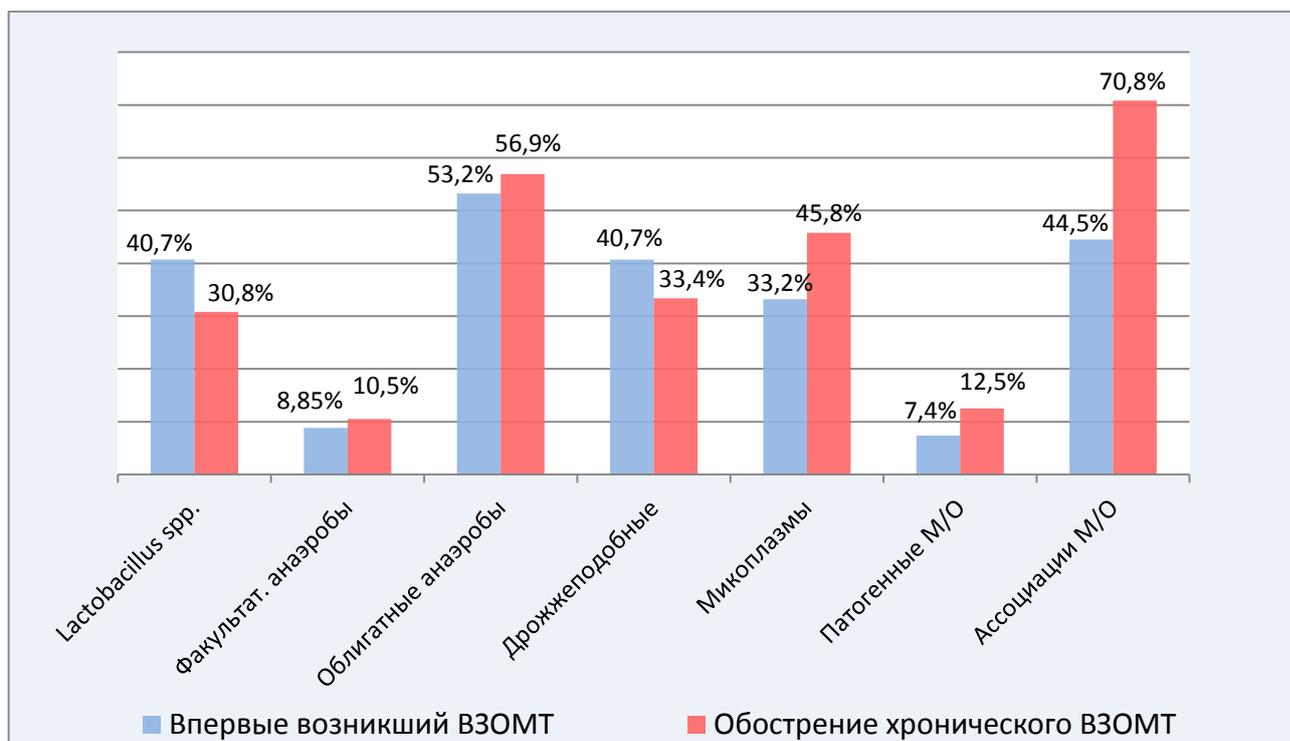


Рисунок 33 – Показатели биоценоза урогенитального тракта пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ

Таким образом, у пациенток с наличием воспалительного процесса органов малого таза достоверно повышается количественное содержание условно-патогенной микрофлоры (анаэробные микроорганизмы, дрожжеподобные грибы и микоплазмы), а также происходит снижение абсолютного и относительного числа *Lactobacillus spp.*, что отражает восходящий путь распространения инфекции при ВЗОМТ. У пациенток с обострением хронического воспалительного процесса значимо чаще выявляются ассоциации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что коррелирует с данными многих авторов и обуславливает современные особенности клинической картины при ВЗОМТ.

### **5.3 Распространенность дефицита магния и показатели уровня магния в плазме крови у клинически здоровых женщин репродуктивного возраста и при воспалительных заболеваниях органов малого таза**

Всем обследуемым пациенткам было предложено прохождение специализированного опросника для установления риска дефицита магния. Среднее количество баллов, набранное пациентками с установленным диагнозом ВЗОМТ составило  $19,81 \pm 5,77$ , что соответствует умеренному дефициту магния. В контрольной группе данный показатель равнялся  $16,74 \pm 5,46$ , что было значимо ниже ( $p = 0,007$ ) и соответствовало нахождению в группе риска по дефициту магния. Подробное сравнение данных опросника между пациентками с наличием воспалительного процесса и контрольной группы представлено в таблице 25.

Как видно из данных результатов опросника, среди женщин контрольной группы было значимо больше пациенток, относящихся к группе риска по дефициту магния (ОШ = 2,88; 95%ДИ = 1,29;6,38), в то время как у пациенток с имеющимся воспалительным процессом регистрировалось достоверно больше женщин с умеренным дефицитом магния (ОШ = 2,27; 95%ДИ = 1,12;5,04).

Таблица 25 – Данные прохождения опросника дефицита магния пациенток проспективной группы

Группа	Пациентки с ВЗОМТ		Контрольная группа		p
	n	%	n	%	
Среднее количество баллов	19,81±5,77		16,74±5,46		0,007
Группа риска по дефициту магния	25	33,3	23	59	0,008
Умеренный дефицит магния	42	56	14	35,9	0,042
Дефицит магния	8	10,7	2	5,1	0,32

Сравнение результатов прохождения опросника между группами с обострением хронического ВЗОМТ и впервые возникшим воспалительным процессом также показало достоверную разницу ( $p = 0,02$ ). При этом среднее количество баллов составило  $20,96 \pm 5,56$  и  $17,78 \pm 5,67$  соответственно. Качественный анализ полученных показателей выявил преобладание женщин с риском дефицита магния в группе с впервые возникшим ВЗОМТ, и женщин с дефицитом магния в группе с обострением хронического воспалительного процесса, однако статистической значимости данные отличия не имели. Данные прохождения опросника пациентками с установленным диагнозом ВЗОМТ представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Данные прохождения опросника дефицита магния пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ

Группа	Впервые возникший ВЗОМТ		Обострение хронического ВЗОМТ		p
	n	%	n	%	
Среднее количество баллов	17,78±5,67 *		20,96±5,56 *		0,02
Группа риска по дефициту магния	12	44,4	13	27,1	0,129
Умеренный дефицит магния	14	51,9	28	58,3	0,59
Дефицит магния	1	3,7	7	14,6	0,14

Заслуживает внимания выявленная умеренная положительная корреляционная связь результатов опросника с такими жалобами как повышенная утомляемость (0,47 у женщин с впервые возникшим ВЗОМТ и 0,41 у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса) и раздражительность (0,38 и 0,35 соответственно), что характерно для проявлений магниевого дефицита. Жалобы на боли внизу живота, диспареунию и обильные патологические выделения не отличались значимой корреляционной связью в обеих исследуемых группах. Кроме того, была выявлена умеренная корреляция данных опросника с повышенной частотой нарушений менструального цикла (0,45 у женщин с впервые возникшим ВЗОМТ и 0,39 у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса) и повышением количества лейкоцитов в крови (0,31 и 0,37 соответственно). Полученные при сравнении данных корреляционные показатели представлены на рисунках 34 и 35.

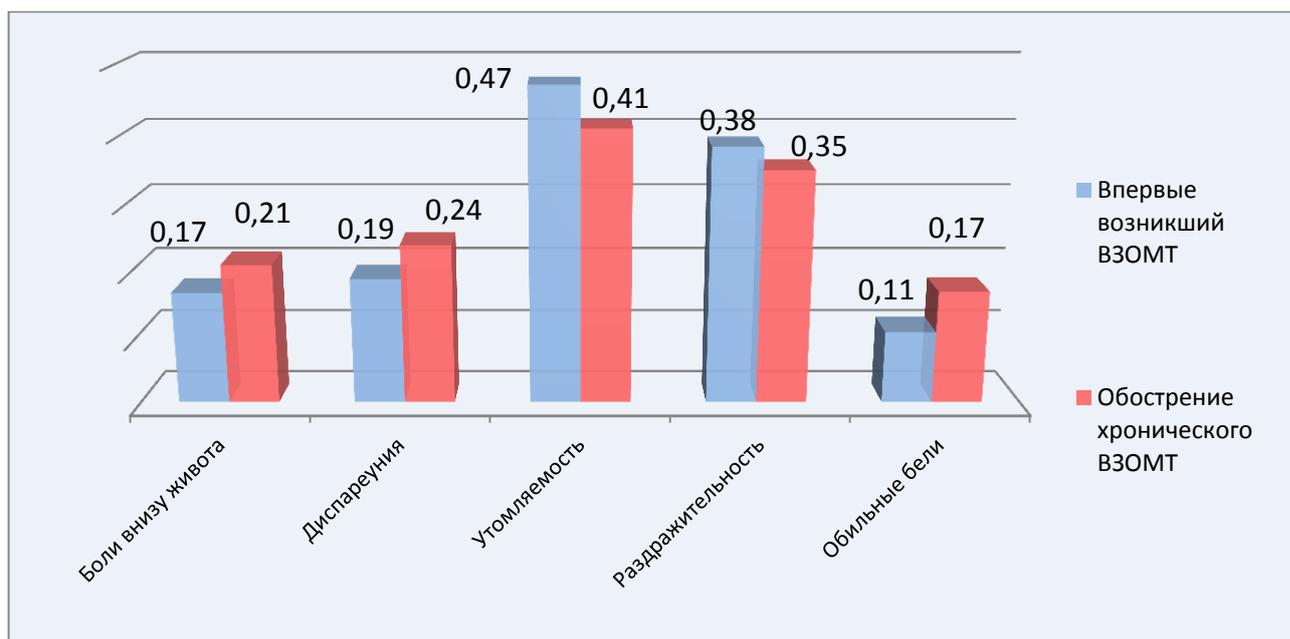


Рисунок 34 – Корреляция частоты встречаемости основных жалоб пациенток с ВЗОМТ с данными опросника по выявлению дефицита магния

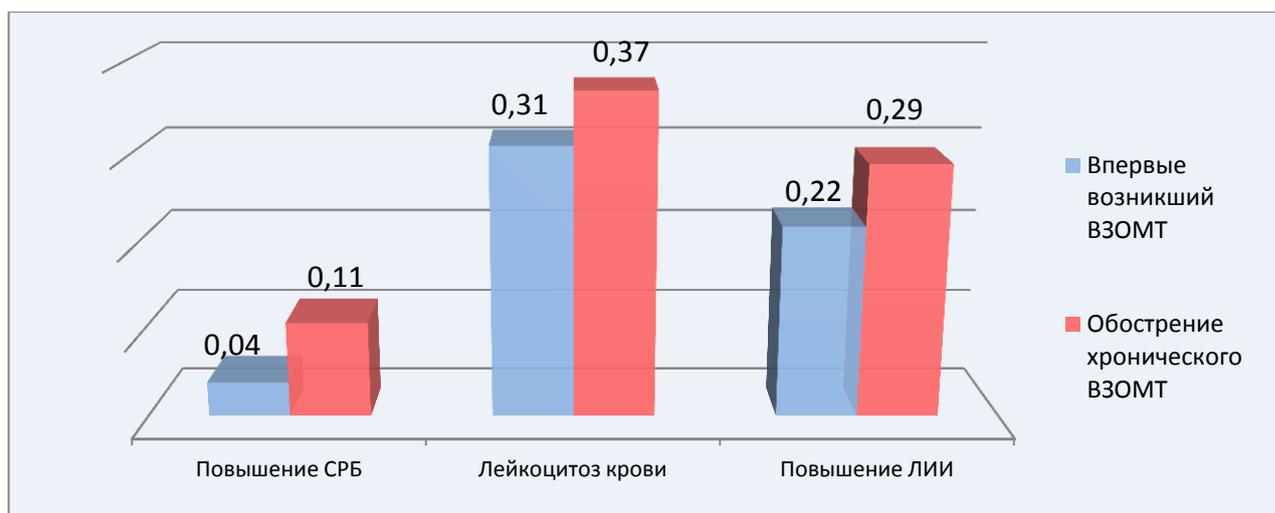


Рисунок 35 – Корреляция лабораторных показателей при наличии ВЗОМТ с данными опросника по выявлению дефицита магния

Также всем обследуемым пациенткам на момент обращения был выполнен анализ на уровень магния в крови: у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ данный показатель составил  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л, а у клинически здоровых женщин –  $0,84 \pm 0,07$  ммоль/л. Несмотря на то, что у всех пациенток среднее значение данного показателя находилось в физиологическом коридоре, в группе с установленным диагнозом ВЗОМТ оно оказалось значительно ниже ( $p < 0,001$ ,  $d = 0,75$ ). Низкий уровень магния выявлен у 20 пациенток с ВЗОМТ (26,7%). В контрольной группе значительное снижение данного микроэлемента было выявлено у 3 пациенток (7,7%), что было значимо меньше ( $p = 0,02$ ; ОШ = 4,36; 95%ДИ = 1,21;15,76).

Уровень магния в плазме крови у пациенток с обострением хронического ВЗОМТ составил  $0,77 \pm 0,06$  ммоль/л, а у женщин с впервые возникшим воспалительным процессом -  $0,81 \pm 0,073$  ммоль/л, что было значимо выше ( $p = 0,008$ ). При этом низкий уровень магния выявлен у 6 пациенток (22,2%) с первичным воспалительным процессом и у 14 пациенток (29,2%) с обострением хронического ВЗОМТ. Статистической разницы по данному показателю выявлено не было ( $p = 0,59$ ).

Проведённый корреляционный анализ частотных показателей основных жалоб пациенток с воспалительным процессом, а также их клинико-лабораторных данных с уровнем магния в крови выявил значимую отрицательную корреляцию

повышенной утомляемости (-0,67 у женщин с впервые возникшим ВЗОМТ и -0,71 у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса) и раздражительности (-0,69 и -0,62 соответственно), а также умеренную отрицательную корреляцию диспареунии (-0,3 у пациенток с впервые возникшим и -0,35 у женщин с обострением хронического ВЗОМТ). Значения данного корреляционного анализа представлены на рисунке 36.

Кроме того, была выявлена умеренная отрицательная корреляция уровня магния в крови с основными лабораторными показателями воспалительного процесса (повышением лейкоцитов в общем анализе крови, значениями ЛИИ и уровня С-реактивного белка). Результаты проведённого корреляционного анализа по этим показателям подробно представлены на рисунке 37.

Сравнение данных прохождения опросника по выявлению дефицита магния и данных, полученных в ходе лабораторного исследования уровня данного микроэлемента, выявило значимую отрицательную корреляционную связь в основной группе (-0,67) и группе сравнения (-0,61), а также у женщин с впервые возникшим воспалительным процессом (-0,72) и обострением хронического ВЗОМТ (-0,65). Полученные данные ещё раз показывают достоверность подобной оценки дефицита магния и важность включения опросника в диагностический этап магниевое дефицитного состояния при ВЗОМТ.

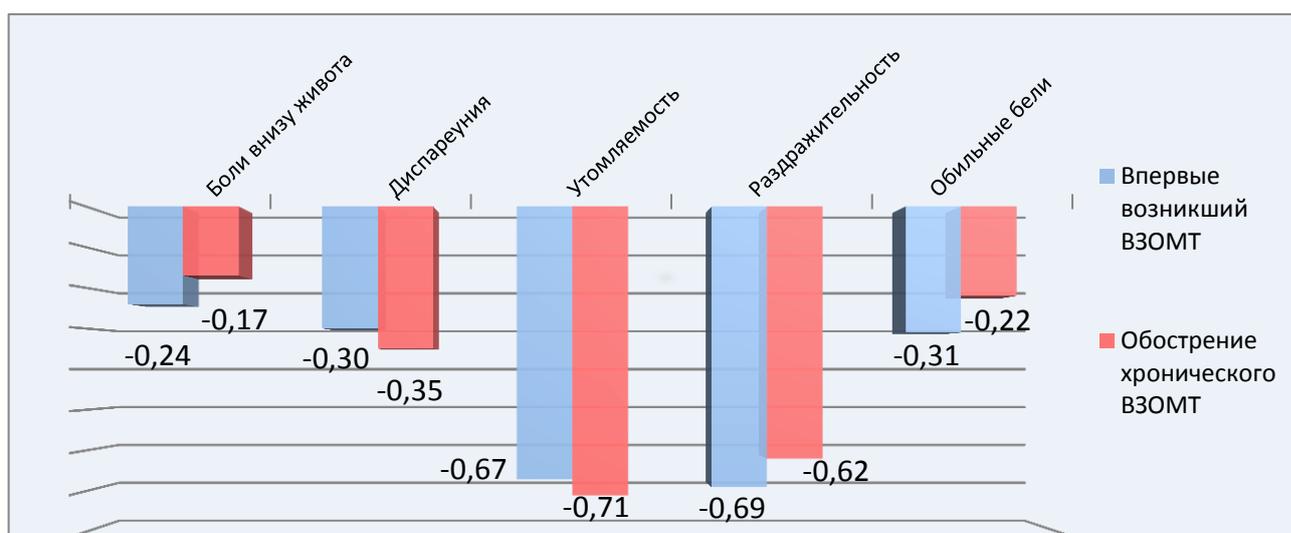


Рисунок 36 – Корреляция частоты встречаемости основных жалоб пациенток с ВЗОМТ с уровнем магния в крови

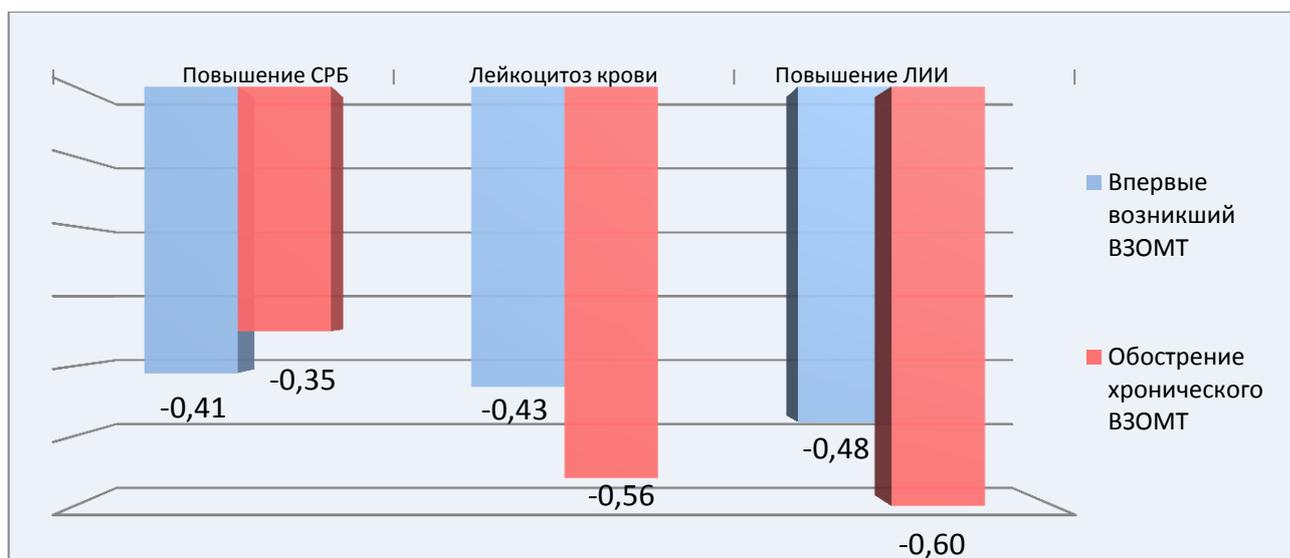


Рисунок 37 – Корреляция лабораторных показателей при наличии ВЗОМТ с уровнем магния в крови

Учитывая результаты экспериментальной части исследования, была изучена взаимосвязь между уровнем CD138 и содержанием в крови магния путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Обнаружена умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,03$ ).

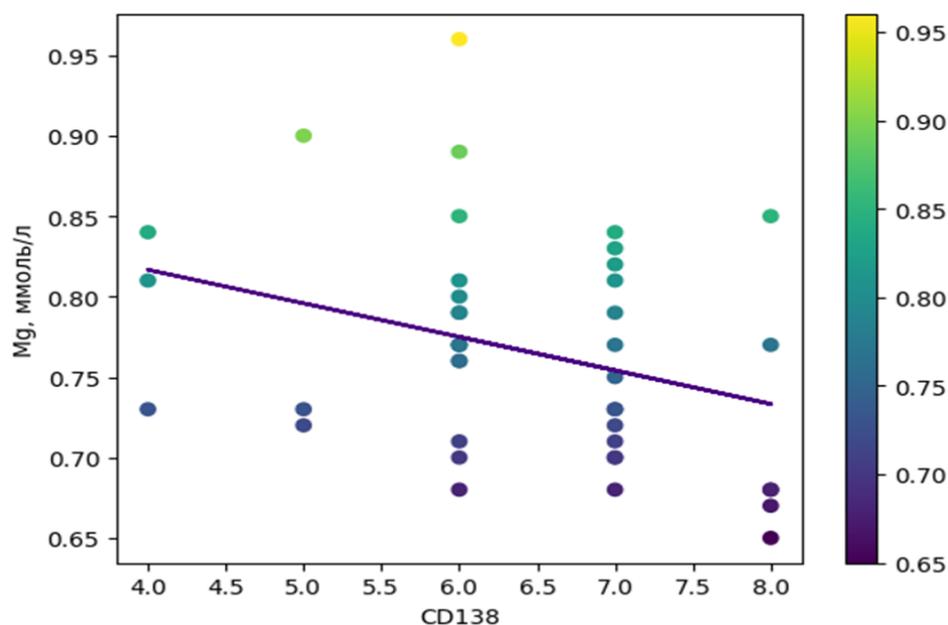


Рисунок 38 – Связь между концентрацией CD138 и уровнем магния в изучаемой группе

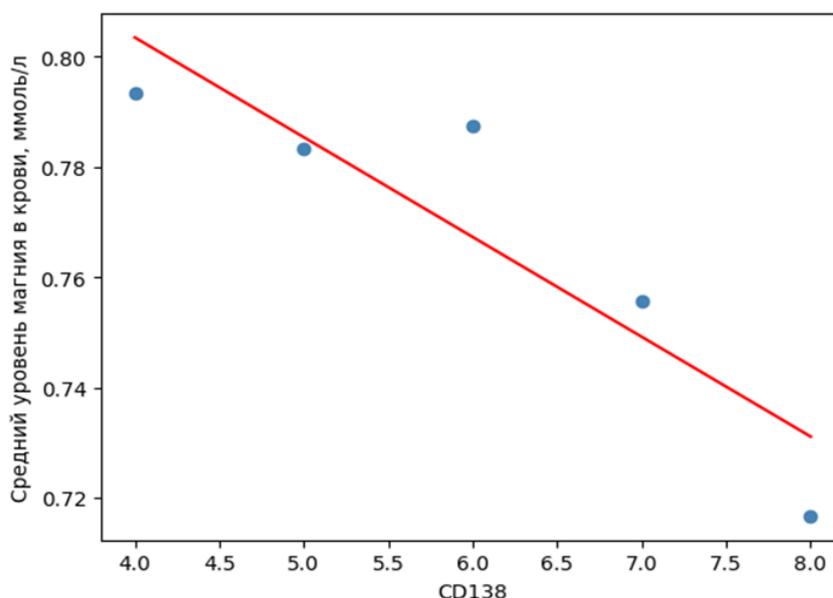


Рисунок 39 – Средний уровень содержания магния в крови в зависимости от концентрации CD138

#### **5.4 Обоснование необходимости включения препаратов магния в комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста**

Магний является вторым среди микроэлементов по содержанию внутри клетки, участвует в более 600 ферментативных реакций и стабилизации генома. Значение магния для организма человека столь значимо, что его дефицит рассматривается как самостоятельное заболевание, внесенное в МКБ-10 – E61.2 Недостаточность магния.

В настоящее время доказано влияние дефицита магния на репродуктивную систему женщины. Отклонение от физиологических показателей магния приводит к нарушениям менструального цикла, развитию предменструального симптома, нарушениям выработки гонадотропных и яичниковых гормонов [26, 39, 43]. Имеются экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие существование тесной взаимосвязи метаболизма магния и эстрогенов.

Использование эстроген-содержащих гормональных препаратов, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), способствует повышению выведения ионов магния. На фоне приема гормональных контрацептивов дефицит магния встречается вдвое чаще и достигает критических 67%. Поэтому эксперты рекомендуют восполнять имеющийся место при использовании КОК дефицит магния [26, 39, 43, 121].

Дефицит магния может также служить одной из причин повышения чувствительности организма к инфекционным агентам, так как магний регулирует фагоцитоз, улучшает созревание Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулина. Ряд исследователей высказали мнение, что при нормальном уровне магния в организме снижается риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза [87, 104].

Учитывая, что дефицит магния приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО- $\alpha$ ), дополнительное включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий, при воспалительных заболеваниях половых органов, может быть перспективным.

В настоящее время основой лечения воспалительных заболеваний органов малого таза являются антибиотики. Однако, прием аминогликозидов (гентамицина, неомицина, спиромицина и т. д.) приводит к очень быстрой потере Mg с мочой. Препараты тетрациклинового ряда и фторхинолоны могут вызвать снижение всасывания в кишечнике Mg, поступающего с пищей, за счет образования труднорастворимых соединений [87, 184].

Результаты проведенных исследований, полученные в ходе эксперимента, показывают, что развитие воспалительного процесса внутренних половых органов сопровождается снижением уровня магния в крови, о чем свидетельствуют достоверные отличия в показателях у животных контрольной группы и группы сравнения. На фоне исходного дефицита магния усиливается активность воспалительного процесса органов малого таза, что отражается в

соответствующих показателях лейкоцитоза и С-реактивного белка у животных основной группы и группы сравнения.

Дотация препаратов магния способствует повышению его уровня на фоне воспалительного процесса, однако не достигает показателя здоровых животных.

Иммуногистохимическое исследование тканей яичников и эндометрия лабораторных животных выявило снижение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу на фоне смоделированного воспалительного процесса при дефиците магния. Площадь прогестерон-позитивных участков эндометрия была значительно ниже в группах с моделированием воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,004$  между группой с воспалением и интактными животными).

Воспалительный процесс в тканях эндометрия нарушает его рецептивность, что особенно сказывается в отношении прогестероновых рецепторов. Достаточный исходный уровень магния или дополнительная дотация препаратов магния при его дефиците снижают степень повреждения тканей, способствуя сохранению их рецепторного аппарата.

Полученные данные указывают, что низкое исходное содержание магния в крови и отсутствие дополнительной дотации данного микроэлемента усиливают степень поражения тканей внутренних половых органов, что способствует нарушению репродуктивной функции и осложнениям в дальнейшем.

Проведенное клиническое исследование по оценке распространенности дефицита магния среди женщин репродуктивного возраста с использованием специализированного опросника показало, что среди клинически здоровых женщин большая часть относились к группе риска по дефициту магния (ОШ = 2,88; 95%ДИ = 1,29;6,38). Среди пациенток с верифицированным воспалительным процессом регистрировалось достоверно больше женщин с умеренным дефицитом магния (ОШ = 2,27; 95%ДИ = 1,12;5,04), причем сравнение результатов прохождения опросника между группами с хроническим течением ВЗОМТ (среднее количество баллов составило  $20,96 \pm 5,56$ ) и впервые выявленным

воспалительным процессом ( $17,78 \pm 5,67$  баллов) также показало достоверную разницу ( $p = 0,02$ ).

Лабораторное исследование пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ также выявило низкий уровень магния, который составил  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л (у клинически здоровых женщин –  $0,84 \pm 0,07$  ммоль/л). Низкий уровень магния выявлен у каждой четвертой пациентки с ВЗОМТ (26,7%). В контрольной группе значительное снижение данного микроэлемента было выявлено у 3 пациенток (7,7%), что было значимо меньше ( $p=0,02$ ; ОШ = 4,36; 95%ДИ = 1,21;15,76).

Изученная взаимосвязь между уровнем CD138 и содержанием в крови магния путем проведения корреляционного анализа с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена, показала умеренную корреляцию между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ( $\rho = -0,34$ ;  $p=0,03$ ).

Таким образом, результаты клинических исследований подтверждают, что развитие воспалительного процесса сопровождается снижением уровня магния, причем у каждой четвертой пациентки такое снижение является значительным. Проведенное исследование позволяет предположить, что коррекция уровня магния у пациенток с ВЗОМТ может способствовать сохранению рецепторного аппарата матки и яичников и репродуктивного потенциала больных с ВЗОМТ.

Далее особое внимание уделялось выбору препарата. К первому поколению препаратов магния относятся неорганические соединения: магния оксид, сульфат, хлорид; ко второму – органические соединения: магния лактат, пидолат, оротат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбинат [102, 137, 150]. Неорганические соли магния хуже переносятся и чаще дают диспептические осложнения (диарея, рвота, рези в животе). Кроме того, биодоступность органических солей магния выше, чем неорганических (в 5–6 раз). Пидолат, цитрат, глюконат, аспарат магния обладают и более высокой экскреторной способностью, чем неорганические соли. [97, 125, 137].

С. Moisa и соавт. в экспериментальном исследовании показали целесообразность перорального использования именно оротовой соли магния, учитывая выраженное повышение плазменной концентрации магния после

приема препарата. Кроме того, магниевая соль оротовой кислоты слабо растворима в воде, поэтому практически не обладает побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [185]. Также данные преимущества соли оротовой кислоты продемонстрированы в работе А.Л. Сыркина и соавт.: высокая внутриклеточная диссоциация, отсутствие распространённых побочных эффектов [112]. Высокая биодоступность при наименьшем количестве нежелательных явлений определили наш выбор оротата магния (ООО «ПИК-ФАРМА ЛЕК», Россия) для дополнительной дотации данного микроэлемента.

### **5.5 Оценка эффективности комплексного метода лечения с включением препарата магния**

Для оценки эффективности модифицированной схемы лечения ВЗОМТ с включением в общепринятую терапию препаратов магния были изучены длительность болевого синдрома и повышенной температуры тела, лабораторные показатели воспалительного процесса (общий уровень лейкоцитов, количество палочкоядерных лейкоцитов и ЛИИ) на момент обращения и после проведённого лечения, а также динамика уровня магния в крови (на момент обращения, после проведённого лечения и спустя месяц после обращения) в основной группе и группе сравнения. Динамика ультразвуковых признаков воспалительного процесса оценивалась на момент обращения пациенток за гинекологической помощью и спустя месяц. В течение года последующего наблюдения за данными группами пациенток оценивалось количество рецидивов воспалительного процесса, НМЦ, а также факт наступления беременности при её планировании.

Длительность болевого синдрома при впервые возникшем воспалении в основной группе составила  $4,27 \pm 1,75$  дней, а в группе сравнения –  $4,42 \pm 1,51$  дней, что являлось статистически однородным показателем ( $p = 0,81$ ). Статистической разницы по данному критерию не было выявлено и среди женщин с обострением

хронического ВЗОМТ: в основной группе жалобы на боли внизу живота сохранялись в течение  $4,03 \pm 1,55$  дней, а в группе сравнения –  $4,82 \pm 1,65$  дней ( $p = 0,084$ ).

Однако показатель длительности периода повышенной температуры тела значительно отличался в изучаемых группах. В основной группе с впервые возникшем заболеванием этот показатель равнялся  $2,27 \pm 1,58$  дней, в группе сравнения –  $3,92 \pm 1,05$  дней ( $p = 0,004$ ). Среди женщин с обострением хронического воспалительного процесса статистическая разница была ещё более значимой:  $2,19 \pm 1,85$  в основной группе и  $4,27 \pm 1,08$  в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Сравнение описанных выше показателей среди пациенток основной группы и группы сравнения представлено на рисунке 40.

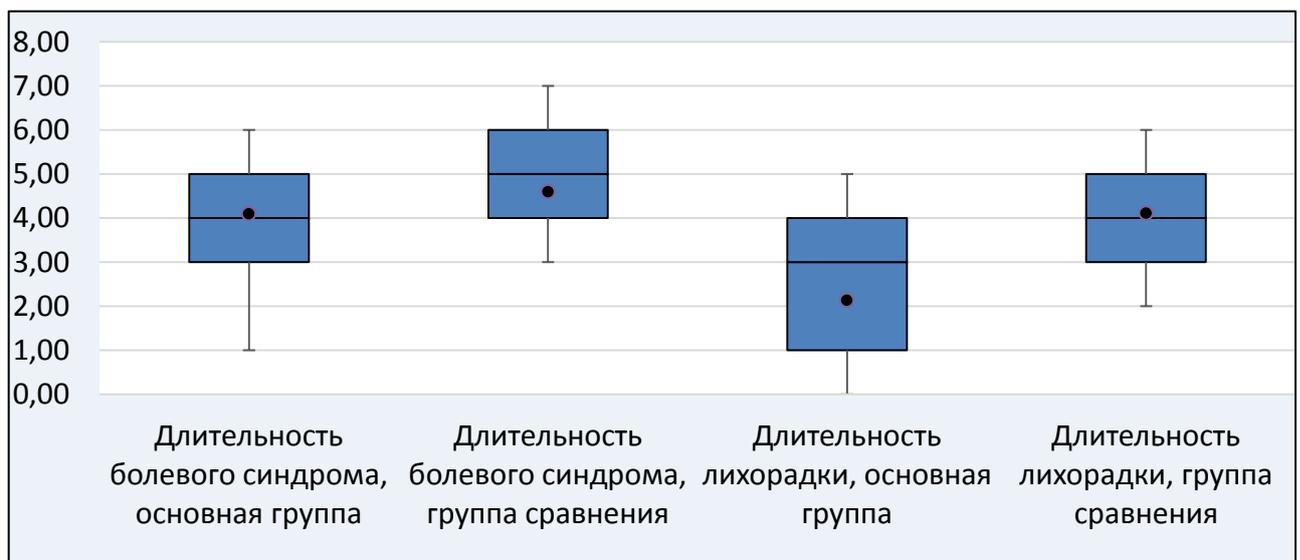


Рисунок 40 – Длительность регистрации клинических показателей воспалительного процесса пациенток проспективной группы

Изучение динамики показателей общего анализа крови показало, что на момент обращения группы пациенток были статистически однородны. Общее количество лейкоцитов в основной группе у пациенток с впервые возникшим заболеванием составило  $10,49 \pm 1,1 \cdot 10^9$ , в группе сравнения –  $10,58 \pm 0,92 \cdot 10^9$  ( $p = 0,83$ ). При обострении хронического воспаления у пациенток основной группы общее количество лейкоцитов составило  $11,73 \pm 1,95 \cdot 10^9$ , а группе сравнения –  $11,92 \pm 2,07 \cdot 10^9$  ( $p = 0,74$ ).

После проведённого лечения данный показатель снизился в основной группе с впервые возникшим процессом до  $6,36 \pm 1,34 \cdot 10^9$ , а группе сравнения – до  $9,1 \pm 0,66 \cdot 10^9$ . Несмотря на достоверное снижение показателя в обеих группах, его значение в основной группе было значительно ниже ( $p < 0,001$ ). Подобная динамика наблюдалась и при обострении хронической формы заболевания: в основной группе снижение общего количества лейкоцитов до  $6,17 \pm 1,81 \cdot 10^9$  и в группе сравнения до значения  $9,7 \pm 1,4 \cdot 10^9$  ( $p < 0,001$ ). Динамика изменения общего количества лейкоцитов представлена на рисунке 41.



Рисунок 41 – Показатели динамики общего количества лейкоцитов пациенток исследуемых групп

Количество палочкоядерных лейкоцитов на момент обращения при впервые возникшем заболевании составило  $5,27 [2,0;9,0]\%$  в основной группе и  $6,25 [4,0;9,0]\%$  в группе сравнения ( $p = 0,17$ ). Среди пациенток с обострением хронического ВЗОМТ данный показатель составил:  $6,12 [4,0;10,0]\%$  в основной группе и  $7,14 [5,0;9,0]\%$  в группе сравнения ( $p = 0,082$ ).

После проведённого лечения количество палочкоядерных лейкоцитов снизилось при впервые возникшем воспалительном процессе в основной группе до  $2,82 [1,0;4,0]\%$ , а в группе сравнения – до  $3,68 [2,0;5,0]\%$  ( $p = 0,029$ ). При обострении хронического ВЗОМТ в основной группе данный показатель снизился до  $2,96 [1,0;5,0]\%$ , а в группе сравнения – до  $4,2 [2,0;5,0]\%$  ( $p < 0,001$ ). Таким

образом, количество палочкоядерных лейкоцитов после проведённого лечения было значимо ниже в группах пациенток, получавших дополнительно оротат магния. Динамика указанного лабораторного критерия представлена на рисунке 42.



Рисунок 42 – Показатели динамики количества палочкоядерных лейкоцитов пациенток исследуемых групп

Изучение динамики значений лейкоцитарного индекса интоксикации показал исходные его значения  $2,4 \pm 1,27$  в основной группе и  $2,26 \pm 0,89$  в группе сравнения при впервые возникшем заболевании ( $p = 0,75$ ). Среди женщин с обострением хронического ВЗОМТ:  $2,35 \pm 1,03$  в основной группе и  $2,8 \pm 1,05$  в группе сравнения ( $p = 0,13$ ).

После проведённого лечения ЛИИ в основной группе при впервые возникшем воспалении снизился до  $1,08 \pm 0,34$ , а в группе сравнения – до  $1,34 \pm 0,49$ , что не имело существенного статистического отличия ( $p = 0,082$ ). При обострении воспалительного процесса в основной группе данный показатель опустился до уровня  $1,04 \pm 0,31$ , тогда как в группе сравнения – до  $1,37 \pm 0,56$ , что уже имело значимые отличия между группами ( $p = 0,022$ ). Выявленные уровни ЛИИ в исследуемых группах до и после проведённого лечения отражены на рисунке 43.

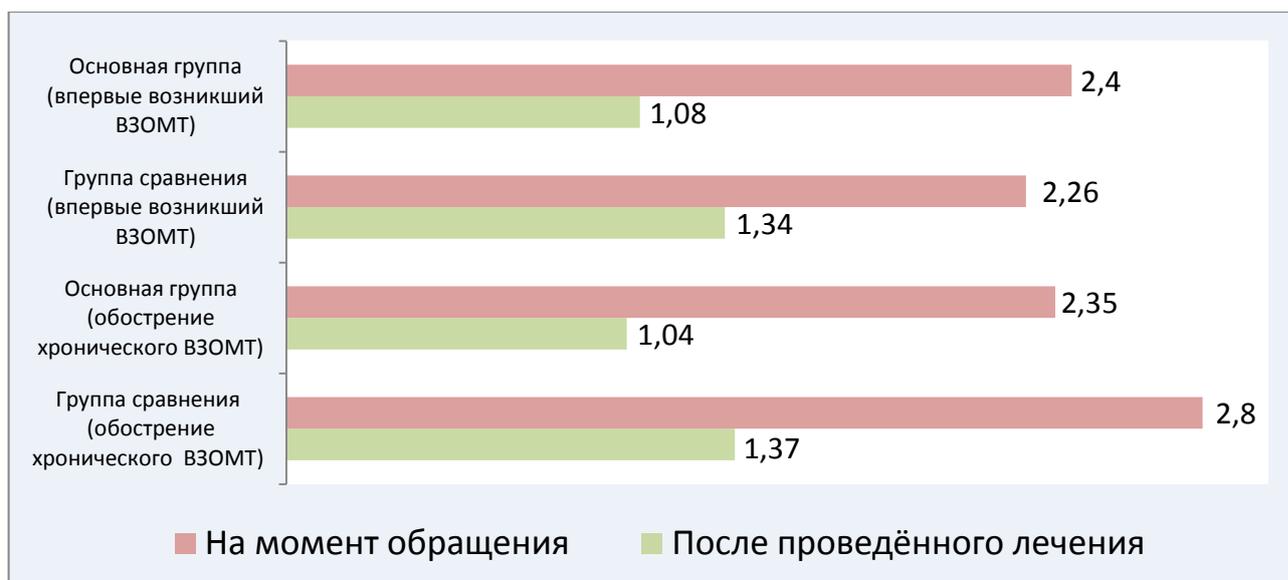


Рисунок 43 – Показатели динамики ЛИИ пациенток исследуемых групп

Сравнение показателя уровня магния в крови пациенток изучаемых групп проводилось на трёх этапах: на момент обращения, после проведённого лечения воспалительного процесса и по окончании курса приёма оротата магния (месяц наблюдения). На момент обращения уровень данного микроэлемента в основной группе составил  $0,78 \pm 0,052$  ммоль/л, в группе сравнения –  $0,82 \pm 0,069$  ммоль/л при впервые возникшем заболевании ( $p = 0,083$ ). При обострении хронического ВЗОМТ в основной группе данный показатель равнялся  $0,77 \pm 0,076$  ммоль/л, а в группе сравнения –  $0,79 \pm 0,056$  ммоль/л ( $p = 0,144$ ).

После основного антибактериального курса лечения показатели уровня магния в крови в основной группе при впервые возникшем заболевании выросли до  $0,81 \pm 0,057$  ммоль/л, в то время как в группе сравнения наблюдалось их снижение до  $0,77 \pm 0,069$  ммоль/л. При этом на данном этапе лечения показатели оставались однородными между сравниваемыми группами ( $p = 0,092$ ). Подобная картина наблюдалась и у пациенток с обострением хронического воспалительного процесса: повышение уровня магния в основной группе до  $0,82 \pm 0,08$  ммоль/л и его снижение в группе сравнения до  $0,74 \pm 0,052$  ммоль/л. При этом в данных группах на текущем этапе лечения уже наблюдалась значимая статистическая разница ( $p = 0,002$ ).

Изучение данного лабораторного показателя спустя месяц после обращения показало дальнейший его рост в основной группе до  $0,91 \pm 0,046$  ммоль/л и снижение до  $0,73 \pm 0,049$  ммоль/л в группе сравнения при впервые возникшем заболевании ( $p < 0,001$ ), а также рост при обострении хронической формы в основной группе до  $0,89 \pm 0,039$  ммоль/л и снижение до  $0,71 \pm 0,055$  ммоль/л в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, что показатели уровня магния у женщин с дополнительной его дотацией через месяц превысили таковые у пациенток контрольной группы ( $0,084 \pm 0,07$  ммоль/л), а при впервые возникшем заболевании в основной группе это превышение было статистически значимым ( $p = 0,004$ ). Динамика уровня магния за весь период лечения подробно представлена на рисунке 44.

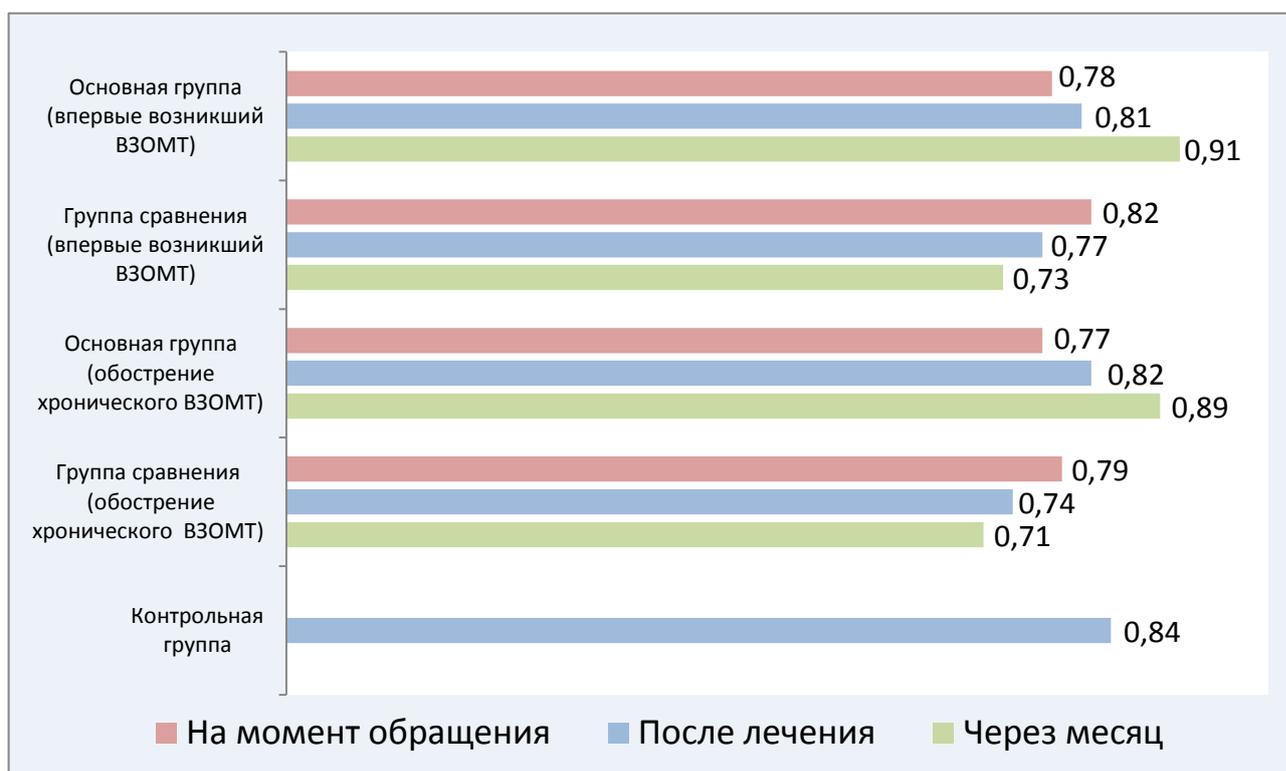


Рисунок 44 – Показатели динамики уровня магния в исследуемых группах

Проведённое через месяц с момента обращения УЗ-исследование выявило значительную положительную динамику по многим эхо-признакам воспалительного процесса во всех исследуемых группах пациенток. У женщин с впервые возникшим ВЗОМТ наблюдалось полное купирование УЗ-признаков гидросальпинкса и наличия свободной жидкости в позадиматочном пространстве,

а также значительное уменьшение частоты встречаемости таких УЗ-маркеров как: увеличение эхогенности яичников (с 33,3% до 7,4%) и эхогенности стенок маточных труб (с 55,6% до 29,6%), увеличение размеров яичников (с 40,7% до 11,1%), неоднородная структура эндометрия (с 18,5% до 11,1%) и увеличение значения RI (с 63% до 7,4%). Однако заслуживает внимания выявленная статистическая разница в динамике эхогенности стенок маточных труб и неоднородной структуры эндометрия. При проведении повторного УЗ-исследования у пациенток с впервые возникшим ВЗОМТ, не получавших дополнительную дотацию магния, значимо чаще регистрировались повышенная эхогенность стенок маточных труб (50% против 13,3% в основной группе) ( $p = 0,039$ ) и неоднородная структура эндометрия (25% против 0% в основной группе) ( $p = 0,041$ ), что указывает на наличие существенных морфологических повреждений данных тканей (таблица 27).

Таблица 27 – Динамика УЗ-данных пациенток с впервые возникшим ВЗОМТ

УЗ-признак	На момент обращения			Через месяц наблюдения		
	Основная группа	Группа сравнения	p	Основная группа	Группа сравнения	p
Повышенная эхогенность яичников	33,3%	32,9%	0,93	6,7%	8,3%	0,88
Увеличение размеров яичников, шарообразная форма	40%	41,7%	0,73	13,3%	16,5%	0,67
Повышенная эхогенность стенок маточных труб	53,3%	58,3%	0,80	13,3% *	50% *	0,039
УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоехогенным содержимым	13,3%	16,7%	0,85	0%	0%	---
Неоднородная структура эндометрия	20%	16,7%	0,82	0% *	25% *	0,041
Значение RI	60%	66,7%	0,74	6,7%	8,3%	0,86
Наличие свободной жидкости в позадимадном пространстве	26,7%	25%	0,91	0%	0%	---

Анализ ультразвуковых показателей женщин с обострением хронического воспалительного процесса показал схожую динамику, при которой статистические различия имели частоты встречаемости повышение эхогенности стенок маточных труб ( $p = 0,042$ ) и изменение структуры эндометрия ( $p = 0,033$ ), что также доказывает наличие выраженных морфологических изменений, при сопутствующему воспалительному процессу, дефициту магния (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика УЗ-показателей пациенток с обострением хронического ВЗОМТ

УЗ-признак	На момент обращения			Через месяц наблюдения		
	Основная группа	Группа сравнения	p	Основная группа	Группа сравнения	p
Повышенная эхогенность яичников	30,8%	27%	0,79	3,8%	4,5%	0,91
Увеличение размеров яичников, шарообразная форма	34,6%	32%	0,84	7,7%	9,1%	0,87
Повышенная эхогенность стенок маточных труб	42,3%	50%	0,61	11,5% *	36,4% *	0,042
УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоэхогенным содержимым	11,5%	13,6%	0,83	0%	0%	---
Неоднородная структура эндометрия	15,4%	18,2%	0,68	7,7% *	31,8% *	0,033
Значение RI	42,3%	45,5%	0,81	15,4%	18,2%	0,53
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	19,2%	18,2%	0,92	0%	0%	---

Для подтверждения наличия значимых морфологических изменений при повторном УЗ-исследовании также был проведён сравнительный анализ овуляторной функции яичников пациенток с включением оротата магния в схему лечения и женщин, получающих общепринятую терапию, с пациентками контрольной группы. Сравнение основных показателей выявило статистически значимое снижение общего количества фолликулов в яичниках ( $p = 0,004$  между

группой сравнения и контрольной группой;  $p = 0,044$  между группой сравнения и основной группой), а также уменьшение среднего диаметра фолликулов ( $p = 0,029$  между группой сравнения и основной группой). Статистической разницы между остальными показателями выявлено не было (таблица 29).

Таблица 29 – Данные УЗ-оценки яичников пациенток проспективных групп

УЗ-критерий	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа	p
Объём яичника (см <sup>3</sup> )	5,79±1,51	6,05±1,27	6,03±1,41	0,335
Кол-во фолликулов (шт)	5,5±1,46	5,2±1,33*	5,72±1,74*	0,004
Диаметр фолликулов (мм)	6,04±1,28*	5,8±1,35*	5,83±1,43	0,037

В течение года последующего наблюдения было проведено сравнение частоты повторных нарушений менструального цикла и рецидивов ВЗОМТ. Анализ частоты рецидивов воспалительного процесса показал достоверное её снижение у пациенток, получающих дополнительную дотацию магния:  $n = 6$  (14,6%) против  $n = 13$  (38,2%) в группе сравнения ( $p=0,03$ ; ОШ = 3,61; 95%ДИ = 1,19;10,34). Изучение данного показателя с учётом наличия хронического воспалительного процесса показало однородность групп с впервые возникшим ВЗОМТ и дополнительной дотацией магния ( $n = 3$ ; 20%) и без терапии оротатом магния ( $n = 4$ ; 33,3%) ( $p = 0,45$ ), однако выявило значимое отличие в группах с обострением хронического воспалительного процесса и приёмом оротата магния ( $n = 3$ ; 11,5%) и без такового ( $n = 9$ ; 40,9%) ( $p= 0,019$ ; ОШ = 5,31; 95%ДИ = 1,22;23,1).

Анализ риска повторных нарушений менструального цикла показал значимое его снижение в группах женщин, получающих дополнительную дотацию магния:  $n = 5$  (12,2%) против  $n = 16$  (47,1%) в группе с общепринятым лечением ( $p=0,001$ ; ОШ = 6,43; 95%ДИ = 2,02;20,3). При этом данный показатель имел значимую статистическую разницу среди пациенток с впервые возникшим ВЗОМТ (13,3% в основной группе и 50% в группе сравнения ) ( $p = 0,039$ ; ОШ =

4,51; 95%ДИ = 1,08;15,2) и наличием обострения хронического воспалительного процесса (11,5% в основной группе и 45,5% в группе сравнения) ( $p = 0,008$ ; ОШ = 6,39; 95%ДИ = 1,47;27,7).

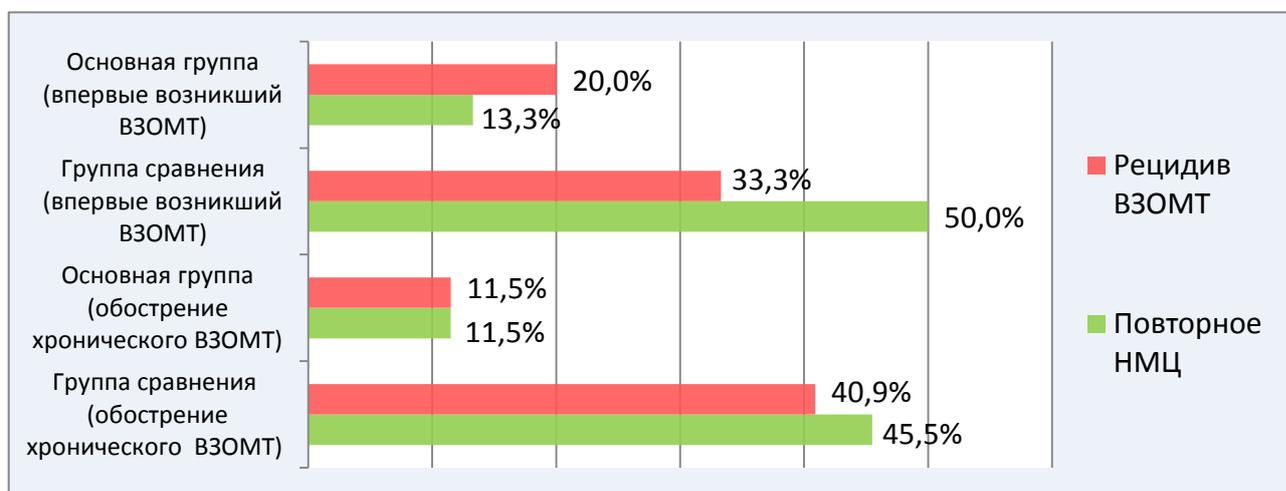


Рисунок 45 – Частота встречаемости рецидивов ВЗОМТ и НМЦ

Заслуживает внимания выявленная отрицательная корреляционная связь уровня магния в крови с длительностью болевого синдрома (-0,89 в основной группе и -0,58 в группе сравнения), длительностью повышенной температуры тела (-0,44 в основной группе, -0,47 в группе сравнения), нарушений менструального цикла (-0,37 в основной группе, -0,41 в группе сравнения) и риском рецидива ВЗОМТ (-0,5 и -0,48 соответственно) в течение года после перенесенного острого эпизода.

Для выявления данных с наиболее значимыми отличиями в исследуемых группах был проведен дискриминантный анализ. Целью анализа стало уменьшение размерности данных и построение функции, чувствительной к классу пациента (основная группа/группа сравнения). В целом, между группами были выявлены статистически значимые отличия, представленные в таблице 30.

Наиболее значимыми оказались различия по ряду переменных (таблица 31). На фоне дополнительной дотации магния существенно снизилась длительность повышенной температуры тела, и отмечалось более быстрое восстановление лабораторных показателей воспаления (лейкоцитоз крови и палочкоядерный сдвиг лейкоцитов). Кроме того, у пациенток основной группы значимо реже

регистрировались изменения тканей эндометрия при УЗ-исследовании и повторные нарушения менструального цикла в течение года наблюдения. Чувствительность метода составила 92,7%, специфичность 94,1%. По результатам классификации точность составила 93,3% (таблица 32).

Таблица 30 – Результат дискриминантного анализа

Статистика	Значение
Wilk's lambda	0,275
approx.F	23,51
p	<0,001

Таблица 31 – Характеристики переменных, описывающих различия групп

Параметр/статистика	Wilk's lambda	Particial lambda	F-remove	p
Повторные НМЦ	0,33	0,81	11,6	0,001
Длительность лихорадки	0,303	0,91	5,03	0,029
Изменения тканей эндометрия при УЗИ	0,303	0,907	5,17	0,027
Лейкоцитоз после лечения	0,35	0,77	14,8	<0,001
Палочкоядерный сдвиг после лечения	0,29	0,93	4,06	0,04

Таблица 32 – Матрица путаницы для результатов дискриминантного анализа

Истинный класс	Предсказанный класс	
	Основная группа	Группа сравнения
Основная группа	TP =0,927	FP =0,073
Группа сравнения	FN =0,059	TN = 0,941

Способность параметров описывать различия между группами подтвердились после проведения ROC-анализа, данные которого представлены на рисунке 46. Площадь под кривой AUC составила 0,91, что свидетельствует о

высоком качестве классификатора. Полученные данные ещё раз доказывают наличие статистически значимой разницы между сравниваемыми группами.

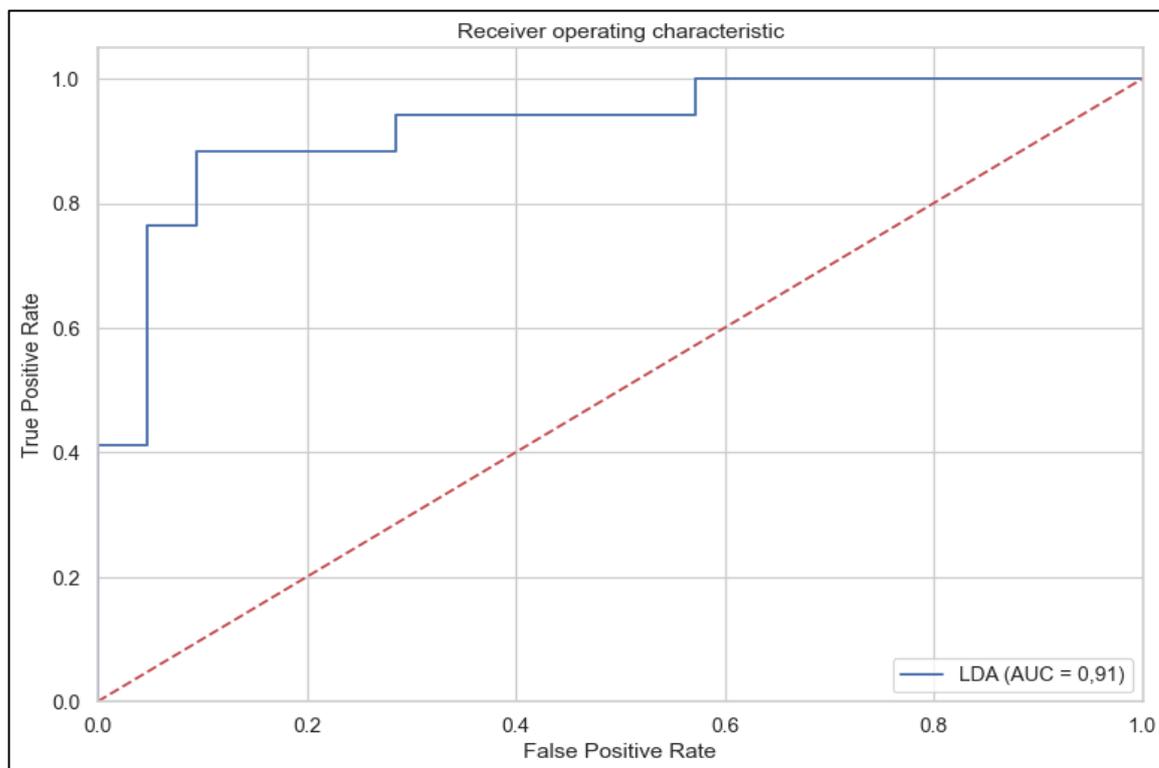


Рисунок 46 – ROC-кривая проведённого дискриминантного анализа

Включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий женщин с ВЗОМТ способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса, а наблюдение в течение года после перенесенного острого воспаления показало снижение на 34,9% частоты нарушений менструальной функции у данной группы пациенток по сравнению с больными, получавшими общепринятую терапию и снижение частоты рецидивов заболевания на 23,6%.

Таким образом, определение уровня магния в крови с последующей его коррекцией при значительном снижении является клинически значимым и целесообразным в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Такой комплексный подход к терапии ВЗОМТ снижает риск хронизации воспалительного процесса, уменьшает количество осложнений и рецидивов данной группы заболевания, что способствует повышению уровня репродуктивного здоровья у женщин детородного возраста.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования показывают, что продолжает расти количество случаев хронического течения воспалительного процесса с рецидивами заболевания. Количество обращений к гинекологу по поводу обострения хронического воспалительного процесса достигало 58,6%, пациентки с впервые установленным диагнозом ВЗОМТ составили 41,4%.

В группе с хроническим рецидивирующим течением ВЗОМТ выявлена повышенная частота встречаемости сочетанной патологии с одновременными проявлениями эндометрита и сальпингоофорита ( $p = 0,02$ ) (ОШ = 3,5; 95%ДИ = 1,2;10,8 между группами с первичным ВЗОМТ и рецидивирующим течением воспалительного процесса).

В группе с впервые выявленным ВЗОМТ преобладали женщины в возрасте от 20 до 25 лет ( $p < 0,001$ ). Средний возраст ретроспективной группы исследования составил  $34,5 \pm 6,54$  года, в группе с впервые выявленным ВЗОМТ –  $32,7 \pm 6,33$  года, в группе с хроническим течением ВЗОМТ –  $35,5 \pm 6,43$  лет ( $p = 0,001$ ,  $d = 0,44$ ).

Среди пациенток, обратившихся за медицинской помощью по поводу ВЗОМТ, преобладали (63,2%) рабочие, пятая часть пациенток (21,4%) была домохозяйками, чаще среди больных с хроническим течением воспалительного процесса ( $p = 0,002$  ОШ = 2,4 95% ДИ=2,4;4,1).

Преобладание среди пациенток с ВЗОМТ рабочих (ОШ = 2,09; 95% ДИ = 1,21/3,6 между сравниваемыми группами) и ведущих домашнее хозяйство женщин может быть следствием их низкой приверженности к своевременной диагностике и полноценности лечения. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что почти каждая десятая из обратившихся за медицинской помощью (11,3%) с впервые выявленным ВЗОМТ была учащейся.

Анализ данных по применяемым видам контрацепции показал, что частота применения различных средств была сопоставимой в обеих исследуемых группах

( $p=0,47$ ), однако в группе с хроническим течением воспалительного процесса было значимо больше пациенток, не применяющих ни один из видов контрацепции ( $p=0,039$ ; ОШ = 1,7; 95% ДИ = 1,1/3,1). Отсутствие барьерного метода контрацепции повышает риск распространения инфекций, передаваемых половым путём, а увеличение шансов наступления нежелательной беременности влечёт за собой повышение количества медикаментозных аборт и внутриматочных вмешательств, способствующих инфекционному воспалительному процессу (ОШ = 3,3; 95% ДИ = 1,65;6,6 между группами).

Более трети женщин (36,7%) с воспалительными заболеваниями органов малого таза не имели родов в анамнезе. Одни роды в анамнезе имели 35,4% пациенток, наличие двух и более родов в анамнезе чаще отмечалось в группе с впервые выявленным ВЗОМТ, в то время как частота встречаемости единственных родов была значимо выше в группе с хроническим течением воспалительного процесса ( $p<0,001$ ; ОШ=3,1 95% ДИ 1,7;5,7).

В обследуемой группе пациенток искусственное прерывание беременности в анамнезе имелось у 60,3%, при этом искусственное прерывание первой беременности достигало 13,2% и чаще в группе с хроническим течением воспалительного процесса в сравнении с группой первично выявленного ВЗОМТ ( $p=0,002$ ; ОШ = 4,31; 95% ДИ = 1,59;11,67).

Также в группе с хроническим течением была выявлена большая частота самопроизвольного выкидыша по сравнению с острым эпизодом ВЗОМТ, впервые возникшим, против 3,1% соответственно ( $p=0,026$ ; ОШ =4,1 95% ДИ=1,2;4,6).

У женщин с хроническим течением воспалительного процесса существенно чаще наблюдались нарушения менструального цикла ( $p<0,001$ ; ОШ = 3,52; 95% ДИ = 1,15;10,74 между сравниваемыми группами).

Полученные данные свидетельствуют, что хроническое рецидивирующее течение воспалительного процесса оказывает крайне негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин детородного возраста.

В ходе проведённого исследования было выявлено, что в группе с впервые выявленным ВЗОМТ наиболее часто регистрировались жалобы на болезненность при пальпации нижних отделов живота (ОШ = 2,5; 95% ДИ = 1,1;6,0) и болезненность тракций шейки матки (ОШ = 1,7; 95% ДИ = 1,1;3,0). При этом в группе с хроническим течением воспалительного процесса симптоматика была менее выражена. Этот факт соответствует данным многих авторов о стёртой клинической картине при наличии хронического воспалительного процесса.

Проведённое ультразвуковое исследование также выявило большую выраженность структурных изменений в группе с хроническим воспалительным процессом. Значимо чаще встречаются повышение эхогенности яичников ( $p=0,02$ ; ОШ = 2,1; 95% ДИ = 1,13;3,8), УЗ-признаки гидросальпинкса: расширенная труба с ан- и гипоехогенным содержимым ( $p=0,036$ ; ОШ = 4,0; 95% ДИ = 1,1;14,5) и наличие свободной жидкости в позади-маточном пространстве ( $p=0,032$ ; ОШ = 2,3; 95%ДИ = 1,1/4,9).

Экспериментальная часть работы, в ходе которой проводилось иммуногистохимическое исследование тканей яичников и эндометрия лабораторных животных, выявила изменения в экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу. Площадь прогестерон-позитивных участков эндометрия была значительно ниже в группах с моделированием воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,019$  между основной А группой и контрольной группой;  $p = 0,003$  между основной Б и контрольной группой и  $p = 0,004$  между группой сравнения и интактными животными). При этом максимальное снижение площади иммунопозитивных участков наблюдалось в основной Б группе, однако статистической разницы между данной группой и группой сравнения выявлено не было ( $p = 0,164$ ).

Максимальное снижение площади эстрадиол-позитивных участков в эндометрии также наблюдалось в основной Б группе при почти идентичных значениях в трёх других группах. Однако статистической значимости данного снижения выявлено не было ( $p = 0,263$  между основной Б группой и контрольной группой,  $p = 0,223$  между основной Б группой и группой сравнения).

Таким образом, в ходе эксперимента было доказано, что при развитии воспалительного процесса в тканях эндометрия нарушается его рецептивность, степень нарушений коррелирует с уровнем магния в плазме и эритроцитах крови. Достаточный исходный уровень магния или дополнительная дотация препаратов магния при его дефиците снижают степень повреждения тканей, способствуя сохранению рецепторного аппарата.

Исследование тканей яичников лабораторных животных также выявило существенное снижение площади прогестерон-позитивных участков в основной А ( $p = 0,024$ ) и основной Б группе ( $p = 0,032$ ) по сравнению с контрольной группой. Между группой сравнения и интактными животными, а также между основными группами и группой сравнения значимой статистической разницы выявлено не было ( $p > 0,1$ ). Снижение площади эстрадиол-позитивных участках в яичниках наиболее явно наблюдалось в основной Б группе ( $p = 0,005$ ) и группе сравнения ( $p = 0,028$ ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение площади эстрадиол-позитивных участков в основной Б группе по сравнению с группой сравнения ( $p = 0,039$ ).

Полученные данные указывают на существенный риск нарушения рецептивности тканей яичников после перенесённого воспалительного процесса. Низкое исходное содержание магния в крови и отсутствие дополнительной дотации данного микроэлемента лишь усиливают степень поражения тканей.

Выявленные изменения в ходе дальнейших клинических исследований подтверждают полученные данные ретроспективного анализа. Чуть менее половины пациенток с выявленным воспалительным процессом гениталий (48%) была в возрасте от 20 до 31 года, т.е. в активном репродуктивном периоде.

Как видно из полученных данных, лидирующей нозологической формой ВЗОМТ является сальпингоофорит. Анализ гинекологического анамнеза показал, что только 20,2% пациенток ранее не имели гинекологической патологии. При этом в контрольной группе таких пациенток было значимо больше ( $p=0,015$  ОШ = 4,1; 95% ДИ = 1,6;10,7).

Среди всех обследуемых женщин 59,6% имели постоянного полового партнёра. При этом у пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ данный показатель составил 54,7%, а в контрольной группе – 74,4%, что имело значимые статистические отличия ( $p=0,045$  ОШ = 2,68; 95% ДИ = 1,1;5,6).

Показатели обеих групп по применяемым методам контрацепции оказались статистически сопоставимы за исключением частоты применения барьерного метода контрацепции, которая была значительно выше в контрольной группе ( $p=0,029$  ОШ = 2,9; 95% ДИ = 1,2;7,3).

В ходе изучения менструальной функции выявлено, что её нарушение у пациенток с ВЗОМТ имело место в 54,7%, а в контрольной группе – у 30,8%, что имеет значительное статистическое отличие ( $p=0,018$  ОШ = 2,7; 95% ДИ = 1,2;6,1). Наиболее частой предъявляемой жалобой у пациенток проспективной группы были боли внизу живота и субфебрильная температура тела (93,3% и 69,3% соответственно). Жалобы на наличие патологических выделений предъявляло лишь 52% пациенток. Болезненность при пальпации органов малого таза отмечало существенное количество женщин (82,7%), тогда как болезненность при тракции шейки матки была выявлена лишь у половины пациенток с ВЗОМТ (50,7%).

Подсчёт лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с установленным диагнозом ВЗОМТ показал, что среднее его значение составило  $2,47 \pm 1,03$ , что соответствует незначительному и умеренному воспалительному процессу. Данный показатель в основной группе равнялся  $2,35 \pm 1,06$ , в группе сравнения –  $2,61 \pm 1,0$  ( $p=0,27$ ). Данные показатели существенно отличались от данных в контрольной группе ( $0,46 \pm 0,18$ ,  $p < 0,001$ ).

Изучение уровня магния в плазме крови показало, что в группе с установленным диагнозом ВЗОМТ оно оказалось значительно ниже ( $p < 0,001$ ,  $d=0,75$ ), по сравнению с клинически здоровыми женщинами. Низкий уровень магния выявлен у 26,7% пациенток с ВЗОМТ. В контрольной группе значительное снижение данного микроэлемента был выявлен у 7,7% пациенток, что также было значимо меньше ( $p=0,02$ ; ОШ = 4,36; 95% ДИ = 1,21;15,76).

Проведённое сравнение эффективности различных схем лечения также дало значимые статистические отличия. Жалобы на повышенную температуру тела сохранялись в основной группе от 2 до 5 дней с момента начала лечения и в среднем продолжались  $2,15 \pm 1,68$  дней. Аналогичный показатель в группе сравнения был в пределах от 2 до 6 дней. Среднее его значение составило  $4,12 \pm 1,02$  дня, что было значимо выше основной группы ( $p < 0,001$ ,  $d = 1,39$ ).

Изучение динамики показателей общего анализа крови на момент обращения и после проведённого лечения показало снижение общего уровня лейкоцитов в основной группе с  $11,5 \pm 1,48 * 10^9 / \text{л}$  до  $6,16 \pm 0,84 * 10^9 / \text{л}$  ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения с  $11,98 \pm 1,91 * 10^9 / \text{л}$  до  $9,49 \pm 1,2 * 10^9 / \text{л}$  ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось также снижение числа палочкоядерных нейтрофилов: с 6,5% [2,0;8,5] до 4,0% [2,0;6,0] в группе сравнения и с 7,0% [2,5;9,0] до 3,0% [2,5;4,0] в основной группе. Несмотря на то, что данный показатель обеих групп так и не достиг уровня контрольной группы ( $p = 0,022$ ), в основной группе он был значимо ниже ( $p = 0,034$ ).

Повторный анализ на уровень магния в плазме крови, выполненный после проведённого лечения, показал прирост уровня данного микроэлемента в основной группе с  $0,77 \pm 0,07$  ммоль/л до  $0,81 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и его снижение в группе сравнения, не получающей дополнительно препараты магния – с  $0,81 \pm 0,06$  ммоль/л до  $0,75 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). При этом показатели группы сравнения были значимо ниже таковых в основной группе ( $p < 0,001$ ,  $d = 0,92$ ).

В течение года последующего наблюдения рецидив ВЗОМТ в основной группе произошёл в 14,6% случаев, в группе сравнения – в 38,2%. При этом оба показателя имели статистически значимое отличие ( $p = 0,03$ ; ОШ = 3,61; 95% ДИ = 1,19;10,34). Кроме того, на последующие нарушения менструального цикла жаловалась почти половина пациенток группы сравнения (47,1%), в то время как в основной группе данный показатель достигал 12,2%, что было существенно ниже ( $p = 0,001$ ; ОШ = 6,4; 95% ДИ = 2,02/20,27). В контрольной группе нарушения менструального цикла были зарегистрированы в 15,4% случаев за год:  $p = 0,004$ ;

ОШ = 4,89; 95% ДИ = 1,63;14,67 между группой сравнения и контрольной группой.

Для выявления данных с наиболее значимыми отличиями в исследуемых группах был проведен дискриминантный анализ, который также выявил различия по ряду переменных. На фоне дополнительной дотации магния существенно снизилась длительность повышения температуры тела и болевого синдрома, отмечалось более быстрое восстановление лабораторных показателей воспаления (лейкоцитоз крови и палочкоядерный сдвиг лейкоцитов). Кроме того, рецидив воспалительных заболеваний гениталий в течение года у пациенток основной группы отмечался значимо реже.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение уровня магния в крови с последующей его коррекцией при выявленном дефиците является клинически значимым и целесообразным в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Такой комплексный подход к терапии ВЗОМТ снижает риск хронизации воспалительного процесса, уменьшает количество осложнений и рецидивов данной группы заболевания, что способствует повышению уровня репродуктивного здоровья у женщин детородного возраста и способствует улучшению демографических показателей в целом.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Среди клинически здоровых женщин по данным специализированного опросника к группе умеренного дефицита магния относятся 35,9%, к дефициту магния – 5,1%. При развитии воспалительного процесса органов малого таза регистрировалось достоверно больше женщин с умеренным дефицитом магния – 56% и в два раза (10,7%) чаще с дефицитом магния (ОШ = 2,27; 95%ДИ = 1,12;5,04).
2. Показатель уровня магния в крови у клинически здоровых женщин составил  $0,84 \pm 0,07$  ммоль/л, у пациенток с верифицированным диагнозом ВЗОМТ -  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ,  $d = 0,75$ ). Дефицит магния выявлен у 26,7% пациенток с ВЗОМТ и у 7,7% клинически здоровых женщин ( $p = 0,02$ ; ОШ = 4,36; 95%ДИ = 1,21;15,76).
3. Дефицит магния способствует хроническому течению ВЗОМТ с преобладанием сочетанной патологии матки и придатков ( $p = 0,02$ ; ОШ = 3,5; 95%ДИ = 1,2;10,8 между группами с первичным ВЗОМТ и обострением хронического воспалительного процесса) и нарушением менструального цикла ( $p < 0,001$ ; ОШ = 3,52; 95%ДИ = 1,15;10,74 между сравниваемыми группами).
4. При экспериментальном моделировании воспалительного процесса внутренних половых органов при помощи иммуногистохимического исследования доказано

значимое снижение площади прогестерон-позитивных и эстрадиол-позитивных участков в тканях яичников и эндометрии на фоне дефицита магния ( $p = 0,024$ ).

5. При хроническом воспалительном процессе в эндометрии обнаружена умеренная корреляционная связь между уровнем CD138 и концентрацией магния в крови ( $\rho = -0,34$ ;  $p = 0,03$ ).
6. Включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий при остром или обострении хронического течения ВЗОМТ позволило снизить у пациенток в течение года частоту нарушений менструального цикла на 34,9% ( $p = 0,001$ ; ОШ = 6,4; 95%ДИ = 2,02/20,27); рецидивов заболевания на 23,6% ( $p = 0,001$ ).

Полученные выводы позволяют дать **практические рекомендации**:

1. Всем пациенткам при верификации диагноза ВЗОМТ рекомендуется использовать специализированный опросник для установления дефицита магния, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014) (рисунок 47). При количестве баллов более 8 показано проведение анализа на содержание уровня магния в плазме крови. При получении значения уровня магния в плазме крови менее  $0,79 \pm 0,065$  ммоль/л следует расценивать как низкое содержание магния.
2. При выявлении низкого содержания магния в крови у пациентки с острым воспалительным процессом гениталий или с обострением хронического ВЗОМТ в комплекс лечебных мероприятий рекомендуется дополнительно включать препараты магния.
3. При выборе препарата следует отдавать предпочтения таблетированным формам с высокой биодоступностью. Препаратом первой линии рекомендован оротат магния, который назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение первых 7 дней, затем по 1 таблетке 2–3 раза в день ежедневно. Продолжительность курса лечения — 4 недели.
4. Включение препаратов магния в комплексное лечение ВЗОМТ обеспечивает более благоприятное клиническое течение заболевания, что проявляется в быстром купировании болевого синдрома, снижении длительности

субфебрилитета, более быстрой нормализации лабораторных показателей крови.

5. Включение препаратов магния в комплексное лечение ВЗОМТ способствует сохранению рецепторного аппарата эндометрия и яичников, что клинически подтверждается снижением числа рецидивов и уменьшением случаев нарушения менструального цикла у пациенток после перенесенного ВЗОМТ в течение года.

Опросник для установления дефицита магния (адаптирован из теста, разработанного РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО)		
Ответьте на вопросы для выявления признаков и факторов риска дефицита магния		
Вопросы	Варианты ответов	Баллы
Питание всухомытку или фастфуд (быстрое питание)	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Чрезмерное употребление кофе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Повышенная психическая нагрузка	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Физическое переутомление	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Беременность	Да	1
	Нет	0
Период реабилитации после тяжелых заболеваний, травм	Да	1
	Нет	0
Головокружение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Раздражительность	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодическое ощущение тревоги	Да	1
	Нет	0
Сниженный фон настроения	Да	1
	Нет	0
Сниженное либидо	Да	1
	Нет	0
Ощущение «разбитости» после сна	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Судороги в ногах	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Тик в области глаз	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Онемение конечностей	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Периодические сердцебиения, перебои в сердечном ритме	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0

Головные боли	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение нехватки воздуха	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение комка в горле	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Частое посещение сауны, парной	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Чрезмерное употребление алкоголя	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Курение	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Недостаток свежих овощей и фруктов в рационе	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Низкая инсоляция (зимний период года, работа в темных помещениях)	Да	1
	Нет	0
Переохлаждение	Да	1
	Нет	0
Повышенная потливость	Да	1
	Нет	0
Приём лекарственных препаратов (некалийсберегающих мочегонных, антибиотиков, контрацептивов, гормонов)	Да	1
	Нет	0
Послеоперационный период	Да	1
	Нет	0
Плаксивость	Да	1
	Нет	0
Быстрая утомляемость	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Бессоница	Регулярно	2
	Эпизодически	1
	Никогда	0
Ощущение холодных рук и ног	Да	1
	Нет	0

Результаты теста:	
• 38-54 балла - выраженный дефицит магния;	
• 28-37 - дефицит магния;	
• 18-27 - умеренный дефицит магния;	
• 8-17 - группа риска по дефициту магния;	
• 0-7 - нет дефицита магния.	

Рисунок 47 – Специализированный опросник для установления дефицита магния (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АСАТ – антиспермальные антитела

АТФ – аденозинтрифосфат

ВЗОМТ – воспалительные  
заболевания органов малого таза

ВМК – внутриматочный  
контрацептив

ВОЗ – Всемирная организация  
здравоохранения

ИППП – инфекции, передаваемые  
половым путем

ИГХ – иммуногистохимическое  
исследование

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КОК – комбинированный оральный  
контрацептив

КТ – компьютерная томография

ЛИИ – лейкоцитарный индекс  
интоксикации

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФМК – растворимый фибрин-  
мономерный комплекс

СОЭ – скорость оседания  
эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ЭКО – экстракорпоральное  
оплодотворение

GFAP – глиофибрилярный кислый  
протеин

NSE – нейронспецифическая енолаза

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание переработанное и дополненное / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих // М.: ГЭОТАР Медиа. – 2019. – 1200 с.
2. Алексеева Т.А. Некоторые особенности ведения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки по материалам Областной клинической больницы г. Караганды / Т.А. Алексеева, Д.В. Зубков // Клиническая медицина. – 2015. – №1. – С. 59-62.
3. Артемова О.И. Реабилитационные аспекты репродуктивного потенциала у женщин, перенесших воспалительные заболевания органов малого таза / О.И. Артемова, О.П. Виноградова, А.Ф. Штах // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №1 (45). – С.34-40.
4. Артымук Н.В. Магний и проблемы репродуктивного здоровья / Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, В.О. Червов // Гинекология. – 2016. – Т.18, №4. – С.63-67.
5. Афанасьева Г.А. Особенности коагуляционного потенциала крови в условиях развития системного воспалительного ответа при гнойных tuboовариальных образованиях / Г.А. Афанасьева, А.Н. Симонова // Вестник РАМН Актуальные вопросы патофизиологии. – 2014. – №11-12. – С.5-10.
6. Ахадова Г.И. Генеративная функция женщин репродуктивного возраста с урогенитальным хламидиозом (обзор литературы) // Наука и инновация. – 2021. – №4. – С.216-222.
7. Базарова З.Н. Некоторые иммунологические аспекты течения ВЗОМТ у женщин / З.Н. Базарова, Н.А. Бурова // Инновационные технологии в науке и образовании. – 2016. – №1(5). – С.61-63.
8. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры, особенности диагностики и терапии / А.М. Савичева, Н.И. Тапильская, Е.В. Шипицины, Н.А. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2017. – №5. – С.24-31.

9. Балакшина Н.Г. Дифференциальная диагностика гнойных tuboовариальных воспалительных образований и рака яичника / Н.Г. Балакшина, Л.И. Кох // Research'n Practical Medicine Journal. – 2017. – С.26.
10. Бебнева Т.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамирова // Гинекология. – 2019. – Т.21, №5. – С.39-44.
11. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, И.Ю. Торшин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13, №5. – С.11-21.
12. Бессуднова И.Ю. Варианты лечения хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности / И.Ю. Бессуднова, Е.С. Кожевникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №65. – С.60-62.
13. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне различных вариантов лечения / Н.А. Бурова, С.В. Сердюков, К.А. Садовская [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т.6, №1. – С.27-31.
14. Бирючкова О.А. Дифференциальная диагностика степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза современными методами диагностики / О.А. Бирючкова, Н.А. Стукалова // В сборнике: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. Сборник статей по материалам LV международной научно-практической конференции. Москва. – 2021. – С.7-11.
15. Бирючкова О.А. Лабораторные показатели в диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – №3 (8). – С.9-12.
16. Бирючкова О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / Бирючкова О.А., Виноградова О.П., Штах А.Ф. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – №1(41). – С.57-65.

17. Блесманович А.Е. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины / А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина, Ю.А. Петров // Главный врач. – 2019. – №2(66). – С.46-51.
18. Блинов Д.В. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование / Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2014. – №2. – С.23-32.
19. Виноградова О.П. Воспалительные заболевания органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.01 / Виноградова Ольга Павловна. – Волгоград. – 2014. – 45 с.
20. Воропаева Е.Е. Клинико-морфологические аспекты оптимизации лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с хроническими воспалительными заболеваниями матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск. – 2015. – 14 с.
21. Воспалительные болезни женских тазовых органов, клинические рекомендации. – 2021. – С46.
22. Воспалительные заболевания органов малого таза / М.А. Паламаренко, Е.С. Соколова, Е.С. Корякин, А.А. Новиков // Аллея науки. – 2021. – Т.1, №5(56). – С.116-119.
23. Воспалительные заболевания органов малого таза и их терапия в амбулаторных условиях / В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, И.Ю. Стаценко [и др.] // Врач. – 2022. – Т.33, №8. – С.19-22.
24. Воспалительные заболевания органов малого таза: основные принципы терапии / В.Л. Тютюнник, А.А. Вересова, Е.А. Сироткина, Н.Е. Кан // Медицинский совет. – 2018. – №12. – С. 160-163.
25. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы) / Н.А. Буралкина, А.С. Каткова, Е.Э. Арутюнова и др. // Гинекология. – 2018. – Т.20, №3. – С.12-15
26. Вяткина И.С. Недостаточность магния при использовании комбинированных оральных контрацептивов: частота, факторы риска, методы профилактики и

- коррекции: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук // Науч. центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. – Иркутск. – 2014.
27. Гаджиева Ф.Р. Роль вагинального микробиома и его нарушений в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пуэрперия // Биомедицина (Баку). – 2018. – №4. – С.3-6.
28. Гайсина Ю.И. Анализ причины возникновения синдрома хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста в гинекологии / Ю.И. Гайсина, Р.Р. Назмутдинова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – №S1. – С.1017-1021.
29. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Геотар-Медиа. – 2017. – 1007с.
30. Глухов Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №1. – С.32-37.
31. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза: обзор европейского руководства международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) // Доктор.Ру. – 2014. – №S1. – С. 29-32.
32. Грачева О.Н. Особенности прегравидарной подготовки женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. – №5-6. – С.33-35.
33. Громова О.А. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных / О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.В. Гоголева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №23. – С.60-73.
34. Громова О.А. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т.22, №2. – С.115-123.

35. Громова О.А. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетрашвили // Гинекология. – 2018. – Т.20, №6. – С.60-66.
36. Громова О.А. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство (2-е изд., перераб. и доп.) / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Москва. – 2022.
37. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания / В.Н. Серов, А.Д. Макария, В.Е. Балан // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т.8, №2. – С.6-10.
38. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии / Е.А. Тарасов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Е.А. Сандакова // Терапевтический Архив. – 2015. – №9. – С.114-122.
39. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни / Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Е.А. Сандакова, Т.И. Ушакова // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2015. – №2. – С.16-24.
40. Джамалудинова А.Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А.Ф. Джамалудинова, М.М. Гонян // Молодой ученый. – 2017. – №14(2). – С.10-13.
41. Джобава Э.М. Прегравидарная подготовка как скрининг и рутинная практика. Международный опыт и клинические рекомендации // Акушерство и гинекология. – 2016. – №11. – С.16-21.
42. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Кардиология. – 2014. – №10. – С.63-71.
43. Дижевская Е.В. Мультидисциплинарный подход к коррекции магни-дефицитных состояний // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №9(3). – С.68-85.
44. Дикке Г.Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей Мертвого моря // Акушерство и гинекология. – 2015. – №12. – С.31-38.
45. Дикке Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраргументы и доказательства // Медицинский совет. – 2016. – №19. – С.96-102.

46. Динамика сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на ранних сроках консервативного лечения / Н.А. Бурова, П.А. Солтыс, Н.А. Жаркин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т.9, №34. – С. 612-616.
47. Доброхотова Ю.Э. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – №4(2). – С.149-154.
48. Доброхотова Ю.Э. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы / Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, А.С. Дворников // Гинекология. – 2016. – №3. – С.4-8.
49. Довлетханова Э.Р. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, А.Н. Мгерян // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С.40-44.
50. Духин А.О. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: Контраверсии сегодняшнего дня / А.О. Духин, В.А. Любешкина, Е.В. Тараскина // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2015. – №5. – С.201-209.
51. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена / Под ред. А. Конолли, А. Бриттон. Пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской // М.: МЕДпресс-информ. – 2018.
52. Зиганшин А.М. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / А.М. Зиганшин, В.А. Мудров // Гинекология. – 2019. – Т.21, №3. – С.30-34.
53. Ибрагимова С.Р. Профилактика и лечение спаечной болезни малого таза при трубно-перитонеальном бесплодии // Экономика и социум. – 2020. – №4 (71). – С.339-345.
54. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014.
55. Ишутина Т.М. Возможности высокопольной МРТ и ее место в алгоритме раннего распознавания эктопической беременности / Т.М. Ишутина, Н.Г. Павлова, В.М. Черемисин // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №4. – С.66-70.

56. Казаковцева С.Б. Оценка эффективности консервативных, пункционных и оперативных методов лечения тубоовариальных образований малого таза: автореф. дис. // Москва. – 2015.
57. Калинин О.Б. Оптимизация терапии трубно-перитонеального бесплодия, обусловленного хроническим сальпингитом // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т.23, №9. – С.52-58.
58. Каримов З.Д. Тубоовариальные гнойные образования: современные аспекты диагностики и лечения / З.Д. Каримов, А.Р. Жумадилова // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2014. – №1. – С.24-29.
59. Качественный состав влагалищной микробиоты у пациенток с ВЗОМТ / Л.Ш. Цечоева, Н.Н. Рухляда, Е.И. Бирюкова, К.Ю. Крылов // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – №S2. – С.92-93.
60. Керимов А.А. Вопросы диагностики и значения уровня магния в организме человека / А.А. Керимов, Н.Р. Алиева // Биомедицина. – 2016. – №4. – С.8-12.
61. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Э.К. Айламазян, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.67, №6. – С.17-25.
62. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович, Т.А. Демура [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2017. – №4(4). – С.208-213.
63. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в лечении хронического эндометрита / Л.В. Боровкова, Т.В. Сумина, Т.М. Мотовилова, В.П. Замыслова // Медицинский альманах. – 2015. – №4 (39). – С. 103-105.
64. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А.Д. Макацария, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №8(2). – С.69-78.

65. Клинический протокол. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Е.В. Уткин, Н.В. Артымук, В.И. Черняева [и др.] // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – №3(32). – С.144-150.
66. Комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, обусловленных рецидивирующей микст-инфекцией, у женщин / Е.Н. Борис, Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк, В.В. Суменко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т.8, №1. – С.29-43.
67. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.И. Баранов, И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис, А.А. Суханов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №4. – С.65-71.
68. Комплексный подход к лечению гнойных воспалительных заболеваний органов малого таза с применением иммуномодулирующей терапии / И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко [и др.] // Гинекология. – 2016. – Т.18, №6. – С.14-19.
69. Кохно Н.И. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Н.И. Кохно, О.В. Горшкова, Л.Ю. Молодцова // Акушерство и гинекология. – 2022. – №12. – С.159-164.
70. Кузнецов Р.Э. Воспалительные заболевания органов малого таза: состояние проблемы / Р.Э. Кузнецов, Д.В. Скрипченко // Consilium Medicum. – 2019. – Т.21, №6. – С.63-67.
71. Кузнецова И.В. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / И.В. Кузнецова, Т.Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – Т.18, №5. – С.4-9.
72. Кузнецова И.В. Подготовка к беременности женщин со сниженной фертильностью // Акушерство и гинекология. – 2014. – №12. – С.15-21.
73. Кузнецова О.В. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности / О.В. Кузнецова, Е.В. Зарубеева // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.2, №4. – С.286-291.

74. Кузьменко А.В. Эффективность применения макролидов в лечении больных урогенитальными инфекциями / А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко, Т.А. Гяургиев // РМЖ. – 2019. – Т.27, №10. – С.46-49.
75. Кузьмин В.Н. Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин // Лечащий Врач. – 2022. – №11(25). – С.76-81.
76. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, обусловленных микст-инфекцией / О.В. Ромащенко, С.В. Возиянова, А.В. Руденко, Л.Ф. Яковенко // Здоровье женщины. – 2016. – №6(112). – С.134.
77. Лисицына О.И. Антибиотикорезистентность – проблема современности поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ / О.И. Лисицына, Хилькевич Е.Г. // Медицинский совет. – 2018. – №13. – С.136-140.
78. Лисицына О.И. Применение препаратов магния во время беременности / О.И. Лисицына, Е.Г. Хилькевич // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С.50-53.
79. Макацария А.Д. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию / А.Д. Макацария, Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С.87-96.
80. Макулова М.В. Влияние гипомагниемии на субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови матери при беременности, осложненной гестозом / М.В. Макулова, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Акушерство и гинекология. – 2016. – №3. – С.32-36.
81. Макухина Т.Б. Внематочная беременность: анализ изменений структуры факторов риска, диагностических и лечебных алгоритмов как инструмент снижения репродуктивных потерь / Т.Б. Макухина, В.В. Макухина // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – Т.7, №2. – С.51-58.
82. Маркин Л.Б. Содержание магния у беременных при идиопатической истмико-цервикальной недостаточности / Л.Б. Маркин, У.Е. Прокип // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – №5(35). – С.36-39.
83. Масыгутова Л.Ф. Психологический взгляд на причины идиопатического бесплодия // Вестник науки и образования. – 2018. – Ч.1. – С.113-117.

84. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.А. Суханов, Л.Ю. Карахалис, И.И. Кукарская, И.И. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2018. – №12. – С.125-131.
85. Мотовилова Т.М. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения. Новые подходы к терапии / Т.М. Мотовилова, Г.О. Гречканев, Л.В. Боровкова // Нижний Новгород. – 2015.
86. Мурашко А.В. Современные подходы к терапии ВЗОМТ / А.В. Мурашко, А.А. Мурашко // Медицинский совет. – 2014. – №9. – С.103-105.
87. Назаренко Е.Г. Магний и женская репродуктивная система // Медицинский совет. – 2019. – №7. – С.119-125.
88. Негормональные методы лечения патологического климактерия / В.Н. Серов, У.В. Зимовина, Д.В. Блинов, Е.А. Сандакова // Акушерство и гинекология. – 2014. – №11. – С.96-101.
89. Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях (эклампсия, hellp-синдром). Федеральные клинические рекомендации // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т.2, №2. – С.48-56.
90. Неспецифические хронические воспалительные заболевания органов малого таза и перинатальные проблемы / А.В. Хардигов, М.Г. Газазян, О.Ю. Иванова, И.С. Лунева // Женское здоровье и репродукция. – 2019. – №4(35).
91. Нурадилова Д.М. Возможности коррекции показателей иммунологической реактивности у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Вестник КазНМУ. – 2017. – №4. – С.456-459.
92. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2015. – №4. – С.21-24.
93. Нургалиева Е.В. ВЗОМТ: вопросы диагностики // Научные исследования и разработки молодых ученых. – 2015. – №3. – С.54-57.

94. Нургалиева Е.В. Микробиота женских половых органов при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий / Е.В. Нургалиева, А.О. Духин, А.Е. Гущин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – №2. – С.197-201.
95. О диагностике дефицита магния. Часть 1 / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – №2(16). – С.5-10.
96. Обеспеченность микронутриентами женщин в РФ: влияние на течение беременности, перинатальные исходы и демографические показатели / И.И. Баранов, М.Э. Дмитриев, Л.Д. Попович [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т.9, №4(34). – С.44-51.
97. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных / О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, И.С. Сардарян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13, №2. – С.5-15.
98. Озолия Л.А. Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции / Л.А. Озолия, Н.Р. Овсепян // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С.110-117.
99. Олина А.А. Анализ демографических процессов в Пермском крае / А.А. Олина, Г.К. Садыкова, Т.А. Метелева // Пермский медицинский журнал. – 2018. – №35(3). – С.67-73.
100. Опыт комбинированного лечения хронического эндометрита с использованием озono- и бактериофаготерапии / Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, И.В. Пономарева // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2016. – №3. – С.144-148.
101. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / В.А. Крутова, Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, Н.С. Просолупова // Врач. – 2022. – Т.33, №8. – С.62-66.
102. Орлова С.В. Влияние микронутриентов на фетальное программирование / С.В. Орлова, Е.А. Никитина // Медицинский алфавит. – 2021. – №26. – С.14-20.
103. Особенности иммунного статуса женщин репродуктивного возраста с генитальными инфекционно-воспалительными процессами / Н.В. Колесникова,

- Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т.24, №6. – С.65-70.
104. Особенности коррекции иммунного статуса в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы / А.З. Хашукоева, И.Ю. Ильина, З.А. Агаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №10. – С.188-193.
105. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.Н. Сулима, А.А. Давыдова, А.Н. Рыбалка [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т.20, №1. – С.62-66.
106. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, А.А. Давыдова [и др.] // Juvenis Scientia. – 2016. – №3. – С.29-31.
107. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98, №1. – С.27-34.
108. Пестрикова Т.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Гинекология. – 2018. – Т.20, №6. – С.35-41.
109. Пестрикова Т.Ю. Персонафицированный подход к тактике ведения пациенток с хроническими формами ВЗОМТ на этапе прегравидарной подготовки // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С.36-40.
110. Пестрикова Т.Ю. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №4. – С.23-28.
111. Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, Е.А. Калинина // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – №4. – С. 71-75.

112. Преимущества оротата магния для коррекции магни-дефицитных состояний у больных с различными формами нарушений ритма сердца / А.Л. Сыркин, Г.И. Салагаев, Е.А. Сыркина, А.В. Лысенко // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – №12(4). – С.308-313.
113. Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных / В.Н. Прилепская, С.В. Сехин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №4. – С.101-106.
114. Прилепская В.Н. Мифы и реалии воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. – 2015. – С.101.
115. Прилепская В.Н. Рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза: причины, следствия и последствия // Акушерство и гинекология. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №3. – С.52-54.
116. Прогнозирование нарушений репродуктивной функции женщин, перенесших послеродовый эндометрит / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, И.А. Гриценко [и др.] // Лечение и профилактика. – 2020. – Т.10, №4. –С.65-69.
117. Прогнозирование течения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / М.С. Селихова, С.В. Вдовин, О.В. Ильина, П.А. Солтыс // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – №1(65). – С.74-77.
118. Прокопец В.И. Женское бесплодие воспалительного генеза / В.И. Прокопец, Д.А. Стрижак // Молодой ученый. – 2016. – №22.1 (126.1). – С.31-34.
119. Путинцева О.Г. Воспалительные заболевания органов малого таза: учебное пособие / О.Г. Путинцева, Е.В. Веревкина // Благовещенск. – 2017. – 202 с.
120. Рациональная эмпирическая противомикробная терапия ВЗОМТ / Л.Ш. Цечоева, Н.Н. Рухляда, Е.И. Бирюкова, К.Ю. Крылов // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2021. – №S2. – С.93.
121. Резолюция национального совещания "мультидисциплинарный подход к коррекции магни-дефицитных состояний" // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С.132.

122. Результаты второй волны исследования профиля пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния / А.Д. Макацария, К. Дадак, В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №5. – С.124-131.
123. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК / Ю.А. Лызикова, О.В. Осипкина, А.А. Зятьков, Н.Н. Рубаник // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – С.24-30.
124. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями / В.Н. Серов, И.И. Баранов, Д.В. Блинов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №6. – С.91-97.
125. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – №6. – С.33-40.
126. Репродуктивные исходы у девочек-подростков с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, С.М. Шарков [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т.26, №2. – С.140-144.
127. Родионова М.С. Особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза у девушек-подростков // Вестник РГМУ. – 2015. – №2. – С.48-49.
128. Роль вирусной инфекции у женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии / Э.Г. Атанесян, Г.А. Пенжоян, М.Д. Андреева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – №2. – С.104-106.
129. Роль магния в жизни женщины / А.З. Хашукоева, С.А. Хлынова, З.З. Хашукоева, Л.А. Карелина // Лечащий врач. – 2015. – №03.
130. Роль рецепторов врожденного иммунитета (TLRs) в поддержании гомеостаза генитального тракта женщин, в развитии беременности и при внутриутробной инфекции / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, №3. – С.251-262.
131. Рыбалка А.Н. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Е.К. Яковчук // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. – 2016. – №4-5(49). – С.14-23.

132. Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами / О.А. Лиманова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С.20-27.
133. Серов В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов, Л.В. Дубницкая, В.Л. Тютюнник // РМЖ. – 2014. – №19(1). – С.46-50.
134. Симрок В.В. Программа профилактики спаечной болезни у женщин репродуктивного возраста, перенесших воспаление органов малого таза / В.В. Симрок, И.А. Попова, Д.В. Мельникова // Университетская клиника. – 2023. – №3(48). – С.34-39.
135. Синдром крампи во время беременности / О.В. Козлякова, С.И. Михалевич, Л.Ч. Недень [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т.7, №5. – С.1091-1098.
136. Скворцов В.В. Диагностика и фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2018. – Т.5, №4. – С.177-181.
137. Смирнова Т.А. Перспективы применения препаратов магния в акушерско-гинекологической практике // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – №3 (33). – С.121-125.
138. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / Ж.Д. Новахова, П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, А.А. Чурганова // Трудный пациент. – 2014. – Т.12, №12. – С.36-38.
139. Современные проблемы диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек подросткового возраста / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, С.А. Короткова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т.28, №1. – С.75-80.
140. Современный взгляд на необходимость коррекции дефицита магния при беременности / В.Е. Балан, А.С. Журавель, Е.В. Тихомирова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №20. – С.198-202.

141. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова // Здоровье женщины. – 2017. – №6(122). – С.57.
142. Современный подход к комбинированной терапии пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / В.В. Хасанова, И.И. Кукарская, Т.П. Шевлюкова, Е.Ю. Кукарская // Пермский медицинский журнал. – 2021. – №2. – С.45-55.
143. Соловьева А.М. Иммуноterapia в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта // ConsiliumMedicum. – 2017. – №19(6). – С.43-52.
144. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования / С.В. Орлова, В.М. Коденцова, Е.А. Никитина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – №26. – С.6-11.
145. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: европейские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. // М.: Пре100 Принт. – 2016.
146. Сурцова Е.А. Особенности ультразвуковой диагностика хронического воспаления матки / Е.А. Сурцова, А.В. Опруженков // В сборнике: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции. Ростов-на-Дону. – 2023. – С. 108-114.
147. Сыркашева А.Г. Роль микронутриентов в сохранении женского репродуктивного потенциала, сниженного на фоне инфекционных заболеваний / А.Г. Сыркашева, О.И. Лисицына // Медицинский совет. – 2022. – Т.16, №16. – С.101-107.
148. Тапильская Н.И. Хронический эндометрит - субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – №1. – С.104-109.
149. Тетелютина Ф.К. Торфяноиловые грязи в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / Ф.К. Тетелютина, О.В. Копьева // Медицинский альманах. – 2014. – №5(35). – С.94-97.

150. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование комплексного медикаментозного подхода при лечении воспалительных заболеваний половых органов малого таза женщин / А.Л. Тихомиров, Т.А. Сони́на, В.В. Казенашев // Женская клиника. – 2023. – №2. – С.31-36.
151. Тихомирова Г.И. Ответственность пациентов за свое будущее здоровье // Проблемы биологии и медицины. – 2020. – №1 (117). – С.493-494.
152. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинимоρφологического исследования: учебное пособие для врачей / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев // СПб. – 2016.
153. Уткин Е.В. Нерешённые и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ // StatusPraesens. – 2014. – №6(17). – С.33.
154. Федорова Т.А. Можно ли помочь пациенткам старшей возрастной группы с реализацией репродуктивной функции в программах ЭКО и ПЭ в рамках государственной поддержки? / Т.А. Федорова, Е.В. Стрельникова // Медицинский совет. – 2018. – №7. – С.116-124.
155. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномоделирующие стратегии / В.Д. Богданова, Б.Г. Андрюков, И.Н. Ляпун, М.П. Бынина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. – №1. – С.5-10.
156. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд. // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – 688 с.
157. Хамошина М.Б. Проблемы здорового влагалища: чем врач может помочь природе? / М.Б. Хамошина, В.Е. Радзинский, А.Е. Гуцин // Доктор.Ру. – 2014. – №96. – С.40.
158. Хлебцова Е.Б. Фармакоэпидемиология антибактериальных средств при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин / Е.Б. Хлебцова, Х.М. Батаев, З.Н. Идрисова // Вестник Медицинского института. – 2019. – №2(16). – С.7-11.
159. Хронический полипоидный и лимфофолликулярный эндометрит: гистероскопическая и гистологическая диагностика / В.Н. Эллиниди, А.А.

- Феоктистов, А.В. Лямина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, №6. – С.59-65.
160. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / З.М. Гатагажева, З.Х. Узденова, М.М. Гатагажева, Д.О. Сапралиева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2017. – №5.
161. Хрянин А.А. Микоплазменная инфекция в патологии человека и роль антибактериальных препаратов / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – №64 (7-8). – С.37-45.
162. Шурпьяк С.А. Соматические и акушерские аспекты дефицита магния (клиническая лекция) // Здоровье женщины. – 2016. – №8 (114). – С.10.
163. Юлдашева Р.Ж. ИППП как одна из причин бесплодия / Р.Ж. Юлдашева, Б.С. Мухажанова, Д.Д. Султанова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С.143-147.
164. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дис. д-ра мед. наук. // Волгоград. – 2015.
165. Юрасов И.В. Стратегия антимикробной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза при антибиотикорезистентности микробных возбудителей / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // Гинекология. – 2019. – Т.21, №1. – С.60-63.
166. Яковлева О.В. Подходы к реабилитации женщин с хроническим эндометритом после ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №4-3. – С.578-581.
167. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M.E. Perez-Munoz, M.C. Arrieta, A.E. Ramer-Tait, J. Walter // Microbiome. – 2017. – №5 (1). – P.48.
168. Baturin V.A. Estimation of blood antimicrobial peptide levels in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease before and after antibiotic therapy / V.A. Baturin, R.O. Boshyan // Medical News of North Caucasus. – 2021. – Vol.16, №2. – P.159-161.

169. Baturin V.A. The immune status of out-patient women of reproductive age with pelvic inflammatory disease / V.A. Baturin, R.O. Boshyan // *Medical News of North Caucasus*. – 2018. – Vol.13, №3. – P.493-496.
170. Brunham R.C. Pelvic Inflammatory Disease / R.C. Brunham, S.L. Gottlieb, J. Paavonen // *N Engl J Med*. – 2015. – №372(21). – P.2039–2048.
171. CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines // Atlanta, GA: Department of Health and Human Services. – 2015.
172. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel [et al.] // *Peer J*. – 2016. – №4. – e1602.
173. Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients / C.D.J. Den Heijer, C.J.P.A. Hoebe, J.H.M. Driessen [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2019. – №69(9). – P.1517-1525.
174. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. Bouet, H. Hachem, E. Monceau, G. Gariépy // *Fertil. Steril*. – 2016. – Vol.105, №1. – P.106–110.
175. Curry A. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention / A. Curry, T. Williams, M.L. Penny // *Am Fam Physician*. – 2019. – №100 (6). – P.357–364.
176. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // *Fertil. Steril*. – 2018. – №110(3). – P.344-350.
177. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_Guidelines-Europe](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe). – 2015. – Vol.5.
178. Franasiak J.M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies / J.M. Franasiak, R.T. Scott // *Fertility and Sterility*. – 2015. – №6 (104). – P.1364.
179. Hsu MI. Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study // *Int J Obstet Gynaecol*. – 2014. – №121(3). – P.337-342.

180. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis / K. Khan, A. Fujishita, M. Kitajima [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – №29(11). – P.2446-2456.
181. Magnesium in pregnancy / L.M. Dalton, D.M. Ní Fhloinn, G.T. Gaydadzhieva, O.M. Mazurkiewicz // *Nutr. Rev.* – 2016. – №74(9). – P.549-557.
182. Management of tuboovarian abscesses and complicated pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines / O. Graesslin, R. Verdon, E. Raimond [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2019. – №47(5). – P.431–441.
183. Mitchell C.M. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell, E. Nkwopara // *Am J ObstetGynecol.* – 2015. – №212 (5). – P.611.
184. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. The effect of multivitamin supplements on continuation rate and side effects of combined oral contraceptives // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2015. – №20 (5). – P.361-371.
185. Murine studies regarding the tissue intake of different magnesium compounds / C. Moisa, L.G. Vicas, M. Ganea [et al.] // *Farmacina.* – 2018. – №66(1). – P.176-180.
186. Payne M.S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome / M.S. Payne, S. Bayatibojakhi // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol.27, №5. – P.595.
187. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol.30, №2. – P.323-330.
188. Ross J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. Ross, S. Guaschino, M. Cusini // *Int J STD AIDS.* – 2018. – №29(2). – P.108–114.
189. Ross J.D.C. Pelvic inflammatory disease // *Bacterial infections.* Elsevier. – 2014. – №42. – P.6.
190. Salamova L.A. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? / L.A. Salamova, M.R. Baratova, N.H. Islamov // *Theoretical & Applied Science.* – 2020. – №11(91). – P.250-254.

191. Savaris R.F. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease (Review) / R.F. Savaris, D.G. Fuhrich, R.V. Duarte // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – №8. – CD010285.
192. Sexually transmitted diseases and infertility / D.G. Tsevat, H.C. Wiesenfeld, C. Parks, J.F. Peipert // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – №216 (1). – P.1-9.
193. Skerlev M. Gonorrhea: new challenges / M. Skerlev, I. Čulav-Košćak // *Clin Dermatol.* – 2014. – №32(2). – P.275-281.
194. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – №9(2). – e88354.
195. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2014. - №2(1). – P.10.
196. The severity of depressive symptoms vs serum Mg and Zn levels in postmenopausal women / M. Stanislavska, M. Szkup-Jablonska, A. Jurczak [et al.] // *Biol. Trace Elem.Res.* – 2014. – №157(1). – P.30-35.
197. *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* in women of reproductive age / B. Hunjak, I. Sabol, G. Vojnović [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – №289(2). – P.407-412.
198. Workowski K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 / K.A. Workowski, G.A. Bolan // *MMWR Recomm. Rep.* – 2015. – Vol.64 (RR-03). – P.1-137.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Дизайн исследования .....	36
Формула Кальф-Калифа .....	38
Рисунок 2. Специализированный опросник для установления дефицита магния (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014) .....	41
Таблица 1. Состав сбалансированной диеты, фирмы ICN Biomedicals Inc. (Auroga, Ohio, США) с 3,5% содержанием полиминеральной смеси AIN ...	43
Таблица 2. Состав сбалансированной полиминеральной смеси AIN-76, входящей в специализированную диету фирмы ICN Biomedicals Inc. (Auroga, Ohio, США) .....	44
Таблица 3. Состав сбалансированной поливитаминовой смеси ICN, входящей в специализированную диету фирмы ICN Biomedicals Inc. (Auroga, Ohio, США) .....	44
Таблица 4. Характеристика используемых антител .....	48
Рисунок 3. Характеристика социального статуса пациенток .....	51
Рисунок 4. Характеристика нозологических форм ВЗОМТ .....	52
Таблица 5. Характеристика менструальной функции пациенток ретроспективной группы .....	53
Рисунок 5. Применяемые средства контрацепции пациенток ретроспективной группы .....	54
Таблица 6. Характеристика репродуктивной функции пациенток ретроспективной группы .....	55
Рисунок 6. Показатель корреляции основных медико-социальных факторов риска развития воспалительного процесса .....	56
Таблица 7. Характеристика гинекологической заболеваемости пациенток .....	57

Таблица 8. Клинические симптомы ВЗОМТ пациенток ретроспективной группы .....	58
Рисунок 7. Показатели выраженности лейкоцитоза в общем анализе крови .....	59
Рисунок 8. Показатели выраженности лейкоцитоза влагалищного мазка ...	59
Таблица 9. Частота встречаемости УЗ-признаков воспалительного процесса .....	60
Таблица 10. Результаты логистического регрессионного анализа .....	61
Рисунок 9. ROC-кривая, построенная на основе логистической регрессии .....	62
Таблица 11. Характеристики качества регрессионной модели .....	63
Рисунок 10. Уровни магния в плазме крови и эритроцитах .....	64
Таблица 12. Уровни магния в плазме крови и эритроцитах по окончании проведения гипомагниевой диеты .....	65
Таблица 13. Значения основных показателей воспалительного процесса перед непосредственным началом эксперимента .....	65
Рисунок 11. Динамика показателей лейкоцитоза вагинального мазка .....	67
Рисунок 12. Динамика количества палочкоядерных нейтрофилов .....	68
Рисунок 13. Динамика показателей уровня С-реактивного белка .....	69
Рисунок 14. Динамика показателей уровня магния в плазме крови .....	70
Рисунок 15. Динамика показателей уровня магния в эритроцитах .....	70
Рисунок 16. Площадь иммунопозитивного материала в тканях эндометрия лабораторных животных .....	72
Рисунок 17. Площадь иммунопозитивного материала в тканях яичников лабораторных животных .....	73
Рисунок 18. Экспрессия эстрадиола в ткани яичника. Увеличение x200. Эстрадиол-позитивные клетки окрашены в зеленый цвет .....	74
Рисунок 19. Экспрессия прогестерона в ткани яичника. Увеличение x200. Прогестерон-позитивные клетки окрашены в красный цвет .....	75

Рисунок 20. Экспрессия эстрадиола в эндометрии. Увеличение x200.	
Эстрадиол-позитивные клетки окрашены в зеленый цвет .....	76
Рисунок 21. Экспрессия прогестерона в эндометрии. Увеличение x200.	
Прогестерон-позитивные клетки окрашены в красный цвет .....	77
Рисунок 22. Характеристика нозологических форм ВЗОМТ .....	80
Рисунок 23. Возрастной состав пациенток с ВЗОМТ .....	80
Таблица 14. Возрастной состав пациенток проспективной группы .....	81
Таблица 15. Характеристика социального статуса пациенток проспективной группы .....	81
Рисунок 24. Применяемые средства контрацепции .....	83
Таблица 16. Характеристика репродуктивной функции пациенток проспективной группы .....	83
Таблица 17. Характеристика гинекологической заболеваемости пациенток проспективной группы .....	84
Таблица 18. Характеристика экстрагенитальной патологии пациенток проспективной группы .....	85
Таблица 19. Характеристика менструальной функции пациенток проспективной группы .....	86
Таблица 20. Характеристика менструальной функции пациенток с ВЗОМТ .....	86
Рисунок 25. Частота встречаемости различных типов НМЦ у пациенток проспективной группы .....	87
Рисунок 26. Частота встречаемости различных типов НМЦ у пациенток с установленным ВЗОМТ .....	87
Рисунок 27. Частота встречаемости основных жалоб и клинических симптомов ВЗОМТ .....	88
Рисунок 28. Основные жалобы и клинические симптомы при впервые выявленном и хроническом течении ВЗОМТ .....	89

Рисунок 29. Показатели выраженности патологических изменений в общем анализе крови пациенток проспективной группы .....	90
Таблица 21. Данные общего анализа крови пациенток проспективной группы .....	91
Рисунок 30. Показатели значений С-реактивного белка .....	92
Таблица 22. Значения маркёров воспаления у пациенток с ВЗОМТ .....	92
Таблица 23. Показатели коагулограммы у пациенток проспективной группы .....	93
Таблица 24. Показатели коагулограммы у пациенток с ВЗОМТ .....	94
Рисунок 31. Частота УЗ-признаков воспалительного процесса .....	94
Рисунок 32. Показатели биоценоза урогенитального тракта пациенток проспективной группы .....	96
Рисунок 33. Показатели биоценоза урогенитального тракта пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ .....	96
Таблица 25. Данные прохождения опросника дефицита магния пациенток проспективной группы .....	98
Таблица 26. Данные прохождения опросника дефицита магния пациенток с установленным диагнозом ВЗОМТ .....	98
Рисунок 34. Корреляция частоты встречаемости основных жалоб пациенток с ВЗОМТ с данными опросника по выявлению дефицита магния .....	99
Рисунок 35. Корреляция лабораторных показателей при наличии ВЗОМТ с данными опросника по выявлению дефицита магния .....	100
Рисунок 36. Корреляция частоты встречаемости основных жалоб пациенток с ВЗОМТ с уровнем магния в крови .....	101
Рисунок 37. Корреляция лабораторных показателей при наличии ВЗОМТ с уровнем магния в крови .....	102
Рисунок 38. Связь между концентрацией CD138 и уровнем магния в изучаемой группе .....	102

Рисунок 39. Средний уровень содержания магния в крови в зависимости от концентрации CD138 .....	103
Рисунок 40. Длительность регистрации клинических показателей воспалительного процесса пациенток проспективной группы .....	108
Рисунок 41. Показатели динамики общего количества лейкоцитов пациенток исследуемых групп .....	109
Рисунок 42. Показатели динамики количества палочкоядерных лейкоцитов пациенток исследуемых групп .....	110
Рисунок 43. Показатели динамики ЛИИ пациенток исследуемых групп .....	111
Рисунок 44. Показатели динамики уровня магния в исследуемых группах .....	112
Таблица 27. Динамика УЗ-данных пациенток с впервые возникшим ВЗОМТ .....	113
Таблица 28. Динамика УЗ-показателей пациенток с обострением хронического ВЗОМТ .....	114
Таблица 29. Данные УЗ-оценки яичников пациенток проспективных групп .....	115
Рисунок 45. Частота встречаемости рецидивов ВЗОМТ и НМЦ .....	116
Таблица 30. Результат дискриминантного анализа .....	117
Таблица 31. Характеристики переменных, описывающих различия групп .....	117
Таблица 32. Матрица путаницы для результатов дискриминантного анализа .....	117
Рисунок 46. ROC-кривая проведённого дискриминантного анализа .....	118
Рисунок 47. Специализированный опросник для установления дефицита магния (О.А. Громова, О.А. Лиманова, 2014) .....	128