

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

На правах рукописи

Сабирова Венера Леонидовна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ
НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Илизарова Наталья Александровна

Казань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	15
1.1 Эпидемиология хронического эндометрита.	15
1.2 Причины неудач программ экстракорпорального оплодотворения.	20
1.3 Современные возможности лечения хронического эндометрита.	29
1.4 Исходы вариантов терапии хронического эндометрита.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Медико-социальная характеристика участниц групп исследования.	39
2.2 Методы исследования.	51
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ЭНДОМЕТРИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ.	57
3.1 Анализ результатов исходной оценки эндометрия в группах исследования.	57
3.2 Анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток основной группы.	71
3.3 Анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток группы сравнения.	79
3.4 Сравнительный анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток в группах исследования.	85
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ.	93
4.1 Сравнительный анализ репродуктивных исходов у пациенток в группах исследования.	93
4.2 Алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ	

экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита. . .	96
4.3 Сравнительный анализ репродуктивных исходов у пациенток в зависимости от анамнестических и клинико-лабораторных предикторов. . . .	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	109
ВЫВОДЫ.	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	121
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	125
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Одной из известных причин, препятствующих реализации репродуктивной функции женщины, стоит назвать хронический эндометрит (ХрЭ) (Унанян А. Л., Коган Е. А. и соавт., 2013). У многих женщин, перенесших неудачные исходы беременности, был обнаружен ХрЭ, и по данным ряда авторов частота его выявления достигала до 85 % [3]. Нарушение морфофункциональных свойств и рецептивности эндометрия является важной детерминантой нарушения фертильности женщины. Отсутствие выраженных клинических проявлений патологического процесса, тем не менее, во многих случаях сопровождается бесплодием и привычным невынашиванием беременности [83].

В настоящее время имеется немало отечественных и зарубежных исследований, которые посвящены этиологии, диагностике и лечению данной патологии. Однако, консенсусных решений по вышеперечисленным вопросам не получено, и сегодня трудно найти иную гинекологическую патологию, которая была бы основой для столь частых и острых научно-практических дискуссий.

Действительно, единая концепция патогенеза хронического эндометрита, раскрывающая механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии до настоящего времени не разработана. Это препятствует стандартизации терапии и усугубляет имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне [25].

Анализ литературы последних лет показал, что авторы не акцентируют внимание на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, которые определяют рост распространенности хронического эндометрита. Соответственно, эффективность большинства применяемых в настоящее время методов лечения ограничена. При этом главную проблему представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей.

Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается непростой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки [60]. Однако опыт их использования на сегодняшний день весьма ограничен, а сведения об эффективности – противоречивы.

Степень разработанности темы диссертации

Одной из причин неудач программ экстракорпорального оплодотворения является патология эндометрия-хронический эндометрит, изучению которого посвящено немало исследований. В работах Мелкозеровой О. А. (2017 г.) [44] и Цыпурдева Н. Д. (2018 г.) [85] представлены новые методы коррекции нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами с использованием физической энергии – ультразвуковой кавитации жидких сред, а в публикациях Волковой Е. Ю. (2014 г.) [13, 14] и Зиганшиной М. М. (2017 г.) [4] расширены клинико-морфологические и молекулярные особенности хронического эндометрита при диагнозе маточной формы бесплодия и невынашивании беременности. Имеются публикации, в которых отражены этиология, диагностика и лечение повторных неудач имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (Galliano D. et al., 2015; Bashiri A. et al., 2018) [94, 98], на фоне хронического эндометрита (Мальцева Л. И. 2018, Park H. J. et al., 2016) [40, 188]. Также достаточно исследований по применению гидролизата плаценты человека (Garcia-Velasco J. A. et al., 2016) [185] при лечении привычного невынашивания и подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий (Xu et al., 2015; Chang et al., 2015; Eftekhar M et al., 2018, Barad D. H., 2014) [211, 206, 197, 121, 89]. Тем не менее, универсальных схем, адаптированных к применению в клинической практике нет.

Это и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Повысить результативность программ экстракорпорального оплодотворения за счет комплексного воздействия на эндометрий у пациенток с хроническим эндометритом.

Задачи исследования

1. Дать медико-социальную характеристику пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита.

2. Выявить морфофункциональные особенности эндометрия у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита.

3. Провести сравнительный анализ комплексного и традиционного подходов к лечению хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения.

4. Доказать эффективность комплексного подхода к лечению хронического эндометрита после неудач экстракорпорального оплодотворения с использованием методики аспирации патологического эндометрия, интраоперационного введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля и внутривенного введения гидролизата плаценты человека.

5. Разработать алгоритм обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения.

Научная новизна

Предложенный комплексный подход в лечении ХрЭ у пациенток с повторными неудачами программ экстракорпорального оплодотворения

объединяющий вакуум аспирацию полости матки с интраоперационным внутриматочным введением высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля, внутривенным введением гидролизата плаценты человека и двухфазной гормонотерапией, статистически значимо повышает вероятность наступления клинической беременности на 34 % ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены морфологические особенности эндометрия, являющиеся фактором риска в снижении результативности программы ЭКО. Полученные сведения о морфофункциональных характеристиках эндометрия расширили представления о патогенетическом подходе к терапии хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами программ ЭКО.

Данные об эффективности использованного комплексного подхода позволили создать лечебно-диагностический алгоритм – практические рекомендации, регламентирующие время обследования и лечения ХрЭ у пациенток перед протоколом ЭКО.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование проведено в период 2016–2020 гг. на кафедре акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева (зав. кафедрой д-р мед. наук, профессор И. Ф. Фаткуллин) ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, на клинических базах Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанского филиала ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Сабирова Ф. М.).

Исследование проводилось с разрешения администрации данных ЛПУ и при условии получения информированного согласия самих пациенток.

Исследование было проспективным когортным рандомизированным контролируемым, носило сравнительный характер и было организовано в

несколько этапов (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с критериями включения и исключения для участия в исследовании были отобраны 110 пациенток с ХрЭ (код МКБ:N71.1) и повторными неудачами программ ЭКО (код МКБ:N97.2). Диагноз ХрЭ устанавливали, используя: УЗ исследование органов малого таза + М-эхо (менее 7 мм), гистологическое и иммуногистохимическое методы исследования и при наличии фиброза стромы и желез, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов к ER и PR. Слепым методом пациентки были разделены на 2 группы:

- группа А (основная группа) – состояла из 75 пациенток, которые дали согласие на разработанную схему лечения;

- группа Б (группа сравнения) – включала 35 пациенток, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению хронического эндометрита.

Поскольку при включении в исследование пациенток представлялось весьма важным исключить влияние неоднородности групп исследования на эффективность комплексной или традиционной терапии ХрЭ, было проведено тщательное изучение медико-социальных характеристик женщин в группах исследования и их сравнительный анализ.

В соответствии с поставленными задачами использованы методы исследования.

1. Клинико-патогенетические – проведено обследование 110 пациенток с неудачами программ ЭКО в стационарных условиях. Комплекс обследования включал сбор анамнеза, гинекологический осмотр. Всем пациенткам проводились параклинические методы обследования – общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови (уровень общего белка, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, мочевины, общего билирубина, холестерина, креатинина), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза на 5–7 дмц и 19–21 дмц). Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием в период «активного окна имплантации» во II фазу менструального цикла (на 5-6 день после овуляции) (Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, 2014) [23].

2. Биопсия эндометрия выполнялась атравматичным наконечником «Ramipella» на 5-6 день после овуляции (при длительности менструального цикла 28 дней – на 19–21 день). Проводилось рутинное морфологическое исследование эндометрия (ЦМИ «Арчак», директор – канд. мед. наук Р. А. Дзамуков). При секреторной трансформации эндометрия оценивалось извитость желез, количество желез, наличие в просвете секрета, также выявлялось присутствие пиноподий и их степень зрелости, определяли количество спиральных артерий, степень фиброза и его локацию, выявляли методом

иммуногистохимии наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме, а также контаминацию эндометрия вирусами (вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна – Барра, энтеровирусом, аденовирусом). Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезвоживали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Окраску срезов выполняли гематоксилином и эозином, по Ван-Гизон и с применением моноклональных антител. Использовали моноклональные или поликлональные антитела, предназначенные для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток применяли тест-систему «Ultra Vision Quanto Detection Sistem» (Thermo Fisher Scientific, UK).

3. Микробиологическое (культуральное) исследование аспирата полости матки с определением чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на 5-6 день после овуляции (на 19–21 день менструального цикла, при продолжительности 28 дней). Исследование осуществлялось на аналитической системе автоматизации микробиологического посева PreviIsola, bio Merieux (Франция); системе идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии VITEKMS, bioMerieux (Франция); автоматизированной системе для окрашивания по Граму Previ Color Gram, bio Merieux (Франция); бактериологическом автоматическом анализаторе VITEKXL, bio Merieux (Франция).

4. Методы лечения.

Традиционное лечение хронического эндометрита, использованное в группе сравнения, включало применение этиотропной терапии при верификации инфекционного агента, противовирусную терапию и коррекцию воспалительного процесса – инозин пранобекс 500 мг два раза в сутки в течение 3 недель, циклическую гормональную терапию по схеме: с 5 по 25 день менструального цикла назначали 17-β эстрадиол в виде геля трансдермально в дозе 1–4 г в сутки, с 14 по 25 день – дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки.

Комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, примененное в основной группе, включало следующие компоненты: вакуум аспирацию измененного эндометрия медицинским хирургическим отсасывателем «Vacus 7305» фирмы «DIXION», Россия (производительность 30 л/мин с диапазоном давления 20–90 кПа) – на 26-27 день менструального цикла – с целью минимизации травмирующего фактора и обнажения базальной пластины, введение внутриматочно высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля для профилактики фиброза в комбинации с внутривенным применением гидролизата плаценты человека в течение 3 недель, как иммуномодулирующего компонента и препарата стимулирующего саногенез. С целью улучшения регенераторных способностей и для полноценной секреторной трансформации эндометрия использовалась двухфазная гормонотерапия: 17-β эстрадиол в виде геля трансдермально + дидрогестерон.

5. Ультразвуковое исследование матки и эндометрия выполнялось на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла с помощью аппарата «VOLUSON 730» (Австрия) с частотой для трансабдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального – 5 МГц в режиме «real-timeprocessing».

Критерии включения:

- 1) возраст 24–40 лет;
- 2) более 2 попыток ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе;
- 3) наличие гипопластического варианта хронического эндометрита с исходом в фиброз (Радзинский Е. В., 2017, Каткова Н. Ю., 2013) [28, 64].

Критерии исключения:

- 1) ИМТ > 30 кг/м²;
- 2) миома матки (диаметр > 3 см и/или деформирующая полость);
- 3) аденомиоз;
- 4) гиперплазия эндометрия.

Положения, выносимые на защиту

1. В основе неудач экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом лежит нарушение морфофункционального состояния эндометрия, которое обусловлено наличием сочетания фиброза стромы, склерозом спиральных артерий, снижением или отсутствием пиноподий, а также отсутствием либо выраженным дефицитом ER и PR в эпителии и строме эндометрия.

2. Комплексное лечение гипопластического варианта хронического эндометрита у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения с включением аспирации полости матки и внутриматочным введением высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля, внутривенного введения гидролизата плаценты человека в сочетании с двухфазной гормонотерапией является предпочтительным по сравнению с традиционной терапией, так как приводит к ликвидации выраженного диффузноочагового фиброза стромы, увеличению количества и степени развития пиноподий в 69 %, нормализации уровня экспрессии ER и PR рецепторов в железах и строме эндометрия в 69 % и 58 % соответственно.

3. Комплексная терапия хронического эндометрита после неудач экстракорпорального оплодотворения приводит к повышению частоты наступления клинической беременности на 34 %.

Степень достоверности

Анализ данных производили при помощи статистических программ Statistica 10.0, Microsoft Excel 2013. Оценивали показатели вариационного ряда: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность отличий (p) средних величин определяли на основании t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора рассчитывали критерий χ^2 , при количестве наблюдений менее 10 – критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Относительный риск (OR) наступления исхода для изучаемого

фактора оценивали с 95 %-м (верхним и нижним) доверительным интервалом (ДИ). Для прогнозирования вероятности того или иного исхода на основании определенного параметра применяли метод логистической регрессии. Вероятность события (у) обозначали как «более 0,5» или «менее 0,5».

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: конференции «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 2017, 2018); Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Форум университетской науки» (Москва, 2017); конференции «Актуальные вопросы репродукции» (Казань, 2018, 2019); 10-м, 11-м Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017; 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании научно-проблемной комиссии по хирургии, акушерству и гинекологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, 2022).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения ЭКО Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанский филиал ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Сабирова Ф. М.).

Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой д-р мед. наук, профессор И. Ф. Фаткуллин).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень

рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 214 источниками, из которых 126 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 37 таблиц и 28 рисунков.

Личный вклад автора

Сбор анамнеза, осмотр, оценка гинекологического статуса, а также разработка и заполнение регистрационных карт пациентов, анализ и статистическая обработка полученных данных производились лично автором на всех этапах диссертационного исследования. Участие автора в сборе первичного материала составляет более 90 %, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные положения и выводы получены автором лично.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология хронического эндометрита

Сохранение репродуктивного здоровья и обеспечение рождения здорового ребенка – одна из актуальных задач современной медицины [15, 181]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала чёткое определение понятия «репродуктивное здоровье», как «состояния полного физического, умственного и социального благополучия во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию в психосоциальных отношениях семьи» (ООН, Каир, 1994) [15].

По данным мировой статистики до 15 % супружеских пар сталкиваются с проблемой фертильности [11, 23, 68]. Нарушение способности зачатия представляет глобальную мировую проблему, что способствовало разработке ВОЗ в 2016 году планов до 2030 г., ориентированных на защиту сексуального и репродуктивного здоровья. К сожалению на протяжении последних двух десятков лет для Российской Федерации (РФ) сложилась неблагоприятная демографическая ситуация – практически каждая пятая желанная беременность не реализуется [5, 65]. Количество бесплодных пар в России составляет от 4–17 % [7, 8, 20, 49].

В ряду основных факторов фертильности женщины выделяются функциональные возможности эндометрия. Значительный интерес представляет имплантационный потенциал, в последующем определяющий возможность формирования эмбриона и роста плода. При этом явная несостоятельность данного критерия эндометрия определяет потерю способности к репродукции.

Часто основанием сбоя имплантации становится отклонение от нормального функционирования эндокринной системы, главным образом –

патологическая лютеиновая фаза, базирующаяся на гиперсекреции гормонов лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ); эндокринных заболеваниях; врожденных расстройствах гематологического типа; на возрастных особенностях женщины; отклонениях в генетике; факторах инфицирования; расстройстве рецепторов деятельности эндометрия (хронический эндометрит с повышением уровня клеток цитотоксичных CD56+, CD16+ и цитокинов, при гормонах нормального уровня) (Сидельникова В. М., Кирющенко А. П., 2004; Scarpellini F. Et al., 2006) [71, 181].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – одна из наиболее серьезных проблем для здоровья женщин. С 1991 г. в России отмечается повышение численности гинекологических заболеваний (воспаление гениталий и т. п.) [7, 47]. По данным Национального центра контроля (CDC) заболеваемости, в США за 2015 год зарегистрировано около 1,5 млн случаев ВЗОМТ [171]. Согласно данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова, ВЗОМТ являются причинами 60–65 % обращений в женскую консультацию и почти 30 % госпитализаций в гинекологический стационар [33].

Фактором, нарушающим репродуктивную функцию, признается хронический эндометрит, значимость которого не теряет свою актуальность и сегодня. И обусловлено это тем, что повреждение эндометрия при хроническом эндометрите является одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, а также неэффективности использования вспомогательных репродуктивных технологий [181]. Нарушение имплантации из-за несостоятельности эндометрия может привести к привычному выкидышу (ПВ), частота которого достигает до 5 % [30, 32].

Нужно отметить, акушеры-гинекологи, собравшиеся на конгресс FIGO (Куала Лумпур, Малайзия, 2006 г.), пришли к единому мнению, в рамках которого каждый эпизод замершей беременности требуется ассоциировать с хроническим эндометритом, а диагноз «Неразвивающаяся беременность» дополняется формулировкой «Хронический эндометрит» без дополнительного диагностирования [149].

Несмотря на то, что хронический эндометрит, как отдельная нозологическая форма, был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г. [42, 183, 209], до настоящего времени специалистами приводятся различные определения этой патологии. Г. Т. Сухих и А. В. Шуршалина видят хронический эндометрит устойчивой совокупностью клинико-морфологических симптомов с единым патогенезом, с совокупностью морфофункциональных изменений эндометрия и воспалительного генеза, что обуславливает дисфункцию циклической биотрансформации и восприимчивости слизистой оболочки матки [78]. И. В. Кузнецова и соавт. признают возможность наличия эндометрита двух видов, первый – разновидность воспалительных заболеваний органов малого таза, вызванных инфекцией, и второй – нарушение деятельности эндометрия невоспалительного характера разной патологии [36]. Невоспалительная дисфункция эндометрия способна существовать вне персистирующего повреждения, развиваться в ответ на внешнее событие, не связанное с инфекцией, и переход ее в устойчивое патологическое состояние (хронический эндометрит) ассоциируют именно с инфекционным повреждением [177, 191]. В современных исследованиях хронический эндометрит, нередко, рассматривается как аутоиммунный, безмикробный процесс [9, 182]. Иммунная недостаточность является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию воспаления эндометрия на фоне дезадаптации иммунной системы, вторичного иммунного дефицита, снижающего сопротивление организма к инфекции [9, 108]. Частота распространения эндометрита по данным ряда авторов достигает до 85 % [1, 3, 16, 61].

Нарушение менструального цикла, репродуктивной функции, бесплодие, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, невынашивание беременности, осложненное течение беременности и родов – яркие стороны хронического эндометрита [1, 36, 40, 84, 168]. ХрЭ протекает часто бессимптомно или манифестирует дискомфортом в малом тазу, лейкореей или скудными межменструальными кровотечениями [110]. Как правило, пациентки

неоднократно принимают антибактериальные препараты без достижения необходимого и значимого клинического эффекта [54, 55].

Хронический эндометрит проявляется различными признаками [3]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, нет единой концепции патогенеза хронического эндометрита, раскрывающей механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии [58, 59]. Данный факт не приближает к унификации терапии, что негативно отражается на репродуктивном здоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне (Базина М. И. и др., 2015) [25].

Не меньше споров возникает вокруг здоровья женщин и проблем стерильности их матки [195, 207]. Звучат мнения о преимущественной стерильности эндометрия у небеременных женщин. И это в свете обсемененности эндоцервикса [56]. Противоположная точка зрения заключается в отказе признавать стерильность слизистой полости матки из-за непрекращающегося потока инфекционных агентов, проникающих из полового тракта [63, 151, 166]. Стоит оперировать обоснованными данными о наличии в эндометрии микробиома матки [18, 109]. Баланс между микроорганизмами матки и иммунитетом женщины становится определяющим критерием ее физического и психического благополучия [159, 181].

Одну из немаловажных ролей играют условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), частота выявления которых составляет до 50 %, а другую половину составляют вирусные агенты [21, 47, 55, 124, 151].

В эндометрии постоянно присутствуют условно-патогенные микроорганизмы (свыше 20 видов): 129 штаммов, 61,4 % – анаэробы облигатные, 31,8 % – микроаэрофилы, 6,8 % – анаэробы факультативные (Макаров О. В. и др., 2007) [39]. По данным исследования I. Moreno (2016) в матке иерархию микробов можно выстроить в следующей последовательности: *Lactobacillus iners* (45 %), *Prevotella spp.* (33 %), *Lactobacillus crispatus* (33 %) [185]. Исследования 2013 г., проведенные в США, представили данные по обнаружению в плаценте внутриклеточных бактерий (27 %) без признаков хориоамнионита. Это наводит на

вывод о наличии в инфицированной плаценте внутриматочной естественной колонизации [167, 185].

Не возникает сомнений в том, что развитие хронического эндометрита определяется инфекционной составляющей (бактерии, вирусы, бактериально-вирусные ассоциации) [120, 171]. Развитие воспалительной реакции морфологически проявляется при заражении эндометрия персистирующими микроорганизмами [150, 181].

Микроорганизмы активируют морфологические изменения эндометрии. В процессе гистологических исследований следы хронического воспалительного процесса выявляются у женщин, где причиной невынашивания была инфекция, в 73,1 % и в 30,8 % случаев при выявлении неразвивающейся беременности [39, 70]. Согласно данным, предложенным Г. Т. Сухих, хронический эндометрит часто обуславливает выявление «коалиции» облигатно-анаэробных микроорганизмов и до 3 видов вирусов. Персистирующие вирусы, в зависимости от степени значимости, можно представить следующим списком: герпес-вирусные инфекции, цитомегаловирус, аденовирусы, инфекции энтеровирусные (Коксаки А, В).

Данные 1992 г., за авторством Л. С. Лазоревской и соавт., утверждают выявление у женщин следующих вирусов: вирусы Коксаки А выявляются у 98 %; Коксаки В – у 74,5 %; энтеровирусы – у 47,1 %; ЦМВ – у 60,8 %; ВПГ – у 56,9 % с ПНБ.

В основе патогенеза хронического эндометрита (ХрЭ) лежит процесс влияния инфекционного агента на ткани эндометрия [100, 201]. Повреждение ткани вызывает формирование многоуровневого каскада патологических реакций, нарушение нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани с развитием маточных кровотечений, болевого синдрома, бесплодия и невынашивания беременности [39, 71, 124].

Эндометрит хронический обуславливает трансформацию локального иммунитета, что приводит к импульсному проявлению реакций воспаления на клеточном и гуморальном уровнях (рост лейкоцитарной инфильтрации, объема

T-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, титра IgM, IgA, IgG [22, 138].

Частота встречаемости ХрЭ в значительной степени варьирует. ХрЭ занимает первое место в структуре заболеваний полости матки [11, 143]. У пациенток с неудачными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе частота хронического эндометрита колеблется от 30 % до 60 % [72, 78, 168, 207]. Такой разброс, вероятно, обусловлен отсутствием четких критериев клинико-морфологической дефиниции диагноза ХрЭ, алгоритма постановки диагноза.

Хронический эндометрит, согласно имеющимся данным, чаще всего выявляется в случае ПНБ, где расхождение показателей колеблется в широких пределах – от 45 до 70 % и более [1, 23]. По Е. М. Демидовой (1993) [17], в эндометрии у 64 % женщин с ПНБ выявляется морфологически верифицированный воспалительный процесс, без симптомов, не зависящий от специфики причин аборта [7]. В 1993 г. А. А. Земляной удалось установить 86,7 % порог выявления хронического эндометрита, в рамках гистологических исследований, у женщин с ПНБ. Т. В. Стрижова [53], в рамках собственных изысканий, определила наличие морфологических признаков хронического эндометрита у 70,2 % пациентов с репродуктивными потерями.

Следует отметить, что распространенность хронического эндометрита в популяции до конца не изучена и подвержена значительной вариабельности [56, 64, 116]. Наряду с этим, верификация хронического эндометрита представляет значительные трудности, так как заболевание в большинстве случаев протекает бессимптомно, что подтверждено исследованием патогенеза данной патологии [30, 100]. Даже симптоматическое воспаление на уровне эндометрия может оставаться не диагностированным, если не проводилось морфологического и иммуно-гистохимического исследований биоптата эндометрия [41, 87, 97].

1.2 Причины неудач программ экстракорпорального оплодотворения

В последние годы в развитии репродуктивной медицины отмечается приоритетность высокотехнологичных методов ВРТ [33]. Прорыв в этой области

медицины позволил парам, ранее не имевшим возможности забеременеть, открыть новое окно для достижения жизнеспособной беременности, а также выявить проблемы, связанные с ранними потерями. На протяжении 9 лет (2005–2014 гг) в Российской Федерации вышли на показатели четырехкратного роста объема внедряемых программ ВРТ [15, 61, 76], с результативностью до 60 % [27, 28, 48, 138, 173, 183, 205]. Однако, даже в высокоспециализированных клиниках эффективность протокола ЭКО и/или ЭКО + ICSI в среднем составляет 25–40 % [20, 100, 173]. Хотя метод ЭКО и улучшил результаты наступления беременности у бесплодных пар, однако появилась новая проблема: рецидивирующие неудачи имплантации. Часть бесплодных пар возвращаются в клиники. Количество непервичных, но не принесших желаемых результатов протоколов ЭКО определяется многочисленными факторами и, согласно разным источникам, находится в рамках 10–52 % [29, 78, 87].

На сегодняшний день по прежнему обсуждаются критерии определения «повторных неудач программ ЭКО и формального определения рецидивирующего нарушения имплантации (Recurrent implantation failure (RIF) не существует. Предполагается, что RIF происходит после трех неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения – переноса эмбрионов с переносом эмбрионов хорошего качества [175]. Zeyneloglu H. B (2014) считает, что именно после трех неудачных циклов ЭКО именно с двумя эмбрионами высокого качества. Simon A., Laufer N. (2012) [184] добавляют, что эмбрион и эндометрий могут играть активную роль в RIF. Также важно учитывать в определении материнский возраст, а также то, были ли эмбрионы перенесены на стадии деления или в виде бластоцисты. Coughlan et al. [184] предложил более полное рабочее определение с учетом возраста матери, количества перенесенных эмбрионов и количества завершенных циклов. Они определяют RIF как несостоятельность клинической беременности после 4-х качественных переносов эмбрионов, по крайней мере, с тремя свежими или замороженными циклами ЭКО, а также у женщин в возрасте до 40 лет. Считается, что две или три последовательные безуспешные программы ЭКО или отсутствие беременности

после переноса в матку кумулятивно от 4 до 10 и более эмбрионов хорошего качества является достаточным обоснованием для утверждения понятия «повторной неудачи программы ЭКО» [174, 196]. Дополнительными критериями отсутствия положительных результатов программ ЭКО признаются: возрастные характеристики женщины (до 40 лет) и уровень ФСГ в сыворотке крови менее 12 МЕ/л [66, 147, 167, 183, 196].

Причины, приводящие к неоднократной неэффективности лечения бесплодия методами ЭКО можно разделить на следующие основные группы:

- патологическая морфология или хромосомные аномалии эмбрионов [170, 183];

- снижение рецептивности эндометрия, связанное с патологическими процессами в эндометрии (железистая гиперплазия, хронический эндометрит, полипы эндометрия, внутриматочные синехии) [92, 100, 207];

- другие факторы: хронический сальпингоофорит [113, 183], генитальный эндометриоз [183], наследственные и приобретенные дефекты гемостаза [100, 208], аномалии развития репродуктивной системы, особенности иммунного ответа [198].

Возраст матери играет одну из решающих ролей в качестве эмбрионов, получаемых в протоколах ЭКО. Известно, что с повышением возраста матери увеличивается частота анеуплоидий. Salumets et al. установили, что основным прогностическим фактором, влияющим на исход беременности при переносе эмбрионов, в частности при использовании метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), является возраст матери. Shapiro et al. установили, что с увеличением возраста матери наблюдаются более высокие показатели асинхронности эмбриона и эндометрия. 50 % переносов были асинхронными у женщин < 35 лет по сравнению с 68,1 %, которые были асинхронными у женщин > 35 лет. Кроме того, частота имплантации, которая была рассчитана для каждого переноса бластоцисты и поэтому рассматривалась как числовое значение, была значительно ниже в циклах ЭКО у женщин в возрасте ≥ 35 (в среднем $24,5 \pm 36,8$), по сравнению с женщинами < 35 (в среднем

41,1 ± 42,1), а биохимические показатели беременности были значительно выше у женщин ≥ 35, по сравнению с < 35 (28,1 % против 14,9 % соответственно) [177].

Интересно отметить, что частота имплантации при использовании донорских ооцитов, представляющих все возрастные категории, составила 53,6 % у свежего эмбриона и 40,2 % в замороженных переносах эмбрионов [108]. Это также подтверждает идею о том, что качество эмбриона, включая генетические характеристики, уменьшается с увеличением возраста матери.

Было показано, что увеличение ИМТ (> 25 кг/м²) влияет на скорость имплантации [17]. У пациенток, перенесших ЭКО, ожирение I, II и III классов (ИМТ > 30 кг/м²) имело наибольшие шансы на неудачу имплантации, по сравнению с пациентами с нормальным весом (ИМТ 18,5–24,99 кг/м²). Несмотря на отсутствие каких-либо повторных различий между различными группами ИМТ при биохимической беременности, в частности, у пациенток с ожирением III класса (ИМТ > 40 кг/м²) наблюдались самые высокие общие показатели невынашивания беременности (включая биохимическую беременность) [18, 179]. Женщины с ожирением нуждались в большем количестве циклов стимуляции гонадотропинами, но у них было меньше ооцитов при пункции фолликулов. Это говорит о том, что ожирение может влиять на качество яйцеклеток и развитие фолликулов. Увеличение ИМТ считается наиболее важным фактором риска после увеличения возраста матери во время выкидыша у пациенток, страдающих от рецидивирующей потери беременности [179].

Достаточно трудно найти достоверную информацию о влиянии курения на фертильность и во многом это связано с тем, что женщины скрывают никотиновую зависимость, так как существует негативное отношение к курению во время беременности [19]. Было показано, что курение значительно увеличивает риск выкидыша (время не указано) для каждой беременности по сравнению с некурящими пациентами, проходящими арт [20]. У женщин, перенесших ЭКО, было обнаружено, что курящие пациентки имеют более низкие уровни эстрадиола во время стимуляции яичников. Сигаретные токсины могут играть определенную роль в нарушении формирования желтого тела и имплантации эмбриона [19].

Кроме того, у курящих женщин наблюдалось снижение живорождения, что свидетельствует о том, что курение оказывает общее негативное влияние на исход беременности.

Еще одной причиной нарушения имплантации и, как следствие, неудач программ ЭКО считают повышение уровня аутоантител – антиядерные, антикардиолипиновые антитела и антифосфолипидные антитела. Было высказано предположение, что существует прямое взаимодействие между циркулирующей аутоантител и эмбрионами до их имплантации [34].

Антифосфолипидный синдром (АФС) может быть важным фактором в причинах неудач имплантации. Согласно клиническим критериям АФС у пациентки должен быть в анамнезе тромбоз сосудов или патологическая беременность (гибель плода более 10 недель гестации, преждевременные роды до 34 недель или три и более последовательных выкидыша до 10 недель беременности). Лабораторные критерии могут включать либо волчаночный антикоагулянт (ВА), измеренный в плазме дважды и с интервалом 12 недель, антикардиолипиновые антителав плазме > 40 гр/л или мг/мл или > 99 -й перцентиль, измеренный дважды и с интервалом 12 недель, либо антитело к $\beta 2$ -гликопротеину – I в плазме > 99 -й перцентиль, измеренный дважды и с интервалом 12 недель. Для диагностики АФС необходим один клинический критерий и один лабораторный критерий [70]. В метаанализе, проведенном Hornstein et al. показано, что данные семи исследований не выявили статистически значимой связи между наличием антифосфолипидных антител и клинической беременностью или частотой живорождений в будущих циклах ЭКО, хотя точные уровни не были определены. Накапливаются данные о некритериальных клинических и лабораторных проявлениях АФС, одним из критериев которых являются два или более необъяснимых неудачных цикла ЭКО. Кроме того, некоторые исследования показали, что эти женщины получают пользу от стандартного лечения АФС [180]. Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что наследственные тромбофилии могут быть вовлечены в подгруппу женщин с неудачами имплантации. Azem и др.

установлено, что у женщин с РИФ наблюдались более высокие показатели наследственных тромбофилий, таких как дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), Лейден фактора V, дефицит протромбина и дефицит антитромбина III по сравнению с контролем (44 % против 18,2 %, $P = 0,05$) [37]. Хотя это должно быть подтверждено другими исследованиями, это может привести к оценке антитромботических средств как еще одного потенциального вмешательства для женщин, страдающих РИФ.

Хромосомные аномалии, включая транслокации, инверсии, мозаичность и делеции, у пациентов с повторными неудачами ЭКО встречаются чаще, чем в общей популяции, и все же их распространенность составляет около 2 % [56]. Наиболее распространенной аномалией является транслокация [56, 64]. Voullaire L. и др. рассматривали разницу между женщинами с анеуплоидией в одной или двух хромосомах и женщинами со сложными аномалиями развития, определяемыми как три или более хромосом с анеуплоидией. Хотя это редкое явление, было показано, что оно значительно чаще встречается у женщин с неудачами имплантации, в то время как анеуплоидия только в одной или двух хромосомах не считалась существенной причиной RIF [38, 63].

Принято мнение, что в две трети случаев безуспешных программ ЭКО несет ответственность аномальный хромосомный набор и генотип, а также особенность морфологии и развития эмбриона, тогда как нарушение рецептивности эндометрия обуславливает лишь оставшуюся треть [183, 209]. При этом залогом успешной имплантации является не только компетентность эмбриона и функциональная и морфологическая полноценность эндометрия, а также синхронность их развития. Основной характеристикой эндометрия, обеспечивающей его способность к инвазии бластоцисты и созданию благоприятных условий для развивающейся беременности, является циклическая трансформация в ответ на внешние гормональные стимулы [98].

На протяжении менструального цикла в эндометрии происходят изменения не только в клеточном составе и гистоархитектонике ткани, но и в экспрессии специфических поверхностных сигнальных молекул, а также секреции

биологически активных веществ – цитокины, хемокины и факторы роста (Усольцева Е. О., 2017). Промежуток времени, в течение которого особенности строения и функции слизистой оболочки матки могут обеспечить эффективное взаимодействие с эмбрионом, носит название «окна имплантации» [1, 6, 26]. Согласно исследованиям, максимально подходящая для имплантации восприимчивость эндометрия возникает в рамках 5-6 дня после овуляции. Продуктивная продолжительность данного периода 4-5 дней (при менструальном цикле в 28 дней – 20–24 день) [1, 46, 145].

Взаимодействие между эндометрием и эмбрионом состоит из следующих этапов: противостояние бластоцисты – ее адгезия к поверхности эпителия; пенетрация между эпителиальными клетками; непосредственно имплантация – погружение бластоцисты под эпителиальный слой в строму эндометрия [127].

Таким образом, эндометриодная ткань представляет собой абсолютно уникальную по своим регенеративным способностям структуру [2]. В течение репродуктивного периода в жизни женщины внутренняя слизистая оболочка тела матки подвергается процессу отторжения и регенерации свыше 400 раз [5]. Ее морфологические характеристики оказывают непосредственное влияние на особенности функционирования [15, 64, 67, 111, 116, 141, 192].

У многих женщин, перенесших неудачи имплантации в программах ЭКО, был выявлен хронический эндометрит (ХрЭ), часто с минимальными или вообще без клинических проявлений [29]. Существует два взгляда на хронический эндометрит. Одни связывают его с невозможностью зачатия и неудавшимися случаями ЭКО. Другие считают, что ХрЭ не воздействует на способность к репродукции и положительный результат ВРТ программ [41, 58, 75, 80, 86, 119]. Большое число ученых соотносят ХрЭ с невозможностью зачатия при неуточненном генезе [5, 11, 17, 84, 116]. В работе Шуршалиной А. В. и др. показано, что ХрЭ является клинически значимой нозологической формой при наступлении беременности и дальнейшем ее течении и требует обязательной диагностики и лечения у женщин с данной патологией [87, 86, 116, 130]. Исследования Манухина И. Б. и соавт. доказывают необходимость использования

комплексного подхода при лечении на базе данных обследования (клиническое, морфологическое, иммуно-гистохимическое). При этом утверждается его обязательность для наступления и продления беременности, понижения численности осложнений (акушерские, перинатальные) [40, 112].

В качестве диагностики ХрЭ, позволяющей оценить состояние эндометрия используют методы визуализации, такие как: ультразвуковое исследование полости матки, соногистерографию [96], гистеросальпингографию с использованием рентгеноконтрастных веществ, а также «золотой стандарт» – гистероскопию с биопсией эндометрия [85, 169]. По данным одного исследования, в котором участвовало 55 пациенток с повторными неудачами программ ЭКО, при проведенной гистероскопии у 18 % были выявлены полипы эндометрия, у 11 % внутриматочные синехии, у 8 % – субмукозная миома матки [131]. В другом ретроспективном исследовании, включившем 157 пациенток с повторными неудачами в программах ЭКО, гистероскопия, которая проводилась в рамках подготовки к протоколу, позволила выявить патологические изменения полости матки у 44,9 % [109]. В 2016 году Vouet P. E. с соавторами при обследовании пациенток с повторными неудачами ЭКО использовали биопсию эндометрия с иммуногистохимическим обследованием маркеров воспаления ХрЭ, и были выявлены очаговая или диффузная гиперемия эндометрия и микрополипы. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований частота встречаемости хронического эндометрита составила 14 %. Авторы сделали вывод, что ХрЭ может быть диагностирован в процессе биопсии на основании морфологических изменений эндометрия [101].

Бактерии, присутствующие в эндометрии, приводят к аномальному количеству лимфоцитов и, как следствие, к нарушению нормальной восприимчивости эндометрия. Частота имплантации после элиминации инфекции составила 37 % по сравнению с 17 % у тех, кто не было специфической антибактериальной терапии, однако эти показатели не достигли статистической значимости. Однако частота живорождений при следующем цикле ЭКО после излечения инфекции была значительной и составила 61 % по сравнению с 13 % у

тех, у кого не применялась антибактериальная терапия [29, 38, 89]. Также, по данным Дикке Г. В. и группы исследователей (2020) было выявлено, что в основе патогенеза ХрЭ лежит вирусно-бактериальный «коктейль», в котором в 62,5 % обнаруживается вирусная инфекция – ВПГ1 и 2 типов в 26, % случаев, вирус Эпштейн-Барр – в 25 %, цитомегаловирус – 17,2 %, вирус папилломы человека – 20 %, а микстинфекция в 80 % случаев.

Одним из методов диагностики состоятельности эндометрия является иммуногистохимическое исследование, в рамках которого применяются антитела к различным поверхностным сигнальным молекулам. Данный метод дает возможность получить характеристику эндометрия женщин, имеющих в анамнезе повторное и безрезультатное ЭКО, на уровне клеточного состава в рамках различных периодов ежемесячного цикла трансформации слизистой оболочки матки.

В ряде работ показано, что эндометрий пациенток с повторными безуспешными программами ЭКО характеризуется увеличением содержания натуральных киллеров (CD56+ клеток) как в пролиферативную, так и секреторную фазы менструального цикла [191]. Увеличение содержания больших гранулярных лимфоцитов CD56+ в секреторном эндометрии у пациенток с повторными неудачами ЭКО сильнее выражено в циклах с дополнительной гормональной поддержкой, очевидно, в связи с тем, что их содержание зависит от уровня половых стероидов [158].

В связи с вышесказанным, перед каждым врачом акушером-гинекологом, репродуктологом встает вопрос: лечить ли пациенток с бессимптомным течением хронического эндометрита перед программой ЭКО, у которых по данным гистероскопии, диагностического выскабливания или пайпель-биопсии эндометрия, выявляется хронический эндометрит [1, 2, 20, 74]. Терапия хронического эндометрита антибиотиками и ее эффективность остается спорной, потому что в большинстве случаев на сегодняшний день мы имеем дело либо с ассоциацией с устойчивостью бактерий, образованием биопленок (Bevan C. D., Di Pietro), либо с грибковой ассоциацией, либо с вирусной этиологией [100, 130, 166].

1.3 Современные возможности лечения хронического эндометрита

Терапия ХрЭ является непростым, но серьезным вопросом, поднимаемым в отношении пациенток, в анамнезе которых отмечаются репродуктивные потери [22, 62]. Разумно начинать их лечение с началом менструации [59, 129].

Условия современности диктуют свои правила, что затрудняет организацию и реализацию правильной терапии. Осложняют процесс метамарфозы клинической симптоматики: течение болезни характеризуется размытостью и нетипичностью форм, возрастанием резистентности микроорганизмов [48, 73]. В среде российских ученых придерживаются мнения о необходимости использования в рамках терапии ХрЭ комплекса мероприятий, разделяемых на два этапа [52, 73]. Для начала предлагается элиминация инфекционного агента из эндометрия, что может быть достигнуто назначением антибиотиков широкого спектра действия и/или противовирусных препаратов [86, 99].

Исследования Cicinelli E. и соавт. доказали, что при выявлении у пациенток спектра микроорганизмов и назначении им антибиотиков, приведение в норму морфологической картины эндометрия в рамках терапии ХрЭ в 83,3 % случаев признается эффективным. [112, 168]. По данным других исследователей, назначение эмпирической антибиотикотерапии пациенткам с условно стерильными посевами восстанавливало морфологическую картину эндометрия только в 46,2 % случаях [110, 166]. Также в современной литературе дискутируется вопрос о роли антибиотиков в изменении микробиоценоза влагалища с формированием патологических сообществ микроорганизмов, а также в накоплении эндотоксинов и других микробных метаболитов, способствующих развитию воспалительного ответа макроорганизма [6, 43, 50]

Клиническое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное в 2006 году, в которое были включены женщины с привычным невынашиванием беременности и морфологически доказанным хроническим эндометритом, не выявило различий в частоте наступления в дальнейшем беременностей в группах пациенток, получивших антибактериальные препараты

(n = 52), и плацебо (n = 56) – 53 и 59 % соответственно. Среди заслуживающих внимание результатов – в группе плацебо срок беременности увеличился приблизительно на 2,4 недели, а вес новорожденных на 418 г. [26]. В качестве вывода следует тезис о том, что противомикробные средства, применяемые в целях профилактических мероприятий в рамках лечения ВЗОМТ, оправдывают себя не всегда [10, 26].

В клиническом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании обследовали 124 женщины с подозрением на хронический эндометрит, которым с целью верификации диагноза проведены гистероскопия и диагностическое выскабливание (ДВ) эндометрия [26, 27]. Результаты показали, что антибиотики далеко не всегда способствовали излечению с последующей нормализацией морфологической картины эндометрия, в то же время в ряде случаев использование только гистероскопии и ДВ эндометрия оказывает позитивное влияние на исчезновение плазматических клеток [50, 85, 121, 123, 214].

В работах Никонова А. П. и соавторов показано, что при остром эндометрите хирургическая обработка эндометрия (промывание и вакуумная аспирация полости матки) без применения антибиотиков способствует купированию клинических проявлений эндометрита и позволяет снизить бактериальную обсемененность полости матки с 10³–10⁶ КОЕ/мл до полной элиминации возбудителя. Кавитационная обработка матки антисептиками, в сравнении с использованием физиологического раствора, преимуществ не имела. Возможно, это связано с тем, что при местном применении, антисептики при короткой экспозиции не способны подавить рост микроорганизмов. Использование только промываний матки (без вакуум-аспирации) ни у одной пациентки не обеспечило стойкого клинического улучшения [12, 56, 193]. Исследователи убедительны в выводах, говоря о возможности аккуратного механического извлечения из матки сгустков крови, участков фибрина, а также положительного воздействия данного процесса на ускорение процессов очищения матки и понижения показателей обсемененности в 3-4 раза. Аналогичная точка зрения поддерживается и другими авторами [37, 60]. В многочисленных

экспериментах показано, что низкочастотное ультразвуковое кавитирование обладает потенциально важным эффектом воздействия на функциональную активность эпителиальных клеток, который может заметно влиять на восстановление тканей и процессы регенерации в естественных условиях [170]. Немногочисленные исследования затрагивают вопрос улучшения способности эндометрия к имплантации яйцеклетки у женщин с проблемами в развитии беременности. В них рассматривается возможность применения ультразвуковой кавитации для обработки матки [173] в рамках реабилитации после аборта [184], для лечения эндометрита после родов [174]. Это дает возможность предполагать его результативность при терапии болезней, причиной которых является гипоплазия эндометрия.

В ряду главных задач лечения ХрЭ на равных стоит использование мероприятий по исправлению иммунологических нарушений и микроциркуляции, а также снижению фиброзированию [49]. Направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей – одна из главных задач. В течение последнего десятилетия исследованы возможности минимизировать активность фибробластов в зоне оперативного вмешательства.

В настоящее время наиболее перспективным решением проблемы развития фиброза является применение препаратов, служащих физическим барьером для формирования рубцовой ткани. Комбинация высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля предназначена для профилактики образования спаек после операций на органах и тканях, где имеется риск спайкообразования, в т.ч. после внутриматочных операций (Renier D., Bellato P. 2005) [164]. В работе Jong Wook Do (2005) [118, 154], был продемонстрирован положительный эффект от применения геля с комбинацией гиалуроновой кислоты и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, что приводило к снижению частоты развития и степени тяжести послеоперационных внутриматочных. Согласно исследованию J. W. Do et al., развитие внутриматочного спаечного процесса через 4 нед. после вмешательства было

отмечено в 2 раза реже в группе с послеоперационным применением Антиадгезина, чем в контрольной: 13 % против 26 % соответственно.

Второй этап лечебных мероприятий должен быть направлен на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия: устранение вторичных повреждений, завершение регенерации, восстановление локальной гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Для этого предложены различные варианты гормональной, противовоспалительной, метаболической терапии и физиовоздействия в зависимости от степени выраженности процесса [85, 92, 174].

Основной терапией гипопластических процессов эндометрия является назначение препаратов эстрогенов, в том числе и с применением альтернативных путей их доставки (трансдермальный и вагинальный) [181, 212]. Однако эффективность гормональной терапии спровоцированного эндометрия недостаточно эффективна: 52,2 % (смешанная группа пациенток с тонким эндометрием как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) [194] и 49,3 % (пациентки с тонким эндометрием) [178]. Трудности медикаментозного лечения больных с гипоплазией эндометрия обуславливают поиск новых технологий и возможностей лечения данной патологии [179].

Несмотря на разнообразие предлагаемых вариантов терапии, лечение данного заболевания сопряжено со значительными трудностями. При назначении пациенткам с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом антибактериальных средств, необходимо учитывать видовой и количественный состав микроорганизмов, обнаруженных в слизистой оболочке полости матки, а также важно обращать внимание на все возможные «неудачи» лечения при проведении противомикробной терапии [43].

Эффективность этиотропной терапии хронического эндометрита во многом определяется точностью идентификации возбудителя и оценки его чувствительности к препаратам [49, 87, 97].

Учитывая звенья патогенеза и новые диагностические возможности при данном заболевании, необходим дальнейший поиск инновационных комплексных

подходов к терапии хронического воспалительного процесса матки. Независимо от тактики ведения пациенток контроль за эффективностью терапии должен проводиться не ранее, чем через месяц после окончания курса лечения [78, 80]. Имеются единичные работы, посвященные анализу морфологической картины биоптатов эндометрия до и после лечения [17, 34]. В большинстве исследований, анализируя эффективность терапии хронического эндометрита, авторы ориентируются на исчезновение неспецифических клинических симптомов заболевания, улучшение репродуктивных исходов и нормализацию ультразвуковой картины эндометрия [69].

На основании мультидисциплинарного изучения причин имплантационных неудач, в мире расширяется арсенал специфической терапии, направленной на профилактику репродуктивных потерь. Имеется опыт применения гранулоцит-колониестимулирующего фактора [206]. Santjohanser C. et al. (2013) [129] продемонстрировали возможные эффекты блокатора фактора некроза опухолей альфа и гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF) относительно коэффициента рождаемости у женщин в программе ВРТ с ПВ.

Изучение роли G-CSF в репродукции человека продолжается до настоящего времени. В 2018 году Eftekhar M. et al. [214] опубликовали литературный обзор о роли гранулоцит-колониестимулирующего фактора (G-CSF) в успехе наступления беременности. Получены доказательства того, что G-CSF положительно влияет на имплантацию эмбрионов и функцию яичников, способствует утолщению эндометрия, эффективен при лечении эндометрита, влияет на процессы овуляции и лютеинизации фолликула. По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза [119, 129, 184].

Lucas E. S. et al. (2016) [186] предлагают внедрять в практику результаты исследований, доказывающих что эндометриальные стволовые клетки необходимы для циклической регенерации эндометрия после менструального кровотечения. Они позволяют адаптировать эндометрий в ответ на неудачную

беременность. Доказана связь между повторным выкидышем и относительным истощением мезенхимальных стволовых клеток эндометрия, что не только ограничивает адаптацию эндометрия к репродуктивным потерям, но также компрометирует децидуализацию эндометрия, обязательные для имплантации эмбрионов процессы трансформации [141, 198, 200].

На рецептивность эндометрия, успех имплантации эмбриона может оказывать микробиота эндометрия. Moreno I. et al. (2016) при оценке бактериального состава эндометрия и вагинального аспирата были обнаружены принципиальные различия. Микробиота эндометрия, включающая до 191 таксономических единиц, определялась как лактобациллы-доминирующая микробиота (*Lactobacillus* spp. > 90 %) или лактобациллы-недоминирующая микробиота (*Lactobacillus* spp. < 90 %, других бактерий > 10 %). Микробиота с преобладанием не-*Lactobacillus* в восприимчивом эндометрии была связана со значительным снижением имплантации (60,7 % против 23,1 % ($p = 0,02$), наступления беременности [70,6 % против 33,3 % ($p = 0,03$)], прогрессирования беременности (58,8 % против 13,3 % ($p = 0,02$) и рождаемости (58,8 % против 6,7 % ($p = 0,002$)).

Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается не простой для решения [132, 133]. Экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции (Кузнецова И. В. и др., 2014), что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки [133, 134, 173].

Разнообразные клинические эффекты препаратов плаценты (ПП) описаны во многих публикациях. В составе плаценты определено более 4 000 различных белков, включая факторы роста, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма и т. д., идентифицированы простагландины, энкефалины и другие нейропептиды (Togashi S., Tokahashi N. et al., 2002) [93], ряд

микроэлементов. Иммунорегуляторные эффекты ПП были продемонстрированы в различных условиях и обусловлены как непосредственно иммуномодулирующими свойствами входящих в их состав белков и других компонентов, так и антиоксидантными свойствами. В ряде работ рассматривается эффективность ПП при лечении климактерических симптомов, некоторых форм угрозы прерывания беременности (García-Velasco J. A. et al., 2016) [141, 185].

Однако, опыт использования препаратов, стимулирующих ростовые функции ткани на сегодняшний день весьма ограничен, а сведения об эффективности – противоречивы.

1.4 Исходы вариантов терапии хронического эндометрита

Роль функциональной несостоятельности эндометрия при неудачах имплантации неоднократно освещалась в отечественной научно-практической литературе. По мнению И. В. Кузнецовой и соавт. (2015), терапия эстрогенами не способна самостоятельно решить вопрос контроля нарушенной рецептивности эндометрия в фертильных циклах [134].

В 2016 году в журнале «Женская консультация» были даны конкретные рекомендации по подготовке женщин с гипоплазией эндометрия к последующей беременности [136]. Диагностика патологии опирается на оценку эндометрия. Таким образом, лечение женщин при тонком эндометрии должно быть направлено на улучшение функционального состояния эндометрия с учетом всех вероятных факторов риска, а не на увеличение только его толщины. Врачам женской консультации рекомендовано проводить комплекс реабилитации, включающий коррекцию эндокринных нарушений, антиагрегантную и иммуномодулирующую терапию с учетом фаз менструального цикла.

В мире предложено множество терапевтических подходов для женщин с функционально неполноценным эндометрием, включая гистероскопический адгезиолиз, гормональную манипуляцию с применением эстрогенов и агонистов гонадолиберина, назначение вазоактивных препаратов, внутриматочную

инфузию G-CSF гранулоцит-колонийстимулирующего фактора роста, применение регенеративных методик. Однако, большинство методик оказывают лишь незначительные изменения толщины эндометрия и повышение частоты наступления беременности [136, 154].

Garcia-Velasco J. A. et al. в 2016 году опубликовали сведения о современном состоянии стратегии управления рефрактерным эндометрием, в которой помимо применения гормональной стимуляции роста эндометрия (высокие дозы эстрогенов, хорионический гонадотропин), обсуждалась роль внутриматочного введения гранулоцит-колонийстимулирующего фактора G-CSF). Упомянулось исследование Xu et al. (2015) [211], в котором толщина эндометрия увеличилась с $(5,7 \pm 0,7)$ мм до $(8,1 \pm 2,1)$ мм после введения G-CSF ($p < 0,001$). Однако, Barad et al. (2014) [89] при рандомизированном контролируемом исследовании высокого уровня не смогли продемонстрировать аналогичную эффективность G-CSF на рост эндометрия или частоту наступления беременности у женщин в программах ЭКО.

В Руководстве Европейского Общества Репродукции человека и Эмбриологии (ESHRE) (2017) [174] «Привычная потеря беременности» указывается, что на сегодняшний день только одно рандомизированное контролируемое исследование хорошего качества предполагает существенное преимущество G-CSF при привычном выкидыше, что недостаточно для доказательной базы и рекомендаций G-CSF у женщин с необъяснимым привычным выкидышем (ссылка). Применение G-CSF нашло одобрение при лечении рецидивирующих имплантационных неудач в программах ВРТ.

Garcia-Velasco J. A. et al. (2016) указывается, что имеется опыт применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма, собранная из периферической вены, путем активации тромбоцитов, способствует высвобождению цитокинов и факторов роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и эпидермальный фактор роста [90]. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма используется в других терапевтических областях

медицины для улучшения регенерации тканей. Приводятся результаты исследования Chang et al. (2015) [97], в котором удалось достичь беременность у женщин с толщиной эндометрия до 7 мм. Очевидно, что подобные исследования не могут считаться завершенными, представляющими убедительные доказательства эффективности данного метода терапии женщин с привычным выкидышем. Однако, проведение многоцентровых исследований могут значительно расширить знания по данной проблеме [198].

При рецидивирующих имплантационных неудачах оправдало себя назначение аспирина и низкомолекулярных гепаринов, внутриматочное введение моноклеаров периферической крови [142]. Имеются неоднозначные оценки по поводу применения внутривенного иммуноглобулина и интралипида при рецидивирующих имплантационных неудачах, так как крайне сложно выделить группу женщин, кому наиболее показано данное лечение, оценить его эффективность [111, 140, 207]. Guo F. et al. В 2017 году [116] отнесли к эффективным методам лечения, как при привычном выкидыше, так рецидивирующих имплантационных неудачах, назначение стероидов (метилпреднизолона), которые снижают в матке уровень натуральных киллеров (NK), регулируют ответ Т-лимфоцитов, подавляют общее воспаление и стресс-обусловленную гиперандрогенемию, характерную для трансплантации эмбриона, губительную для его имплантации [140, 189, 214].

Yu-Xiang Liang et al. В 2018 году при эксперименте на мышах патогенетически доказали возможный вред эмпирического назначения высоких доз прогестерона для рецептивности и децидуализации эндометрия, имплантации эмбриона [195].

Дискуссионным вопросом улучшения функциональной состоятельности эндометрия, является его скретчинг. В Руководстве ESHRE (2017) однозначно декларируется, что отсутствует убедительная доказательная база по скретчингу эндометрия у женщин в программах ВРТ (ЭКО/ИКСИ) [174].

Таким образом, анализ современных данных свидетельствует о том, что проблема восстановления фертильности у женщин с функционально

несостоятельным эндометрием далека от решения. Несмотря на то, что эндометрий является «зеркалом» эндокринной регуляции всех органов и систем женщины, локальные внутриматочные нарушения (катастрофы) могут критически нарушить репродуктивную функцию женщины и требуют обязательного применения локальных методов лечения, направленных на улучшение процессов имплантации эмбриона и прогрессирование беременности. Проведение исследований, позволяющих улучшить пути профилактики имплантационных неудач со стороны эндометрия и внедрения их результатов являются залогом сохранения репродуктивного здоровья современных женщин.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Медико-социальная характеристика участниц групп исследования

Настоящая работа проводилась с 2016 по 2020 гг. в условиях кафедры акушерства и гинекологии на базе ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой д-р. мед. наук, профессор И. Ф. Фаткуллин). В ходе исследования были использованы имеющиеся клинические возможности Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанского филиала ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Сабирова Ф. М.).

Исследование проводилось с разрешения администрации ЛПУ и при условии получения информированного согласия самих пациенток.

Исследование было когортным рандомизированным контролируемым, носило сравнительный характер и было организовано в несколько этапов.

На *первом* этапе была проанализирована литература по теме исследования. На основании проведенного анализа были выявлены потребности в проведении исследования, а также проанализированы проблемы, вызывающие эти потребности. Кроме того, были определены объект и предмет исследования, сформулированы его цели и задачи.

На *втором* этапе был разработан дизайн исследования и проанализированы ресурсы, необходимые для его проведения.

На *третьем* этапе были выбраны методы проведения исследования, а также разработан комплексный подход в диагностике и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения.

На *четвертом* этапе была сформирована выборка исследования. Пациентки принимали участие в исследовании на добровольной анонимной безвозмездной основе. Предварительно с каждой из них в предоперационном периоде была

проведена беседа о целях и задачах исследования, сущности и содержании разработанного подхода, разъяснены его достоинства и возможные осложнения. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. На этом же этапе выборка была разделена на 2 группы – в основную группу вошли пациентки, которые дали согласие на применение разработанного подхода, а в группу сравнения – лица, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению.

На *пятом* этапе была проведена оценка исходного состояния пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения.

На *шестом* этапе была проведена апробация разработанного подхода в лечении и диагностике хронического эндометрита.

На *седьмом* этапе была проведена повторная оценка состояния пациенток в группах исследования. Оценка проводилась с использованием тех же методов и в аналогичных условиях, что и исходно. Это обеспечило возможность сопоставления полученных результатов.

На *восьмом* этапе была проведена статистическая обработка полученных результатов и их анализ.

На *девятом* этапе был выработан алгоритм обследования и лечения, и обоснованы рекомендации по применению разработанного подхода в лечении и диагностике хронического эндометрита.

Критериями включения женщин в исследование были:

- 1) возраст 24–40 лет;
- 2) ≥ 2 попыток ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе;
- 3) наличие гипопластического варианта хронического эндометрита с исходом в фиброз (Радзинский Е. В., 2017, Каткова Н. Ю., 2013).

Критериями исключения из исследования были следующие:

- 1) ИМТ > 30 кг/м²;
- 2) миома матки (диаметр > 3 см и/или деформирующая полость);
- 3) аденомиоз;

4) гиперплазия эндометрия.

Диагноз ХрЭ устанавливали, используя: УЗ исследование органов малого таза + М-эхо (менее 7 мм), гистологическое и иммуногистохимическое методы исследования и при наличии фиброза стромы и желез, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов к ER и PR. В соответствии с критериями включения и исключения для участия в исследовании были отобраны 110 пациенток, которые были разделены на 2 группы:

- группа А (основная) – состояла из 75 пациенток, которые дали согласие на разработанную схему лечения;
- группа Б (группа сравнения) – включала 35 пациенток, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению хронического эндометрита.

Поскольку при включении в исследование пациенток представлялось весьма важным исключить влияние неоднородности групп исследования на эффективность комплексной или традиционной терапии ХрЭ, было проведено тщательное изучение медико-социальных характеристик женщин в группах исследования и их сравнительный анализ.

В результате было установлено, что возраст женщин в обеих группах соответствовал критериям включения и в среднем составил 38,57 (SD = 2,11) лет в группе А и 38,44 (SD = 2,16) лет в группе Б ($p = 0,03$). Сопоставление возрастной структуры групп исследования наглядно представлено на рисунке (Рисунок 2).

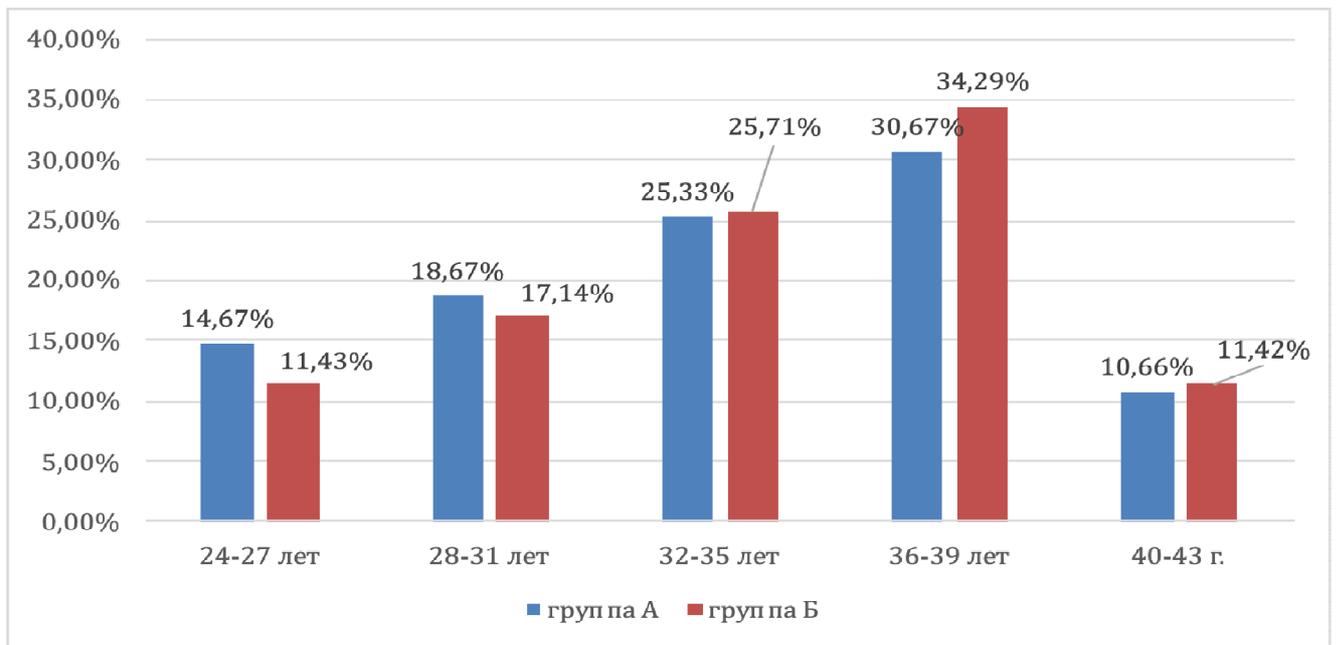


Рисунок 2 – Сопоставление возрастной структуры групп исследования

В обеих группах наибольшую долю составили женщины в возрасте от 32 до 39 лет. В то же время, представительницы крайних возрастных групп (24–27 лет и 40–43 года) составляли в каждой группе минимальные доли. В целом достоверных различий между группами по возрастной структуре выявлено не было.

При изучении места жительства женщин было выявлено, что большинство из них жили в городе, причем, как в основной группе, так и в группе сравнения (Рисунок 3). В основной группе была несколько больше, чем в группе сравнения, доля пациенток, проживающих в городе, и, напротив, меньше женщин из сельской местности. Однако, выявленные различия не достигали статистически достоверного уровня ($p > 0,05$), т. е. по данному признаку группы исследования были сопоставимы.

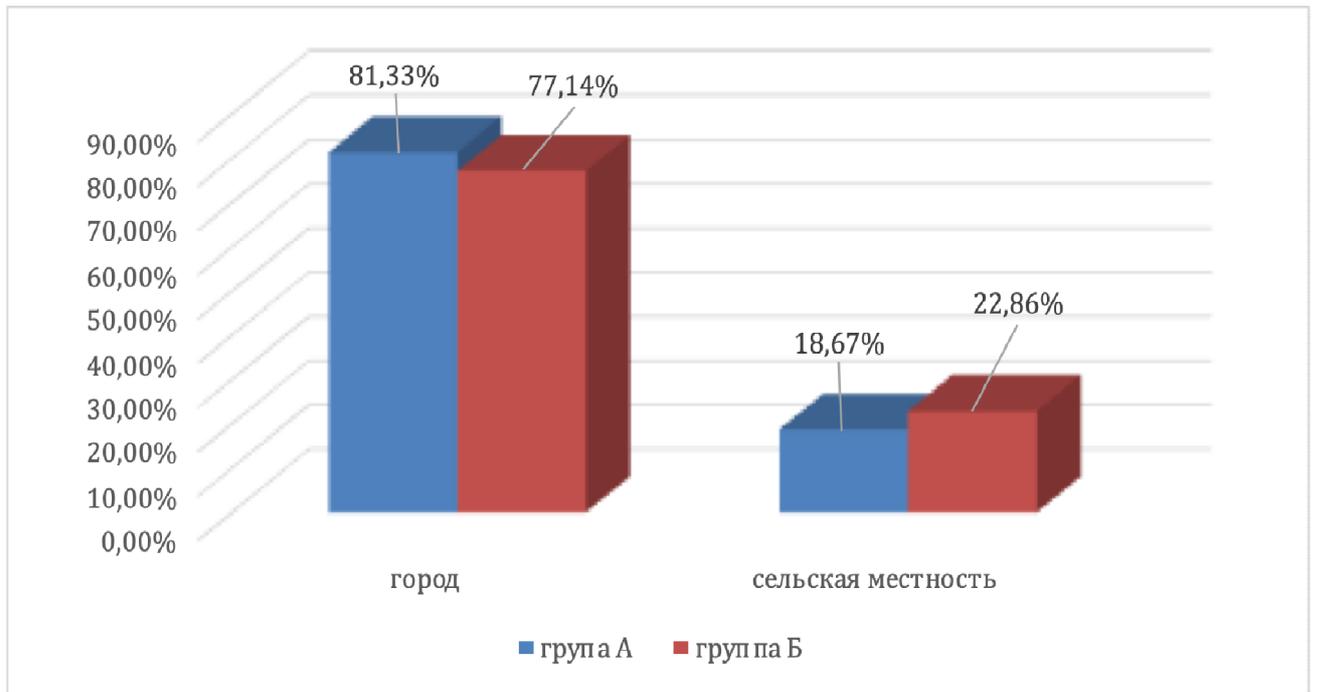
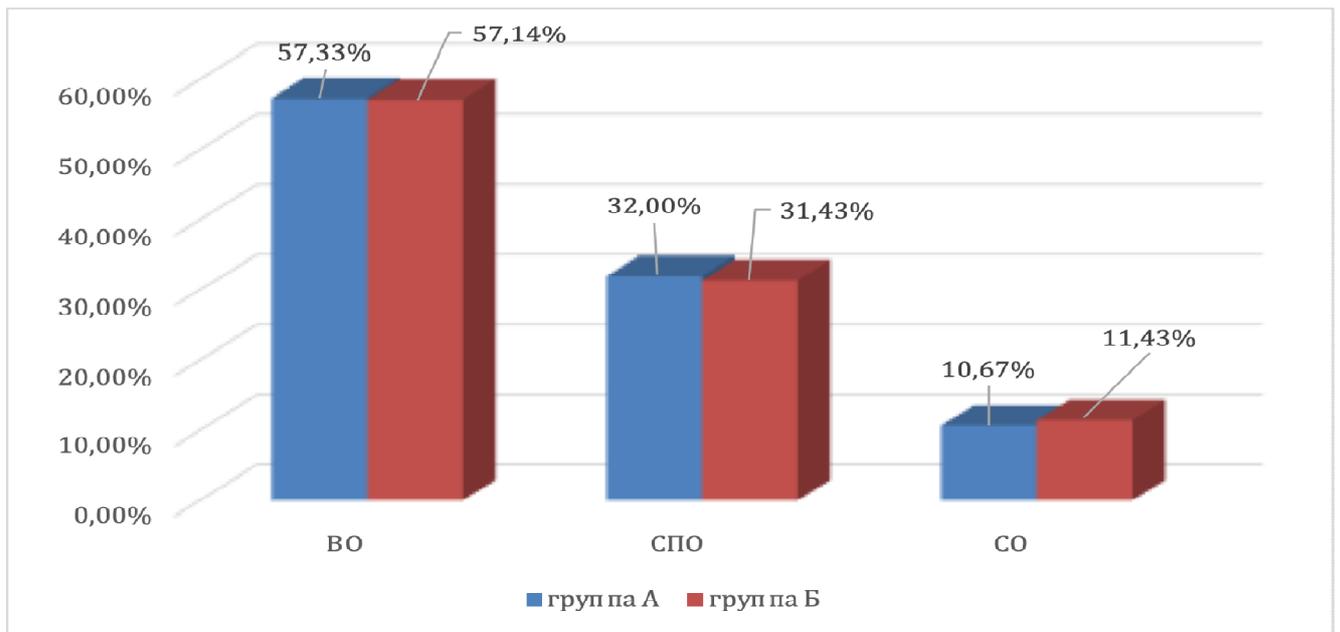


Рисунок 3 – Сопоставление структуры групп исследования в соответствии с местом жительства пациенток

При анализе уровня образования пациенток было установлено, что в каждой из групп большинство составляли лица с высшим образованием, тогда как наименьшую долю – женщины со средним образованием (Рисунок 4).

По уровню образования пациенток группы статистически не различались.



Примечание: ВО – высшее образование, СПО – средне-профессиональное образование, СО – среднее образование.

Рисунок 4 – Сопоставление уровня образования пациенток в группах исследования

В обеих группах исследования статистически значимо большинство (примерно 2/3) составили некурящие женщины. Длительность курения варьировала от 1 до 11 лет и в среднем не различалась между группами. Количество сигарет, выкуриваемых в день, колебалось в пределах от 1 до 8 и также в среднем было сопоставимо (Таблица 1).

Таблица 1 – Сведения о наличии вредных привычек (табакокурения) у пациенток в группах исследования

Параметр	Группы исследования				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
Не курит	69,33 %	52	68,57 %	24	0,09
Курит	30,67 %	23	31,43 %	11	0,08
Длительность курения (годы, M ± m)	6,64 ± 0,78		7,02 ± 0,92		0,08
Кол-во выкуриваемых сигарет в день (M ± m)	3,57 ± 0,11		3,49 ± 0,15		0,11

При анализе семейного положения пациенток было установлено, что количество браков у женщин обеих групп не превышало двух (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты сравнительного анализа семейного положения пациенток в группах исследования

Параметр	Группы исследования				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
Не в браке	9,33 %	7	8,57 %	3	0,09
В браке	90,67 %	68	91,43 %	22	0,09
Первый брак	0,15 %	47	68,18 %	15	0,09
Второй брак	29,85 %	21	31,82 %	7	0,09

В обеих группах большинство женщин состояло в браке, тогда как незамужние составляли меньшинство (p = 0,09). При этом как в основной, так и в группе сравнения, среди замужних достоверно преобладали женщины, состоявшие в первом браке (p = 0,09). При сопоставлении данных о семейном положении, полученных в разных группах исследования, значимые различия выявлены не были.

Результаты сравнительной оценки менструального анамнеза женщин в

группах исследования представлены в таблице (Таблица 3). Различия между группами по всем анализируемым параметрам менструального анамнеза отсутствовали.

Таблица 3 – Результаты сравнительной оценки менструального анамнеза женщин в группах исследования

Параметр	Группы исследования		p
	основная группа (n = 75)	группа сравнения (n = 35)	
Возраст менархе (в годах, M ± m)	13,44 (SD = 1,28)	13,61 (SD = 1,46)	0,10
Длительность цикла (в днях, M (SD))	32,29 (SD = 4,11)	32,82 (SD = 5,09)	0,14
Олигоменорея, % (n)	30,67 % (23)	28,57 % (10)	0,09
Дисменорея, % (n)	42,67 % (32)	40,0 % (14)	0,09

При изучении особенностей контрацептивного анамнеза женщин, принявших участие в исследовании, было отмечено, что в качестве основного метода контрацепции они применяли примерно с равной частотой комбинированные оральные контрацептивы (КОК), внутриматочную спираль, а также прерванный половой акт и «календарный метод» (Таблица 4).

Из данных следует, что значимые различия между группами по частоте применения того или иного метода контрацепции отсутствовали.

Таблица 4 – Результаты сравнительной оценки контрацептивного анамнеза женщин в группах исследования

Параметр	Группы исследования				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
КОК	14,67 %	11	14,28 %	5	0,15
Прерванный половой акт % (n)	9,33 %	7	8,57 %	3	0,09
Внутриматочная спираль % (n)	12,00 %	9	11,43 %	4	0,09
«Календарный метод» % (n)	16,00 %	12	14,28 %	5	0,08

При анализе данных обращает на себя внимание тот факт, что КОК использовала лишь незначительная часть женщин в обеих группах исследования. Длительность их приема варьировала от 11 до 37 месяцев, в среднем составляла 23,06 (SD = 7,11) месяцев в группе А и 23,44 (SD = 6,81) мес. в группе Б ($p > 0,05$).

Учитывая наличие вторичного бесплодия у всех женщин, принявших участие в исследовании, весьма тщательно был проанализирован их репродуктивный анамнез (Таблица 5).

Было установлено, что физиологические роды были в анамнезе менее, чем у пятой части женщин в каждой из групп исследования, тогда как аборт – практически у половины. Основную долю репродуктивного анамнеза составила потеря беременности (самопроизвольные выкидыши, не прогрессирующая беременность) и искусственные аборты.

Также отмечены иные факторы, связанные неоднократными выскабливаниями полости матки.

Таблица 5 – Результаты сравнительной оценки репродуктивного анамнеза женщин в группах исследования

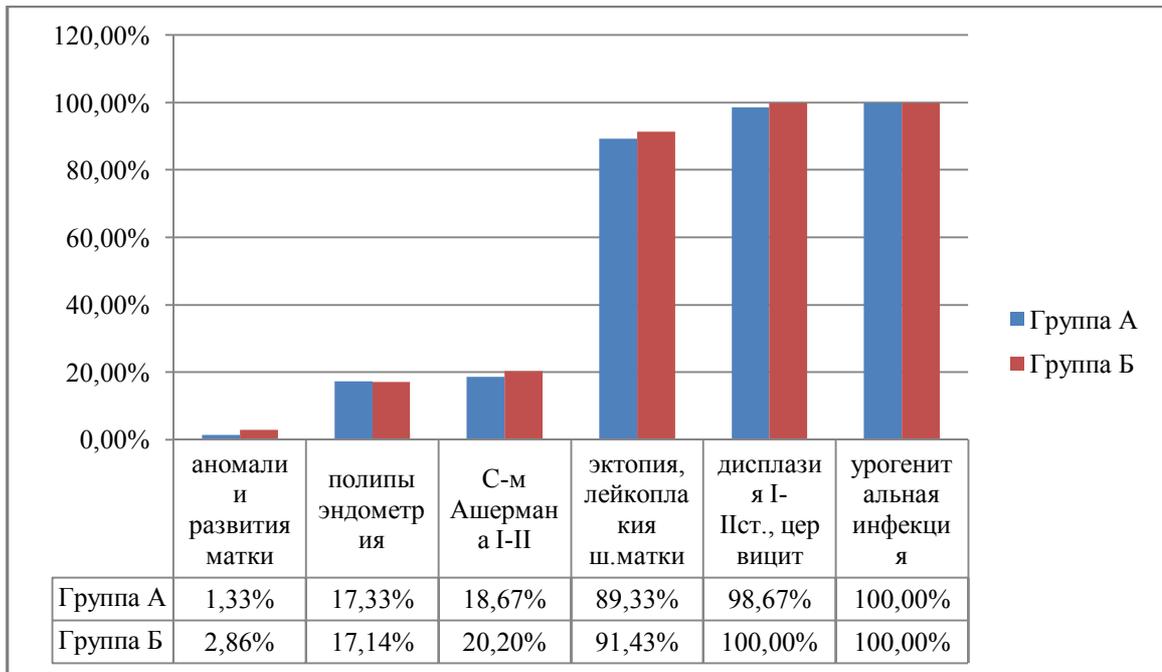
Параметр	Группы исследования				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
Аборты	45,33 %	34	42,86 %	15	0,08
Самопроизвольные выкидыша	78,67 %	59	77,14 %	27	0,09
Не прогрессирующая беременность	36,00 %	27	34,28 %	12	0,07
Роды физиологические	18,67 %	14	17,14 %	6	0,09
Роды путем кесарева сечения	9,33 %	7	8,57 %	3	0,09
M (SD)					
Количество беременностей	2,42 (SD = 0,66)		2,38 (SD = 0,71)		0,10
Количество самопроизвольных выкидышей	1,32 (SD = 0,14)		1,45 (SD = 0,19)		0,14

Продолжение таблицы 5

Параметр	Группы исследования				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
M (SD)					
Срок беременности, на котором произошел выкидыш (нед.)	8,09 (SD = 1,77)		7,94 (SD = 2,11)		0,09
Количество непрогрессирующих беременностей	1,25 (SD = 0,31)		1,33 (SD = 0,29)		0,15
Срок завершения прогрессирования беременности (нед.)	6,98 (SD = 1,02)		7,14 (SD = 1,09)		0,09
Длительность бесплодия (мес.)	48,93 (SD = 5,76)		48,34 (SD = 6,19)		0,19
Количество искусственных абортов	1,09 (SD = 0,32)		1,11 (SD = 0,26)		0,15
Количество выскабливаний полости матки	1,33 (SD = 0,12)		1,35 (SD = 0,23)		0,21
Количество вакуум-аспираций	1,12 (SD = 0,19)		1,09 (SD = 0,22)		0,14
Количество медикаментозных абортов	1,08 (SD = 0,14)		1,09 (SD = 0,17)		0,20

Следовательно, у подавляющего большинства пациенток в анамнезе имелись потенциальные факторы риска развития ХрЭ, обусловившие нарушение репродуктивной функции женщин и неудачи ЭКО. При этом значимые различия между группами по данным репродуктивного анамнеза выявлены не были.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза пациенток в группах исследования было установлено, что у подавляющего большинства отмечались невоспалительные заболевания шейки матки, а также в 100,0 % случаев – урогенитальные инфекции (Рисунок 5).



Примечание: ШМ – шейка матки.

Рисунок 5 – Сопоставление частоты перенесенной гинекологической патологии как фактор риска ХрЭ у пациенток в группах исследования

Частота перенесенной гинекологической патологии в группах исследования была сопоставимой – все выявленные различия не достигали уровня статистической значимости.

При сравнительном анализе микрофлоры эндометрия перед проведением ЭКО было отмечено, что при культуральном обследовании у большинства женщин в обеих группах практически не обнаружена бактериальная флора. В то время, как в подавляющем большинстве в обеих группах исследования выявилась вирусная контаминация эндометрия – в моноварианте, либо в комбинациях (до 23 вариантов), причем лидировал среди них энтеровирус (Таблица 6).

Таблица 6 – Микрофлора эндометрия у пациенток в группах исследования перед включением в программу настоящего ЭКО

Тип вируса	Группы исследования (% (n))				p
	основная группа (n = 75)		группа сравнения (n = 35)		
	%	n	%	n	
Бактерии:					
Staphylococcus aureus	2,66 %	2	2,8 %	1	0,05
Streptococcus agalactiae	2,66 %	2	2,8 %	1	0,05
Вирусы:					
Энтеровирус	22,67 %	17	22,85 %	8	0,12
Энтеровирус, ЦМВ	10,67 %	8	11,42 %	4	0,09
Энтеровирус, ВПЧ	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
Энтеровирус, аденовирус	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
Энтеровирус, аденовирус, ВПЧ	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
Аденовирус	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
ВПЧ	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
ВПЧ, ЦМВ	1,33 %	1	2,85 %	1	0,09
Энтеровирус, аденовирус, ЦМВ, ВПЧ	4,00 %	3	5,71 %	2	0,08
ВПГ, ЦМВ, ВПЧ	4,00 %	3	5,71 %	2	0,08
Аденовирус, энтеровирус, ВПГ, ЦМВ, ВПЧ	2,67 %	2	2,85 %	1	0,11
Другие комбинации	38,67 %	29	20,00 %	7	0,06
Нет	6,67 %	5	8,57 %	3	0,07

Следует отметить, что статистически значимых межгрупповых отличий в частоте выявления в эндометрии различных вирусов и их комбинаций выявлено не было (за исключением частоты выявления некоторых комбинаций, которые были представлены в каждой группе в единичных вариантах).

Таким образом, сравнительный анализ общеклинической и медико-социальной характеристик пациенток в группах исследования выявил, что группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам. Это позволяет

исключить влияние фактора клинической неоднородности групп на полученные результаты.

2.2 Методы исследования

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Кроме того, в работе были использованы следующие методы исследования:

- 1) клинико-anamнестический;
- 2) эндоскопический-гистероскопия с биопсией эндометрия;
- 3) морфологический: гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование;
- 4) микробиологическое (культуральное) исследование эндометрия;
- 5) сонографический – ультразвуковое исследование матки и эндометрия;
- 6) биохимический – оценивалось содержание в периферической крови ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, АМГ, ТТГ, Т4 свободного;
- 7) статистический.

Приведем краткую характеристику каждого метода исследования.

Клинико-anamнестический метод

При оценке анамнеза оценивались общепринятые сведения акушерско-гинекологического анамнеза (параметры менструального цикла; количество в анамнезе беременностей, их исход; длительность бесплодия; частота применения и результативность методов ВРТ; перенесённые оперативные вмешательства на органах малого таза); перенесённые и сопутствующие гинекологические заболевания. Проведен анализ структуры соматической патологии.

Эндоскопический метод (гистероскопия)

Гистероскопия выполнялась на 18–23 день менструального цикла с

применением комплекта аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия), использовался гистероскоп диаметром 5 мм. В качестве оптической среды использовали изотонический раствор хлорида натрия. Во время гистероскопии оценивали:

- размеры и форму полости матки;
- наличие деформации полости матки;
- субъективные характеристики эндометрия (цвет, толщину, складчатость);
- состояние устьев маточных труб.

Биопсию эндометрия выполняли атравматичным наконечником Пайпеля «Ramipella» на 5-6 день после овуляции (на 19–21 день менструального цикла, при продолжительности 28 дней). Биопсия выполнялась модифицированным методом, который включал в себя несколько этапов:

1 этап – двукратная обработка влагалища и влагалищной части шейки матки антисептическим раствором;

2 этап – для исключения контаминации биоптата эндометрия микрофлорой влагалища и цервикального канала, в последний под визуальным контролем до внутреннего зева вводился прозрачный проводник из поливинилхлоридного материала диаметром 3 мм.

Морфологический метод

Гистологическое исследование

Морфологические исследования проводились в ЦМИ «Арчак» (директор – канд. мед. наук Р. А. Дзамуков). С целью выполнения гистологического исследования операционный материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине (рН 7.2), обезвоживали с помощью автоматической станции Leica TP1020 и заливали в парафин согласно стандартной гистологической схеме. Из полученных блоков готовили срезы 3–5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Исследование проводили при увеличении $\times 100$, $\times 400$ в микроскопе Olympus CX 31, (Япония). При световой микроскопии оценивались следующие параметры:

- соответствие строения эндометрия дню менструального цикла;
- состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия;
- наличие отека стромы (очагового, диффузного);
- наличие кровоизлияний в строме (очаговых, диффузных);
- наличие мононуклеарной инфильтрации стромы (очаговой, диффузной).

При наличии секреторной трансформации оценивали извитость желез, их количество, наличие секрета в просвете, выявляли присутствие пиноподий и оценивали степень их зрелости, определяли количество спиральных артерий, степень фиброза и его локацию, выявляли наличие воспалительных инфильтратов.

Иммуногистохимическое исследование

Данное исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). В качестве системы визуализации использовали Dako Cytomation LSAB2 System-HRP («Дакко», Дания). Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7.6. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме. При ИГХ биоптата эндометрия использовали следующие антитела производства (Dako) Cytomation: CD8+ [клон CD 8/144B] в стандартном разведении 1 : 50; CD20+ [клон L26] в стандартном разведении 1:40; CD 4+ [клон 4 B12] в стандартном разведении 1 : 50; CD 138+ [клон M115] в стандартном разведении 1 : 50.

Иммуногистохимическим методом определяли наличие эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в железах и строме, а также контаминацию эндометрия вирусами (ВПГ, ВПЧ, ЦМВ, Эпштейн – Барр, энтеровирус, аденовирус).

Все образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, затем производилось обезвоживание и помещение в парафин, в соответствии со

стандартной гистологической методикой. Парафиновые блоки, в дальнейшем, составили основу для подготовки микротомных срезов размером 5–7 мкм. Окрас полученных срезов производился гематоксилином и эозином, по методологии Ван-Гизон и с использованием моноклональных антител. Визуализация антигенреактивных клеток осуществлялась с использованием тест-системы «Ultra Vision Quanto Detection Sistem» (Thermo Fisher Scientific, UK).

Микробиологическое (культуральное) исследование аспирата полости матки с определением чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на 5-6 день после овуляции (на 19–21 день менструального цикла, при продолжительности 28 дней). Исследование осуществлялось на аналитической системе автоматизации микробиологического посева PreviIsola, bio Merieux (Франция); системе идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии VITEKMS, bioMerieux (Франция); автоматизированной системе для окрашивания по Граму Previ Color Gram, bio Merieux (Франция); бактериологическом автоматическом анализаторе VITEKXL, bio Merieux (Франция).

Ультразвуковое исследование матки и эндометрия выполняли на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла с помощью аппарата «VOLUSON 730» (Австрия) с частотой для трансабдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального – 5 МГц в режиме «real-time processing».

Для гормонального исследования (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, АМГ, ТТГ, Т4 свободный) производили забор венозной крови на 2-3 день менструального цикла (реактивы Siemens, Beckman Coulter, лаборатория «АВА-Казань»).

Методы лечения

- Традиционное лечение хронического эндометрита, использованное в группе сравнения, включало применение этиотропной терапии при верификации инфекционного агента, противовирусную терапию и коррекцию воспалительного процесса – инозин пранобекс 500 мг два раза в сутки в течение 3 недель, циклическую гормональную терапию по схеме:

- с 5 по 25 сутки менструального цикла был назначен 17-β эстрадиол в

форме геля трансдермально, дозировка в сутки составила 2–4 г;

- с 14 по 25 сутки назначался дидрогестерон в суточной дозировке 20 мг.

Комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, примененное в основной группе, включало следующие компоненты:

- на 26-27 сутки менструального цикла вакуум аспирация измененного эндометрия медицинским хирургическим отсасывателем «Vacus 7305» фирмы «DIXION», Россия (производительность 30 л/мин с диапазоном давления 20–90 кПа) имела цель минимизировать травмирующий фактор и бережное обнажение базальной пластины;

- после вакуум аспирации интраоперационно введение внутриматочно высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля для профилактики фиброобразования;

- внутривенное применение гидролизата плаценты человека в течение 3 недель, как иммуномодулирующего компонента и препарата, стимулирующего саногенез;

- двухфазная гормонотерапия (17- β эстрадиол в виде геля трансдермально в комплексе с дидрогестероном) – с целью улучшения регенераторных способностей, для полноценной пролиферации и секреторной трансформации эндометрия.

Эффективность проведённой терапии оценивалась не позднее 12 месяцев после её завершения по следующим показателям:

- купирование клинических симптомов заболевания (частота симптомов исходно и в цикле после лечения);

- восстановление эхографической картины эндометрия (переднезадний размер М-эхо в динамике цикла исходно и после лечения);

- частоте биохимической беременности;

- частоте клинической беременности;

- частоте самопроизвольных выкидышей;

- частоте неразвивающейся беременности;

- частоте родов.

Биохимическую беременность диагностировали с помощью определения в крови β -субъединицы хорионического гонадотропина.

Клинической считали беременность при наличии детекции с помощью ультразвукового исследования плодного яйца в полости матки (на 21 день после переноса эмбрионов в протоколе ЭКО).

Самопроизвольным выкидышем считали потерю беременности, происходящую до 22 недель с весом плода менее 500 г.

Диагноз неразвивающейся беременности устанавливался при трансвагинальном ультразвуковом сканировании при наличии следующих признаков:

- 1) отсутствие сердечной деятельности плода при копчико-теменном размере эмбриона ≥ 7 мм;
- 2) отсутствие эмбриона при наличии плодного яйца диаметром > 20 мм.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10; описательной статистики программы Excell 2013). Оценивали показатели вариационного ряда: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность отличий (p) средних величин определяли на основании t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора рассчитывали критерий Хи-квадрат (χ^2), при количестве наблюдений менее 10 – критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для определения риска наступления исхода при изучаемом факторе оценивали относительный риск (OR) с 95 %-м (верхним и нижним) доверительным интервалом (ДИ). Для прогнозирования вероятности того или иного исхода на основании определенного параметра применяли метод логистической регрессии. Вероятность события (y) обозначали как «более 0,5» или «менее 0,5». Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна – Уитни для несвязанных выборок и Вилкоксона для связанных выборок. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции ® Спирмана.

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ ЭНДОМЕТРИЯ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ результатов исходной оценки эндометрия в группах исследования

При анализе ультразвуковых параметров матки у женщин в группах исследования было установлено, что исходно значимые различия по всем анализируемым параметрам отсутствовали (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопоставление исходных ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования

Параметр	Характеристика (M (SD))		p
	основная группа	группа сравнения	
М-эхо, мм	5,69 (SD = 0,88)	5,72 (SD = 0,91)	0,08
Длина, мм	50,55 (SD = 1,01)	50,52 (SD = 0,89)	0,10
Ширина, мм	31,59 (SD = 1,04)	31,61 (SD = 1,01)	0,09
Передне-задний размер, мм	39,91 (SD = 0,92)	39,88 (SD = 0,97)	0,11
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,55 (SD = 0,06)	0,54 (SD = 0,07)	0,11

По всем анализируемым ультразвуковым и доплерографическим параметрам между группами были выявлены некоторые различия, однако, они не достигали статистически значимого уровня.

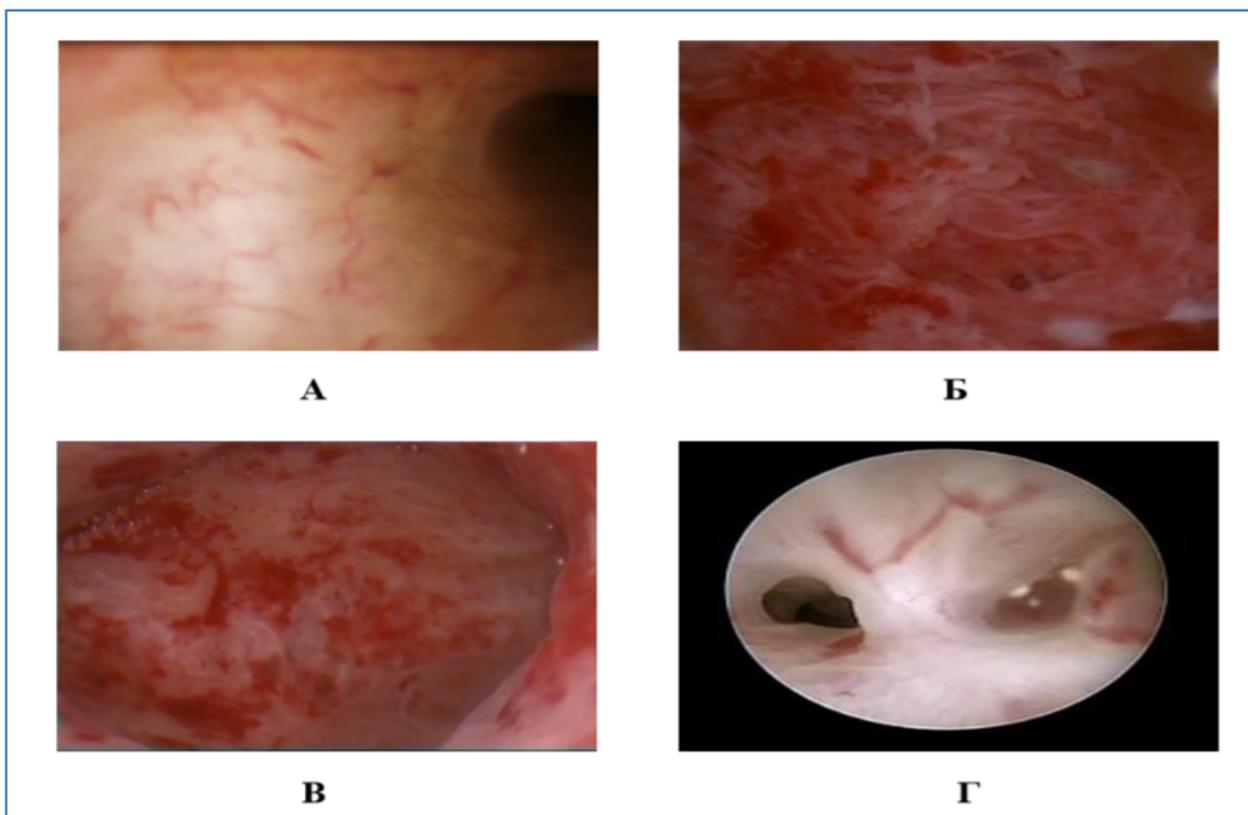
Посредством гистероскопического исследования было выявлено, что изменения эндометрия несколько чаще определялись в группе сравнения, чем в основной группе, однако выявленные различия не достигали статистически достоверного уровня (Таблица 8).

При анализе данных обращает на себя внимание тот факт, что ведущим визуальным изменением эндометрия при проведении гистероскопии в обеих группах была «неоднородность» эндометрия (Рисунок 6). На втором месте по распространенности как в основной, так и в группе сравнения оказалось усиление

сосудистого рисунка. Основой подобной картины поверхности эндометрия являются изменения его морфофункциональных характеристик, в том числе нарушений микроциркуляции и активности пролиферативных и склеротических процессов.

Таблица 8 – Сопоставление исходных результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования

Признак	Доля пациенток (абс./%)				p
	основная группа		группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	33	44 %	15	42,85 %	0,09
Визуальные изменения эндометрия, в том числе:	42	56 %	20	57,14 %	0,11
гиперемия слизистой оболочки	15	35,71 %	7	35 %	0,14
«неоднородность» эндометрия	34	80,95 %	17	85 %	0,09
усиление сосудистого рисунка	23	54,76 %	10	50 %	0,09
внутриматочные синехии	2	4,76 %	1	5 %	0,10



Примечания: А – усиление сосудистого рисунка; Б – неравномерная толщина эндометрия; В – гиперемия слизистой оболочки эндометрия; Г – синехии полости матки.

Рисунок 6 – Визуальные изменения эндометрия у пациенток основной группы, выявленные при проведении гистероскопии

При изучении эндометрия до начала терапии ХрЭ в группах исследования выявили наличие процесса секреции в клетках поверхностного эпителия (81,33 % женщин основной группы и 85,71 % женщин группы сравнения, $p = 0,09$). В процессе морфологического исследования эндометрия особое внимание обращалось на наличие и выраженность фиброза стромы желез или стромы эндометрия, склероза спиральных артерий, состояние пиноподий. В результате было установлено, что исходно состояние эндометрия у женщин в группах исследования было сопоставимо по всем изучаемым параметрам (Таблица 9, Рисунок 7).

Таблица 9 – Сопоставление исходных результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группах исследования

Морфологические показатели	Доля пациенток (абс./%)				p
	основная группа		группа сравнения		
Фиброз стромы					
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкий	10	13,33 %	4	11,43 %	0,09
Умеренный	42	56 %	19	54,29 %	0,09
Выраженный	19	25,33 %	9	25,71 %	0,16
Грубый диффузно-очаговый	2	2,67 %	1	2,85 %	0,17
Отсутствует	2	2,67 %	2	5,71 %	0,08
Фиброз желез					
Есть	61	81,67 %	28	80 %	0,09
Нет	14	18,67 %	7	20 %	0,08
Склероз спиральный артерий					
Есть	54	72 %	26	74,28 %	0,08
Нет	21	28 %	9	25,72 %	0,07
Комплексная железистая гиперплазия					
Есть	51	68 %	24	68,57 %	0,14
Нет	24	32 %	11	31,43 %	0,09
Очаговая гиперплазия/тенденция к образованию полипов					
Есть	26	34,67 %	12	34,29 %	0,12
Нет	49	65,33 %	23	65,71 %	0,15

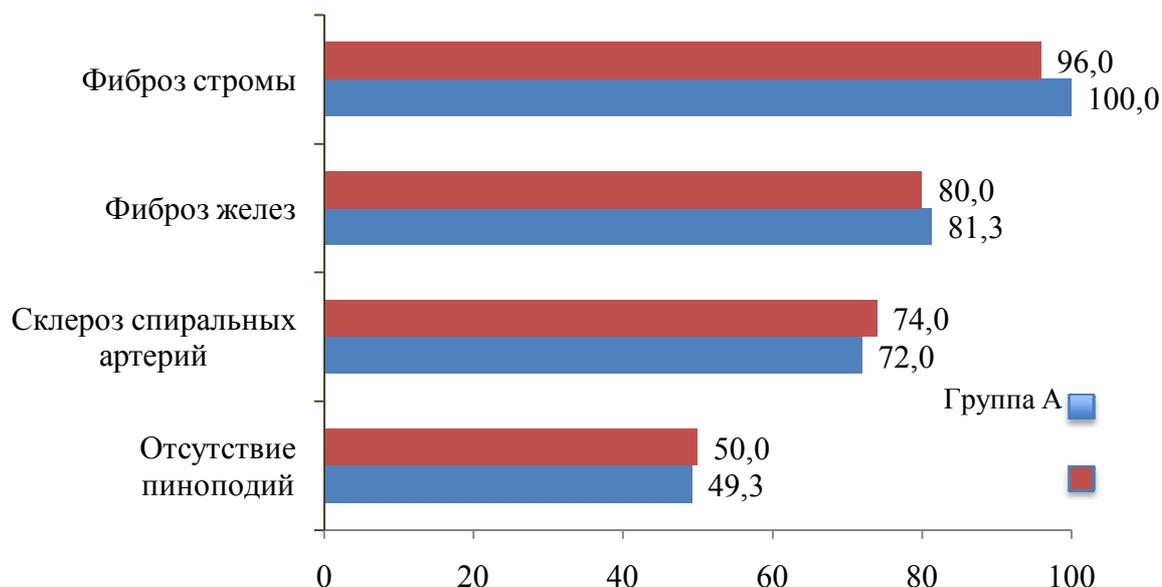


Рисунок 7 – Результаты морфологического исследования эндометрия до лечения (%)

Практически у всех пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе отмечался фиброз стромы, причем преобладали признаки умеренного фиброза. Его отсутствие было зафиксировано в единичных случаях. Кроме того, у подавляющего большинства пациенток в обеих группах был выявлен фиброз желез, а также склероз спиральных артерий. Кроме того, у 2/3 пациенток в обеих группах были выявлены признаки комплексной железистой гиперплазии, а в 1/3 случаев – очаговая гиперплазия (тенденция к образованию полипов) (Рисунки 8 и 9).

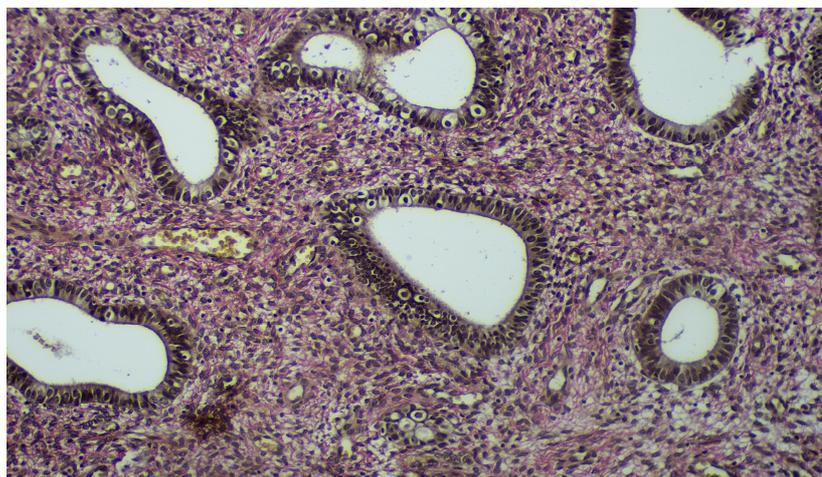


Рисунок 8 – Результаты исходного морфологического исследования эндометрия у пациентки основной группы. Эндометрий с выраженным поствоспалительным фиброзом стромы. окраска по методу ван Гизона. Увеличение 200

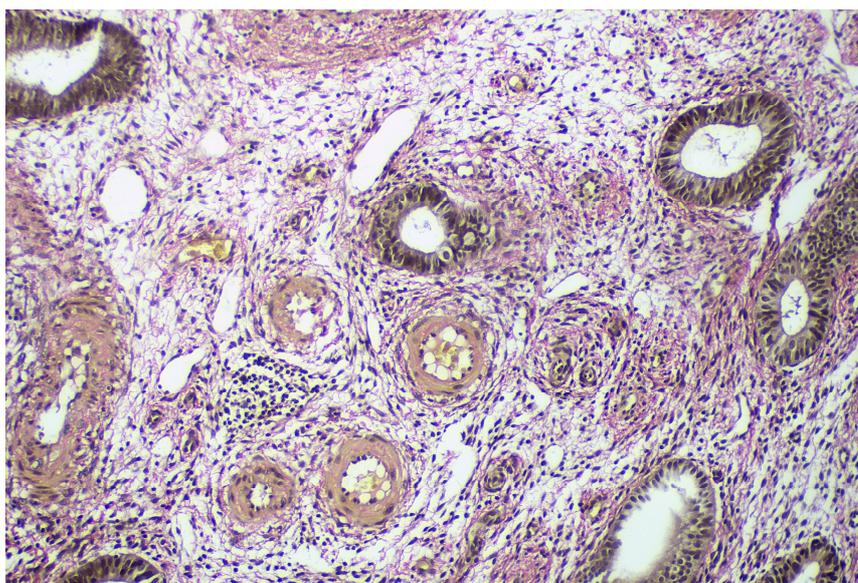


Рисунок 9 – Эндометрий с выраженным периваскулярным фиброзом гипертрофированных спиральных артерий. Окраска по методу ван Гизона.

Увеличение 200

Кроме того, при гистологическом исследовании биоптатов у части пациенток обеих групп были выявлены признаки воспалительных изменений эндометрия (Таблица 10).

Таблица 10 – Сопоставление исходных результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группах исследования

Характеристики	Доля пациенток (абс./%)				p
	основная группа		группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Отек стромы, в том числе:	17	22,67 %	9	25,71 %	0,08
Очаговый	16	21,33 %	8	22,86 %	0,09
Диффузный	1	1,33 %	1	2,86 %	0,09
Кровоизлияние в строме, в том числе:	18	24 %	9	25,71 %	0,10
Очаговое	17	22,67 %	8	22,86 %	0,14
Диффузное	1	1,33 %	1	2,86 %	0,09
Мононуклеарная инфильтрация стромы, в том числе:	26	34,66 %	12	34,29 %	0,12
Очаговая	22	29,33 %	10	28,57 %	0,08
Диффузная	4	5,33 %	2	5,72 %	0,10

Практически у четверти обследованных женщин был выявлен отек стромы (Рисунок 10) (преимущественно очаговый), кровоизлияния в строме (в большинстве случаев также очаговые), а у трети женщин – мононуклеарная инфильтрация (Рисунок 11) (также в основной очагового характера). Плазматические клетки в строме эндометрия, которые являются диагностическим признаком ХЭ, выявлены не были. Это, вероятно, связано с наличием мононуклеарной инфильтрации стромы, которая может затруднять гистологическое обнаружение плазмоцитов. При сопоставлении данных, полученных в разных группах исследования, статистически значимых различий между ними выявлено не было.

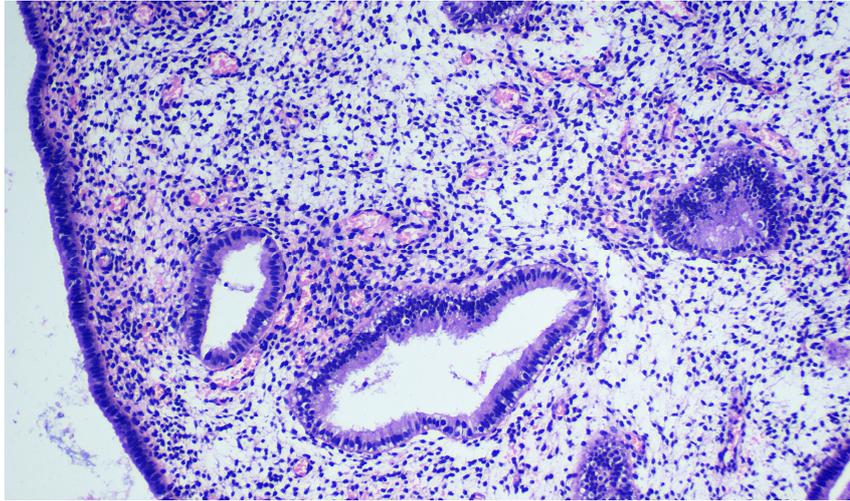
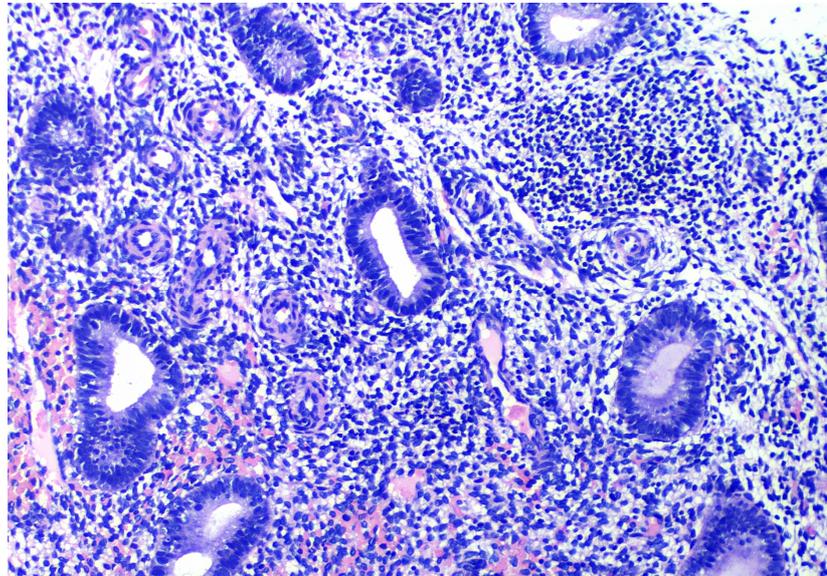


Рисунок 10 – Отек стромы



Примечания: А – очаговые $\times 200$; Б – диффузные $\times 100$.

Рисунок 11 – Мононуклеарная инфильтрация

При анализе состояния пиноподий у пациенток в группах исследования до начала терапии ХрЭ было установлено, что примерно у половины из них были выявлены участки, на которых пиноподии отсутствовали. Кроме того, было установлено, что лишь у половины пациенток в день предполагаемого окна имплантации пиноподии были развитыми (Таблица 11).

Таблица 11 – Сопоставление исходного состояния пиноподий у пациенток групп исследования

Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс./%)				p
	основная группа		группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Развивающиеся	16	21,33 %	7	20,00 %	0,09
Развитые	41	54,67 %	19	54,28 %	0,12
Регрессирующие	18	24,00 %	9	25,71 %	0,10
Наличие участков без пиноподий	37	49,33 %	17	48,57 %	0,09
Пиноподии разной формы	61	81,33 %	29	82,86 %	0,08
Пиноподии разных размеров	67	89,33 %	31	88,57 %	0,08

При изучении состояния пиноподий у пациенток с ХрЭ было также установлено, что у большинства женщин в обеих группах они были разной формы и размера, т. е. отмечался их мозаицизм (Рисунки 12 и 13).

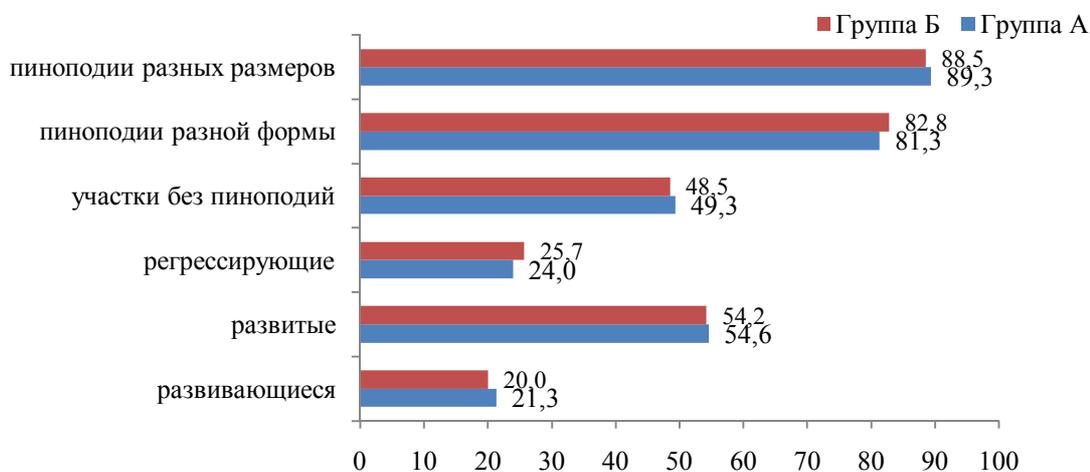
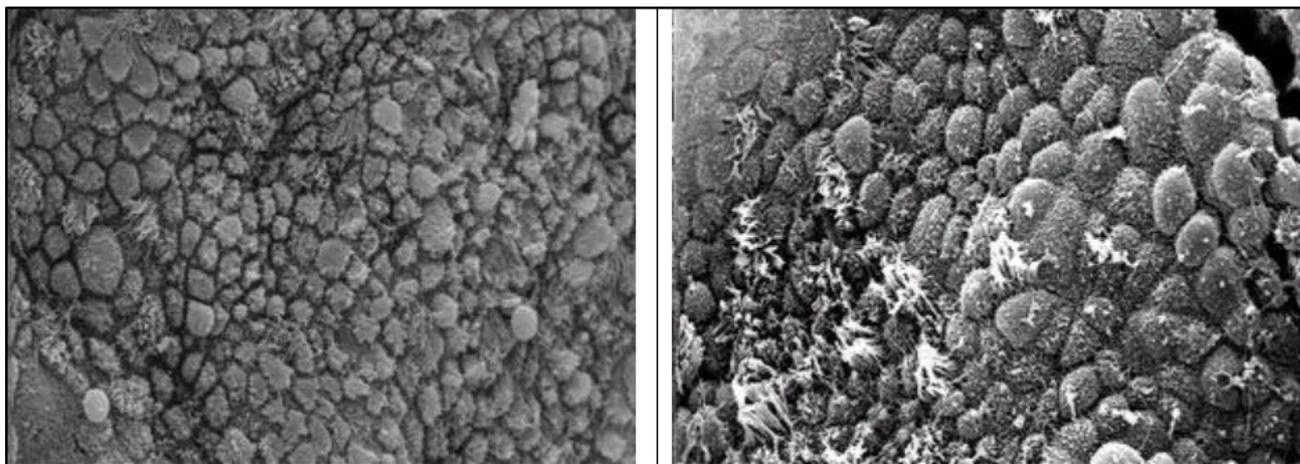


Рисунок 12 – Результаты исследования состояния пиноподий эндометрия до лечения (%)



А

Б

Примечания: А – мозаицизм наличия, стадии развития, формы и размеров пиноподий, множество коротких, толстых микроворсинок, появление цилиарных клеток; Б – большое количество мелких пиноподий, поверхность которых покрыта короткими, толстыми, густыми микроворсинками, неравномерно расположенные многочисленные цилиарные клетки. СЭМ. $\times 2000$. Шкала баров = 5 мкм.

Рисунок 13 – Пиноподии у пациентки основной группы

Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия позволило определить экспрессию рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме (Таблица 12, Рисунок 14).

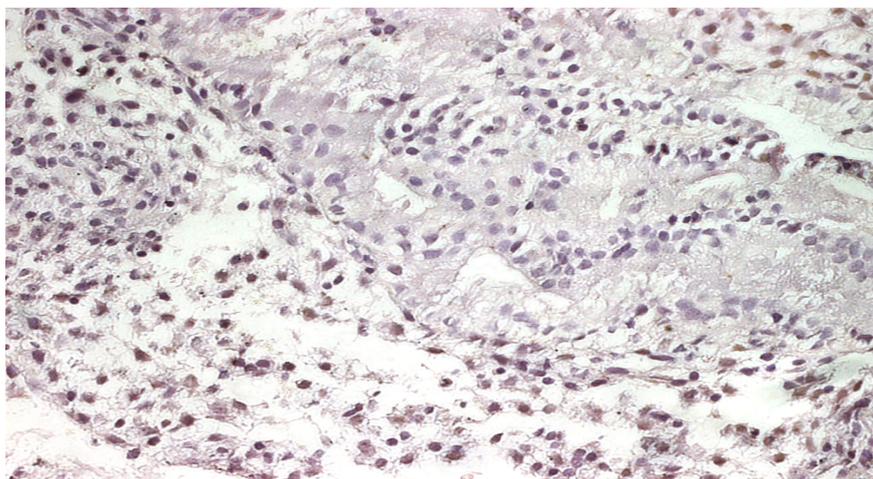


Рисунок 14 – Биоптатэндометрия на 20-й день менструального цикла. Низкий уровень экспрессии стероидных рецепторов. Иммуногистохимическое исследование, двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод. Окраска диаминобензидином и гематоксилином. Увеличение 300

Таблица 12 – Сопоставление исходной количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток групп исследования (удельный вес пациенток, абс./%)

Группы	Количество рецепторов									
	норма		умеренный дефицит		выраженный дефицит		избыток		отсутствие	
ER в эпителии										
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
группа А	31	41,33 %	16	21,33 %	7	9,33 %	15	20 %	6	8 %
группа Б	14	40 %	8	22,86 %	3	8,57 %	8	22,86 %	2	5,71 %
р	0,09		0,09		0,09		0,10		0,07	
ER в строме										
группа А	23	30,67 %	17	22,67 %	16	21,33 %	9	12 %	10	13,33 %
группа Б	10	28,57 %	7	20 %	8	22,86 %	3	8,57 %	7	20 %
р	0,08		0,08		0,09		0,07		0,07	

Продолжение таблицы 12

Группы	Количество рецепторов									
	норма		умеренный дефицит		выраженный дефицит		избыток		отсутствие	
PR в эпителии										
группа А	47	62,67 %	10	13,33 %	5	6,67 %	11	14,67 %	2	2,67 %
группа Б	22	62,86 %	4	11,43 %	2	5,71 %	5	14,29 %	2	5,71 %
p	0,11		0,08		0,08		0,14		0,07	
PR в строме										
группа А	55	73,33 %	6	8,00 %	5	6,67 %	8	10,67 %	1	1,33 %
группа Б	26	74,29 %	3	8,57 %	2	5,71 %	3	8,57 %	1	2,85 %
p	0,08		0,12		0,09		0,08		0,08	

Примерно у трети женщин в обеих группах был выявлен дефицит рецепторов к эстрогенам в эпителии, а в 5–8 % случаев – их полное отсутствие. Еще более выраженным был дефицит этих рецепторов в строме – он был выявлен в 42–43 % случаев, а частота выявления их полного отсутствия достигала 20 %. Кроме того, в обеих группах была выявлена тенденция к более выраженному избытку ER-рецепторов в эпителии по сравнению со стромой.

При анализе полученных данных также было установлено, что дефицит прогестероновых рецепторов в эпителии в группах исследования был выявлен примерно в 16 % случаев, а в строме – у 13–14 % женщин. При этом доля женщин с дефицитом и избытком данных рецепторов, соответственно, в строме и эпителии, была сопоставима с долей пациенток с их дефицитом (Рисунок 15).

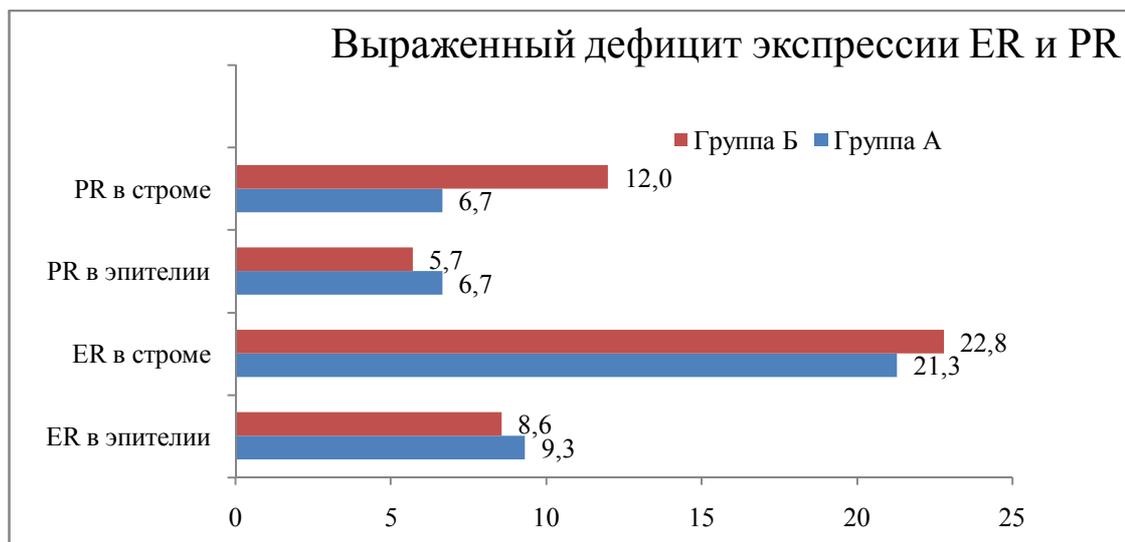


Рисунок 15 – Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия (%)

При сопоставлении результатов оценки экспрессии рецепторов стероидных гормонов у женщин из разных групп исследования статистически значимые различия выявлены не были.

Анализ уровня гонадотропных, тиреотропного и антимюллера гормона, пролактина, свободного тироксина в крови у женщин в анализируемых группах выявил, что все анализируемые гормоны находились в пределах референсных значений (Таблица 13).

Таблица 13 – Сопоставление исходных результатов исследования гормонов крови пациенток групп исследования

Наименование гормона	Результат (M (SD =))		p
	основная группа	группа сравнения	
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	7,71 (SD = 0,92)	7,79 (SD = 1,03)	0,12
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	8,57 (SD = 0,88)	8,47 (SD = 0,95)	0,09
Пролактин, мЕ/мл	521,46 (SD = 102,11)	527,02 (SD = 107,42)	0,08
Антимюллеров гормон, нг/мл	4,75 (SD = 0,57)	4,49 (SD = 0,89)	0,08
Тиреотропный гормон, мЕд/л	1,98 (SD = 0,37)	1,96 (SD = 0,44)	0,08
Тироксин свободный, пмоль/л	16,56 (SD = 1,02)	16,88 (SD = 2,05)	0,07

Статистических различий между группами ни по одному из изучаемых гормонов выявлено не было.

Таким образом, анализ исходного состояния женщин с ХрЭ и неудачами ЭКО в анамнезе позволил установить, что у большинства из них ультразвуковые параметры матки соответствовали норме. Ведущими визуальными изменениями эндометрия были «неоднородность» эндометрия. Усиление сосудистого рисунка. Кроме того, у большинства женщин в обеих группах эндометрий соответствовал второй фазе менструального цикла, практически у всех пациенток отмечался фиброз стромы, фиброз желез, а также склероз спиральных артерий. Кроме того, у 2/3 пациенток были выявлены признаки железистой гиперплазии, а в 1/3 случаев – очаговая гиперплазия. Практически у четверти обследованных женщин был выявлен отек стромы, кровоизлияния в строме, а у трети женщин – мононуклеарная инфильтрация (все изменения носили преимущественно очаговый характер). Примерно у половины пациенток были выявлены участки, на которых пиноподии отсутствовали, и лишь в 50 % случаев в день предполагаемого окна имплантации пиноподии были развитыми. Кроме того, у подавляющего большинства женщин отмечался их мозаицизм.

У трети пациенток был выявлен дефицит рецепторов к эстрогенам в эпителии, а в 42–43 % случаев – в строме. Дефицит прогестероновых рецепторов в эпителии в группах исследования был выявлен в 16 % случаев, а в строме – у 13–14 % женщин. Уровни гонадотропных, тиреотропного и антимюллерова гормонов, пролактина, свободного тироксина в крови у женщин находились в пределах референсных значений. Статистически значимых различий между группами ни по одному из анализируемых параметров выявлено не было, что позволяет исключить влияние фактора исходной клинической неоднородности групп исследования на полученные в дальнейшем результаты.

3.2 Анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток основной группы

При анализе динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у женщин основной группы после завершения курса лечения было выявлено статистически значимое увеличение толщины эндометрия, а также ширины и передне-заднего размера матки (Таблица 14).

По остальным анализируемым ультразвуковым и доплерометрическим параметрам матки статистически значимая динамика в результате проведенного лечения отсутствовала.

Таблица 14 – Анализ динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в основной группе

Параметр	Характеристика (M (SD))		p
	до лечения	после лечения	
М-эхо, мм	5,69 (SD = 0,88)	9,32 (SD = 1,04)	0,04
Длина, мм	50,55 (SD = 1,01)	50,42 (SD = 2,11)	0,09
Ширина, мм	31,59 (SD = 1,04)	32,86 (SD = 1,07)	0,04
Передне-задний размер, мм	39,91 (SD = 0,92)	42,87 (SD = 1,21)	0,04
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,55 (SD = 0,06)	0,53 (SD = 0,09)	0,06

Анализ результатов повторной гистероскопической оценки эндометрия у пациенток основной группы после лечения выявил, что в группе увеличилась доля женщин с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и значимо сократилась доля пациенток с выявленными аномалиями (Таблица 15).

Таблица 15 – Анализ динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в основной группе

Признак	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	33	44 %	54	72 %	0,03
Визуальные изменения эндометрия, в том числе:	42	56 %	21	28 %	0,007
гиперемия слизистой оболочки	15	35,71 %	5	23,81 %	0,04
«неоднородность» эндометрия	34	80,95 %	9	42,86 %	0,03
усиление сосудистого рисунка	23	54,76 %	5	23,81 %	0,03
внутриматочные синехии	2	4,76 %	2	9,52 %	0,07

Результаты свидетельствуют, что по всем выявленным патологическим признакам отмечалась положительная динамика – сократилась доля женщин, у которых была выявлена гиперемия слизистой, «неоднородность» эндометрия, а также усиление сосудистого рисунка. Исключение составила лишь доля женщин с выявленными синехиями – она практически не изменилась. Полученные данные были расценены как свидетельство нормализации морфофункциональных характеристик эндометрия у большинства женщин экспериментальной группы.

При изучении морфологической картины эндометрия после завершения лечения ХрЭ в основной группе было установлено возрастание доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла – 81,33 % до 100,00 % ($p = 0,04$).

Женщины, получавшие комплексную терапию имели наиболее качественную секреторную трансформацию эндометрия.

Маточные железы имели широкие складчатые просветы, пилообразную и звездчатую форму, эпителий желез низкий с просветленной цитоплазмой, неровным апикальным краем вследствие апокриновой секреции, в просвете большинства желез определялась слизь (Рисунок 16).

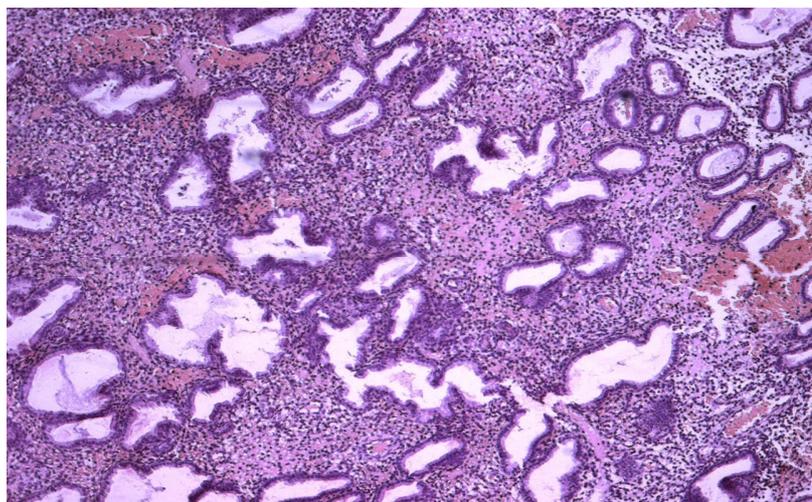


Рисунок 16 – Структурная организация слизистой оболочки матки пациентки, прошедшей комплексное лечение. Широкие складчатые просветы маточных желез. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×16

Патоморфологические изменения эндометрия женщин этой группы соответствовали полноценно сформированной средней стадии фазы секреции на этапе перехода в позднюю стадию (Рисунок 17).

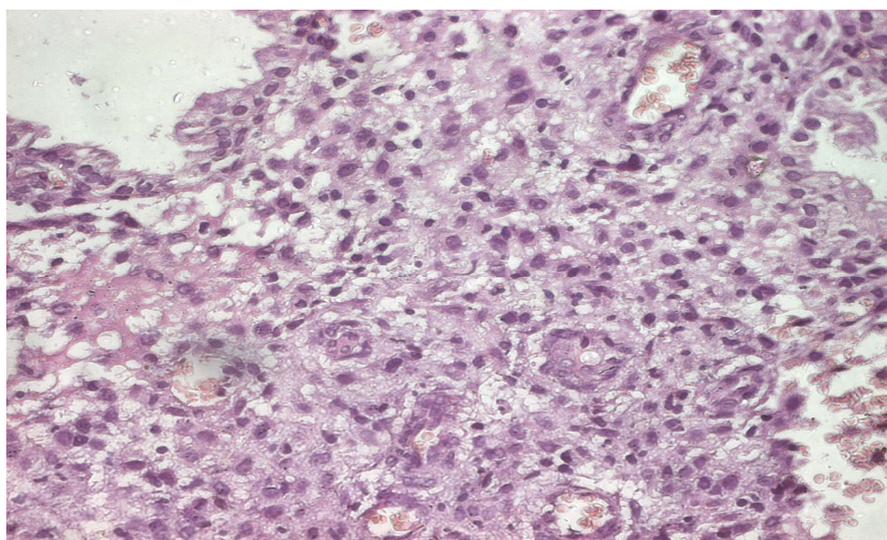


Рисунок 17 – Структурная организация слизистой оболочки матки пациентки, прошедшей комплексное лечение. Крупные стромальные клетки и полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×16

Таблица 16 – Анализ динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в основной группе

Морфологические показатели	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
Фиброз стромы					
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкий	10	13,33 %	39	52 %	0,005
Умеренный	42	56 %	3	4 %	0,003
Выраженный	19	25,33 %	0	0	—
Грубый диффузно-очаговый	2	2,67 %	0	0	—
Отсутствует	2	2,67 %	33	44 %	0,004
Фиброз желез					
Есть	61	81,33 %	23	30,67 %	0,02
Нет	14	18,67 %	52	69,33 %	0,003
Склероз спиральный артерий					
Есть	54	72 %	15	20 %	0,003
Нет	21	28 %	60	80 %	0,004
Комплексная железистая гиперплазия					
Есть	51	68 %	11	14,67 %	0,004
Нет	24	32 %	64	85,33 %	0,03
Очаговая гиперплазия/тенденция к образованию полипов					
Есть	26	34,67 %	6	8 %	0,002
Нет	49	65,33 %	69	92 %	0,03

Было выявлено сокращение доли пациенток с фиброзом стромы, желез, склерозом спиральных артерий, а также комплексной и очаговой гиперплазии (Таблица 16).

В результате проведенного лечения в основной группе перестали выявляться пациентки с грубым диффузно-очаговым и выраженным фиброзом стромы, а доля женщин с отсутствием фиброза возросла в 16,5 раз. В то же время, обращает на себя внимание увеличение доли пациенток с легким фиброзом стромы – очевидно, за счет перехода в эту подгруппу женщин, у которых до лечения выявлялись более тяжелые степени фиброза.

Кроме того, при повторном гистологическом анализе биоптатов пациенток основной группы была выявлена положительная динамика признаков воспалительных изменений эндометрия (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в основной группе

Характеристики	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Отек стромы, в том числе:	17	22,67 %	6	8 %	0,03
Очаговый	16	21,33 %	6	8 %	0,03
Диффузный	1	1,33 %	0	0	—
Кровоизлияние в строме, в том числе:	18	24 %	5	6,67 %	0,03
Очаговое	17	22,67 %	5	6,67 %	0,03
Диффузное	1	1,33 %	0	0	—
Мононуклеарная инфильтрация стромы, в том числе:	26	34,66 %	5	6,67 %	0,02
Очаговая	22	29,33 %	5	6,67 %	0,04
Диффузная	4	5,33 %	0	0	—

В результате лечения в группе сократилась частота выявления отека стромы, кровоизлияния и мононуклеарной инфильтрации стромы. При этом во всех выявленных случаях изменения носили очаговый характер.

Повторный анализ состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ также выявил существенную положительную динамику в их состоянии (статистически значимое увеличение доли развитых пиноподий) (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ динамики состояния пиноподий у пациенток в основной группе

Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Развивающиеся	16	21,33 %	21	28 %	0,08
Развитые	41	54,67 %	52	69,33 %	0,04
Регрессирующие	18	24 %	2	2,67 %	0,03
Наличие участков без пиноподий	37	49,33 %	3	4 %	0,01
Пиноподии разной формы	61	81,67 %	10	13,33 %	0,04
Пиноподии разных размеров	67	89,33 %	9	12 %	0,05

Практически у 2/3 женщин при повторном обследовании были выявлены развитые пиноподии, тогда как доли пациенток с регрессирующими пиноподиями, а также без них сократились. Значительно уменьшились и проявления мозаицизма, причем это выражалось в значимом сокращении как доли женщин с пиноподиями разной формы, так и доли пациенток с пиноподиями разных размеров.

Повторное иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия позволило выявить возрастание экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме (Таблица 19).

Таблица 19 – Анализ динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в основной группе (удельный вес пациенток, абс./%)

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в эпителии					
до лечения	31 (41,33 %)	16 (21,33 %)	7 (9,33 %)	15 (20,00 %)	6 (8,00 %)
после лечения	52 (69,33 %)	11 (14,67 %)	1 (1,33 %)	11 (14,67 %)	0
p	0,04	0,04	0,03	0,06	—
ER в строме					
до лечения	23 (30,67 %)	17 (22,67 %)	16 (21,33 %)	9 (12,00 %)	10 (13,33 %)
после лечения	44 (58,67 %)	21 (28,00 %)	1 (1,33 %)	8 (10,67 %)	1 (1,33 %)
p	0,03	0,09	0,005	0,09	0,03
PR в эпителии					
до лечения	47 (62,67 %)	10 (13,33 %)	5 (6,67 %)	11 (14,67 %)	2 (2,67 %)
после лечения	52 (69,33 %)	9 (12,00 %)	0	14 (18,67 %)	0
p	0,09	0,10	—	0,08	—
PR в строме					
до лечения	55 (73,33 %)	6 (8,00 %)	5 (6,67 %)	8 (10,67 %)	1 (1,33 %)
после лечения	63 (84,00 %)	3 (4,00 %)	4 (5,33 %)	5 (6,67 %)	0
p	0,04	0,08	0,09	0,08	—

Обращает на себя внимание тот факт, что изменения коснулись преимущественно экспрессии рецепторов к эстрогенам. Так, в основной группе возросла доля женщин с нормальной экспрессией эстрогеновых рецепторов в эпителии и, напротив, сократилась доля лиц с их дефицитом. Кроме того, после завершения курса лечения в группе не было выявлено ни одного случая отсутствия эстрогеновых рецепторов в эпителии. Несколько иные тенденции

были выявлены при анализе динамики экспрессии ER в строме. В результате проведенной терапии в группе увеличилась доля пациенток с их нормальной экспрессией, но значимо сократилось количество женщин с выраженным дефицитом экспрессии данных рецепторов и их отсутствием (в то время как доля женщин с умеренным дефицитом практически не изменилась). Кроме того, не было выявлено и значимой динамики частоты выявления избытка экспрессии ER как в эпителии, так и в строме. Что касается экспрессии прогестероновых рецепторов, то значимая динамика по данному показателю в результате лечения была выявлена только по показателю в строме.

Таким образом, анализ динамики состояния эндометрия у пациенток основной группы позволил установить, что после проведенного курса лечения статистически значимо увеличилась толщина эндометрия, а также ширина и передне-задний размер матки. Кроме того, в группе увеличилась доля женщин с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и, напротив, значимо сократилась доля пациенток с выявленными изменениями, что свидетельствовало о нормализации морфофункциональных характеристик эндометрия у большинства женщин основной группы. Также в группе увеличилась доля пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла и, напротив, сократилась доля женщин с фиброзом стромы, желез, склерозом спиральных артерий, комплексной железистой гиперплазией, а также очаговой гиперплазией.

Кроме того, была выявлена положительная динамика признаков воспалительных изменений эндометрия, что выражалось в значимом уменьшении частоты выявления отека стромы, кровоизлияния и мононуклеарной инфильтрации стромы. Положительная динамика состояния эндометрия под влиянием проведенного лечения выражалась также и в значительном возрастании доли развитых пиноподий при одновременном сокращении доли женщин с регрессирующими пиноподиями, без них, а также с проявлениями мозаицизма.

В группе статистически значимо возросла доля женщин с нормальной экспрессией эстрогеновых рецепторов в эпителии и, напротив, сократилась доля

лиц с их дефицитом; значимо увеличилась доля пациенток с нормальной экспрессией ER в строме, сократилась только доля женщин с выраженным дефицитом их экспрессии, значимо увеличилась доля женщин с нормальной экспрессией прогестероновых рецепторов в строме.

В целом полученные данные свидетельствуют о достоверной эффективности предлагаемой схемы комплексной терапии в лечении ХрЭ у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе.

3.3 Анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток группы сравнения

При повторном изучении параметров матки у женщин, включенных в группу сравнения было установлено, что после завершения курса лечения достоверно увеличился среднегрупповой показатель толщины эндометрия, а также передне-задний размер матки (Таблица 20).

Таблица 20 – Анализ динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группе сравнения

Параметр	Характеристика (M (SD))		p
	до лечения	после лечения	
М-эхо, мм	5,72 (SD = 0,91)	9,11 (SD = 1,08)	0,04
Длина, мм	50,52 (SD = 0,89)	50,51 (SD = 1,21)	0,14
Ширина, мм	31,61 (SD = 1,01)	31,67 (SD = 1,02)	0,15
Передне-задний размер, мм	39,88 (SD = 0,97)	41,19 (SD = 1,01)	0,04
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,54 (SD = 0,07)	0,56 (SD = 0,08)	0,09

Проведенный курс лечения практически не оказал влияния на такие показатели как ширина матки и индекс резистентности спиральных артерий – различия с исходными данными оказались статистически недостоверными.

Изучение результатов повторной гистероскопической оценки эндометрия у пациенток группы сравнения выявил, что в группе значимо увеличилась доля

женщин с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и, напротив, уменьшилась доля пациенток с измененными морфофункциональными характеристиками.

В группе сократилась доля женщин с гиперемией слизистой оболочки, «неоднородностью» эндометрия, а также усилением сосудистого рисунка. При этом количество пациенток с выявленными внутриматочными синехиями осталось прежним.

В целом, эти данные свидетельствуют о нормализующем влиянии использованной схемы терапии на состояние эндометрия у женщин группы сравнения (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группе сравнения

Признак	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	15	42,85 %	19	54,29 %	0,04
Визуальные изменения эндометрия, в том числе:	20	57,14 %	16	45,71 %	0,03
гиперемия слизистой оболочки	7	35 %	4	25 %	0,03
«неоднородность» эндометрия	17	85 %	5	31,25 %	0,006
усиление сосудистого рисунка	10	50 %	6	37,5 %	0,03
внутриматочные синехии	1	5 %	1	6,25 %	0,09

Повторный анализ морфологической картины эндометрия после завершения курса терапии ХрЭ в группе сравнения выявил некоторое увеличение доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла – с 85,71 % до 88,57 %, однако эти различия не достигали статистически достоверного уровня ($p = 0,10$). Тем не менее, при изучении признаков фиброза стромы и желез, а также склероза спиральных артерий, комплексной железистой и очаговой гиперплазии была выявлена выраженная положительная динамика

(Таблица 22).

Таблица 22 – Анализ динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группе сравнения

Морфологические показатели	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
Фиброз стромы					
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкий	4	11,43 %	8	22,86 %	0,03
Умеренный	19	54,29 %	12	34,28 %	0,02
Выраженный	9	25,71 %	3	8,57 %	0,02
Грубый диффузно-очаговый	1	2,85 %	1	2,85 %	-
Отсутствует	2	5,71 %	11	31,43 %	0,02
Фиброз желез					
Есть	28	80 %	19	54,29 %	0,02
Нет	7	20 %	16	45,71 %	0,02
Склероз спиральный артерий					
Есть	26	74,28 %	14	40 %	0,02
Нет	9	25,72 %	21	60 %	0,02
Комплексная железистая гиперплазия					
Есть	24	68,57 %	10	28,57 %	0,02
Нет	11	31,43 %	25	71,43 %	0,03
Очаговая гиперплазия/тенденция к образованию полипов					
Есть	12	34,29 %	7	20 %	0,03
Нет	23	65,71 %	28	80 %	0,03

По всем анализируемым параметрам статистически значимо уменьшилась доля женщин с выявленными патологическими изменениями стромы, желез и спиральных артерий, а также с комплексной железистой и очаговой гиперплазией. Исключение составила лишь доля пациенток с легким фиброзом стромы – их доля увеличилась. Однако, мы расценили этот факт также как свидетельство эффективности проведенной терапии, поскольку, очевидно, в эту подгруппу перешли женщины с исходно более выраженным фиброзом стромы.

При повторном гистологическом анализе биоптатов эндометрия в группы сравнения также было выявлено снижение выраженности признаков воспалительных изменений эндометрия (Таблица 23.)

Таблица 23 – Анализ динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группе сравнения

Характеристики	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Отек стромы в том числе:	9	25,71 %	6	17,14 %	0,04
Очаговый	8	22,86 %	5	14,29 %	0,04
Диффузный	1	2,86 %	1	2,86 %	—
Кровоизлияние в строме, в том числе:	9	25,71 %	5	14,29 %	0,04
Очаговое	8	22,86 %	5	14,29 %	0,04
Диффузное	1	2,86 %	0	0	—
Мононуклеарная инфильтрация стромы, в том числе:	12	34,29 %	7	20 %	0,03
Очаговая	10	28,57 %	6	17,14 %	0,04
Диффузная	2	5,72 %	1	2,86 %	0,09

После проведенного лечения в группе значительно сократилась доля женщин с выявленным отеком стромы, кровоизлияниями и мононуклеарной инфильтрацией стромы. При этом в большинстве случаев изменения были очаговыми.

При повторном изучении состояния пиноподий у женщин из группы сравнения также была установлена положительная динамика, которая выражалась преимущественно в значимом возрастании доли развитых пиноподий, а также сокращении доли женщин без пиноподий (Таблица 24).

Таблица 24 – Анализ динамики состояния пиноподий у пациенток в группе сравнения

Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс./ %)				p
	до лечения		после лечения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Развивающиеся	7	20 %	8	22,86 %	0,11
Развитые	19	54,28 %	23	65,71 %	0,04
Регрессирующие	9	25,71 %	4	11,43 %	0,03
Наличие участков без пиноподий	17	48,57 %	7	20 %	0,03
Пиноподии разной формы	29	82,86 %	21	60 %	0,03
Пиноподии разных размеров	31	88,57 %	22	62,86 %	0,03

После завершения курса терапии ХрЭ почти у 2/3 пациенток были выявлены развитые пиноподии, тогда как доли женщин с регрессирующими пиноподиями, а также без них значительно уменьшились. Статистически значимо сократилась и доля женщин с проявлениями мозаицизма, причем как с выявленными пиноподиями разной формы, так и разных размеров.

При повторном иммуногистохимическом анализе биоптатов эндометрия женщин группы сравнения было показано увеличение экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме, однако, оно было неоднородным (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группе сравнения (абс./%)

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в эпителии					
до лечения	14 (40,00 %)	8 (22,86 %)	3 (8,57 %)	8 (22,86 %)	2 (5,71 %)
после лечения	19 (54,29 %)	7 (20,00 %)	2 (5,71 %)	7 (20,00 %)	0
p	0,04	0,10	0,09	0,09	—
ER в строме					
до лечения	10 (28,57 %)	7 (20,00 %)	8 (22,86 %)	3 (8,57 %)	7 (20,00 %)
после лечения	16 (45,71 %)	11 (31,43 %)	4 (11,43 %)	1 (2,86 %)	3 (8,57 %)
p	0,03	0,04	0,04	0,09	0,03
PR в эпителии					
до лечения	22 (62,86 %)	4 (11,43 %)	2 (5,71 %)	5 (14,29 %)	2 (5,71 %)
после лечения	23 (65,71 %)	6 (17,14 %)	1 (2,86 %)	4 (11,43 %)	1 (2,86 %)
p	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08
PR в строме					
до лечения	26 (74,29 %)	3 (8,57 %)	2 (5,71 %)	3 (8,57 %)	1 (2,85 %)
после лечения	27 (77,14 %)	3 (8,57 %)	1 (2,86 %)	4 (11,43 %)	0
p	0,09	—	0,08	0,08	—

После проведенного курса лечения у женщин группы сравнения преимущественно изменилась экспрессия ER рецепторов – статистически значимо возросла доля пациенток с нормальной экспрессией, причем как в эпителии, так и в строме. Кроме того, значимо сократилось количество женщин с их умеренным и выраженным дефицитом, а также отсутствием в строме. Также, обращает на себя внимание тот факт, что в результате лечения в группе перестали

выявляться пациентки, у которых ER рецепторы в эпителии отсутствовали. В то же время, значимой динамики экспрессии прогестероновых рецепторов в результате лечения выявлено не было, причем как в строме, так и в эпителии.

Таким образом, анализ состояния эндометрия в результате проведенного курса лечения ХрЭ у пациенток группы сравнения позволил выявить достоверное увеличение среднегруппового показателя толщины эндометрия и передне-заднего размера матки; значимое увеличение доли пациенток с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и, напротив, сокращение доли женщин с измененными морфофункциональными характеристиками. Однако, при этом доля пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла, увеличилась незначительно.

Тем не менее, эффективность проведенной терапии проявилась в значимом уменьшении доли женщин с фиброзом стромы и желез, склерозом спиральных артерий, а также с комплексной железистой и очаговой гиперплазией. Кроме того, снизилась выраженность признаков воспаления эндометрия; значимо увеличилась доля развитых пиноподий, сократилось число женщин без пиноподий и с проявлениями мозаицизма.

Также было установлено возрастание доли пациенток с нормальной экспрессией ER рецепторов, причем как в эпителии, так и в строме, хотя экспрессия прогестероновых рецепторов практически не изменилась. Совокупность полученных данных позволяет прийти к выводу о частичной эффективности схемы терапии ХрЭ, использованной в группе сравнения.

3.4 Сравнительный анализ динамики состояния эндометрия в результате лечения пациенток в группах исследования

С целью выявления наиболее эффективной схемы терапии ХрЭ у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был проведен сравнительный анализ динамики состояния эндометрия после завершения курса лечения у пациенток в группах исследования.

В результате сопоставления данных УЗИ и доплерометрии было установлено, что динамика толщины эндометрия и длины матки была в группах исследования сопоставима.

В то же время, в группе А в результате лечения оказались более выраженными такие параметры матки как ширина и передне-задний размер (Таблица 26).

Таблица 26 – Сопоставление динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования

Параметр	Характеристика (M (SD))		p
	группа А	группа Б	
М-эхо, мм	9,32 (SD = 1,04)	9,11 (SD = 1,08)	0,17
Длина, мм	50,42 (SD = 2,11)	50,51 (SD = 1,21)	0,07
Ширина, мм	32,86 (SD = 1,07)	31,67 (SD = 1,02)	0,04
Передне-задний размер, мм	42,87 (SD = 1,21)	41,19 (SD = 1,01)	0,04
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,53 (SD = 0,09)	0,56 (SD = 0,08)	0,04

При анализе данных обращает на себя внимание тот факт, что в результате лечения индекс резистентности спиральных артерий в основной группе был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения.

Сравнительный анализ результатов повторной гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования выявил, что в результате лечения доля пациенток с нормальными результатами гистероскопии была достоверно больше в основной группе (Таблица 27).

Таблица 27 – Сопоставление динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования

Признак	Доля пациенток (абс./ %)				p
	группа А		группа Б		
	Абс.	%	Абс.	%	
Норма	54	72 %	19	54,29 %	0,03
Визуальные изменения эндометрия, в том числе:	21	28 %	16	45,71 %	0,03
гиперемия слизистой оболочки	5	23,81 %	4	25 %	0,11
«неоднородность» эндометрия	9	42,86 %	5	31,25 %	0,08
усиление сосудистого рисунка	5	23,81 %	6	37 %	0,04
внутриматочные синехии	2	9,52 %	1	6,25 %	0,08

При сопоставлении результатов анализа морфологической картины эндометрия после завершения лечения ХрЭ в группах исследования было установлено, что в основной группе доля пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла, была достоверно больше, чем в контроле 100,00 % и 88,57 % соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 18).

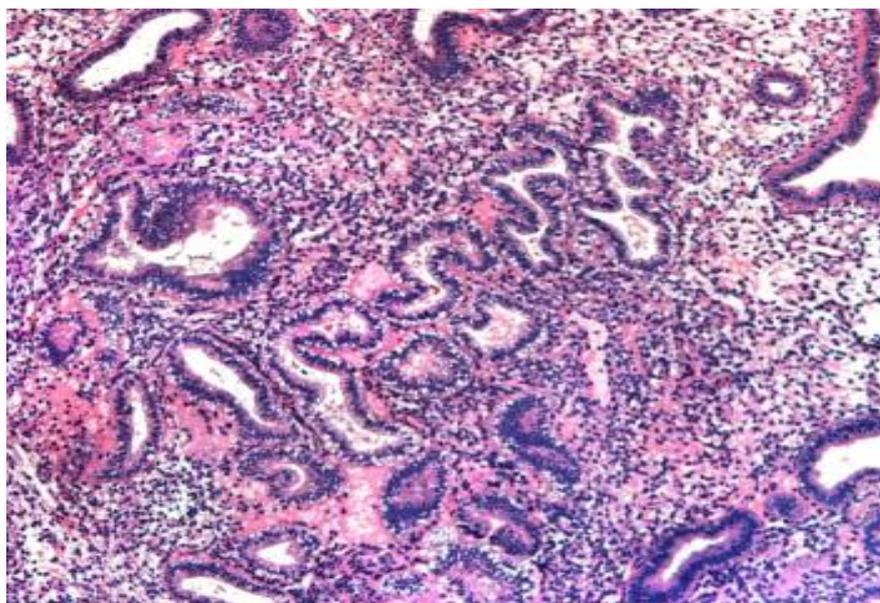


Рисунок 18 – После лечения – секреторный полноценный эндометрий после проведенной комплексной терапии

Кроме того, было выявлено, что в основной группе, в итоге, была меньше, чем в группе сравнения доля пациенток с фиброзом стромы и желез, склерозом спиральных артерий, комплексной железистой гиперплазией, а также очаговой гиперплазией (Таблица 28).

Обращает на себя внимание тот факт, что после проведенного курса лечения в основной группе перестали выявляться случаи выраженного и грубого диффузно-очагового фиброза стромы, тогда как в группе сравнения они по-прежнему регистрировались в единичных случаях.

Таблица 28 – Сопоставление динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группах исследования

Морфологические показатели	Доля пациенток (абс./%)				p
	группа А		группа Б		
	абс	%	абс	%	
Фиброз стромы					—
Легкий	39	52,00 %	8	22,86 %	0,03
Умеренный	3	4,0 %	12	34,28 %	0,005
Выраженный	0	0	3	8,57 %	—
Грубый диффузно-очаговый	0	0	1	2,85 %	—
Отсутствует	33	44,00 %	11	31,43 %	0,03
Фиброз желез					
Есть	23	30,67 %	19	54,29 %	0,03
Нет	52	69,33 %	16	45,71 %	0,03
Склероз спиральный артерий					
Есть	15	20,00 %	14	40,00	0,04
Нет	60	80,00 %	21	60,00	0,04
Комплексная железистая гиперплазия					
Есть	11	14,67 %	10	28,57 %	0,04
Нет	64	85,33 %	25	71,43 %	0,04
Очаговая гиперплазия/тенденция к образованию полипов					
Есть	6	8,00 %	7	20,00 %	0,04
Нет	69	92,00 %	28	80,00 %	0,04

Кроме того, при сопоставлении результатов повторного гистологического исследования биоптатов пациенток были выявлены достоверные различия по ряду признаков воспалительных изменений эндометрия (Таблица 29).

Таблица 29 – Сопоставление динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группах исследования

Характеристики	Доля пациенток (абс./%)				p
	группа А		группа Б		
	абс	%	абс	%	
Отек стромы, в том числе:	6	8,00 %	6	17,14 %	0,04
Очаговый	6	8,00 %	5	14,29 %	0,07
Диффузный	0	0	1	2,86 %	—
Кровоизлияние в строме, в том числе:	5	6,67 %	5	14,29	0,07
Очаговое	5	6,67 %	5	14,29 %	0,07
Диффузное	0	0	0	0	—
Мононуклеарная инфильтрация стромы, в том числе:	5	6,67 %	7	20,00 %	0,03
Очаговая	5	6,67 %	6	17,14 %	0,04
Диффузная	0	0	1	2,86 %	—

После проведенного лечения в основной группе реже, чем в группе сравнения, выявлялся отек стромы (за счет случаев очагового отека), а также мононуклеарная инфильтрация стромы (причем как диффузная, так и очаговая). В то же время, статистически значимых различий по частоте выявления кровоизлияний в строму между группами выявлено не было.

Сравнительный анализ результатов повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ также выявил существенные различия между группами (Таблица 30).

Таблица 30 – Сопоставление динамики состояния пиноподий у пациенток в группах исследования

Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс./%)				p
	группа А		группа Б		
	абс	%	абс	%	
Развивающиеся	21	28,00 %	8	22,86 %	0,07
Развитые	52	69,33 %	23	65,71 %	0,08
Регрессирующие	2	2,67 %	4	11,43 %	0,04
Наличие участков без пиноподий	3	4,00 %	7	20,00 %	0,03
Пиноподии разной формы	10	13,33 %	21	60,00 %	0,004
Пиноподии разных размеров	9	12,00 %	22	62,86 %	0,004

Сопоставление результатов повторного иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия у пациенток в группах исследования позволило выявить значимые различия экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме (Таблица 31).

Таблица 31 – Сопоставление динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группах исследования

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в эпителии					
Группа А абс/%	52 (69,33)	11 (14,67)	1 (1,33)	11 (14,67)	0
Группа Б абс/%	19 (54,29)	7 (20,00)	2 (5,71)	7 (20,00)	0
p	0,04	0,09	0,09	0,08	—
ER в строме					
группа А абс/%	44 (58,67)	21 (28,00)	1 (1,33)	8 (10,67)	1 (1,33)

Продолжение таблицы 31

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в строме					
группа Б абс/%	16 (45,71)	11 (31,43)	4 (11,43)	1 (2,86)	3 (8,57)
p	0,04	0,09	0,03	0,07	0,07
PR в эпителии					
группа А абс/%	52 (69,33)	9 (12,00)	0	14 (18,67)	0
группа Б абс/%	23 (65,71)	6 (17,14)	1 (2,86)	4 (11,43)	1 (2,86)
p	0,09	0,10	—	0,10	—
PR в строме					
группа А абс/%	63 (84,00)	3 (4,00)	4 (5,33)	5 (6,67)	0
группа Б абс/%	27 (77,14)	3 (8,57)	1 (2,86)	4 (11,43)	0
p	0,03	0,11	0,14	0,09	—

В результате проведенного лечения в основной группе была статистически больше, чем в группе сравнения, доля женщин с нормальной экспрессией ER как в эпителии, так и в строме, а также значимо меньше доля пациенток с выраженным дефицитом ER в строме. Кроме того, в основной группе была больше доля женщин с нормальной экспрессией PR в строме.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ результатов лечения ХрЭ в группах исследования позволил установить, что в основной группе была более выраженная, чем в группе сравнения, динамика размеров матки, а также индекса резистентности спиральных артерий. Кроме того, в основной группе была больше, чем в группе сравнения, доля пациенток с нормальными результатами гистероскопии; доля женщин, эндометрий которых соответствовал

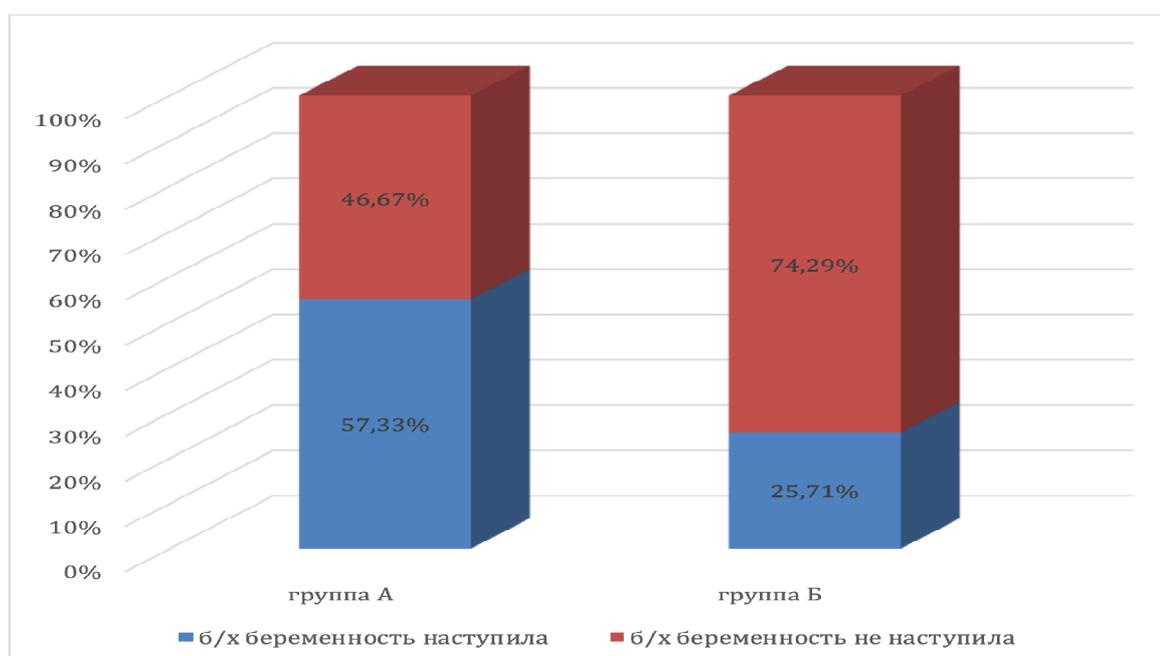
второй фазе менструального цикла, а также значимо реже выявлялся фиброз стромы и желез, склероз спиральных артерий, комплексная железистая и очаговая гиперплазия.

Также после проведенного лечения в основной группе реже, чем в группе сравнения, выявлялись признаки воспаления (отек и мононуклеарная инфильтрация стромы). Отмечалось и более выраженное влияние предлагаемой схемы терапии ХрЭ, по сравнению с традиционной схемой, на состояние пиноподий – в основной группе статистически значимо реже, чем в группе сравнения, выявлялись пациентки с регрессирующими пиноподиями, с участками без них, а также достоверно реже регистрировались явления мозаицизма. Кроме того, в основной группе было больше, чем в группе сравнения, женщин с нормальной экспрессией ER (как в эпителии, так и в строме), с нормальной экспрессией PR в строме, а также значимо меньше доля пациенток с выраженным дефицитом ER в строме. Все эти данные позволили прийти к выводу о более высокой эффективности предлагаемой схемы лечения ХрЭ по сравнению с традиционной схемой.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ

4.1 Сравнительный анализ репродуктивных исходов у пациенток в группах исследования

При анализе исходов проведенного лечения пациенток в группах исследования было установлено, что частота наступления биохимической беременности была статистически значимо выше в основной группе, чем в группе сравнения (Рисунок 19).



Примечание: б/х – биохимический.

Рисунок 19 – Сопоставление частоты наступления биохимической беременности в группах исследования

В основной группе доля женщин, у которых наступила биохимическая беременность, была больше, чем в группе сравнения. При статистической обработке данных выявленные различия между группами оказались

статистически значимы ($p = 0,004$).

Аналогичные данные были получены при сопоставлении частоты наступившей клинической беременности у женщин из разных групп исследования (Рисунок 20).

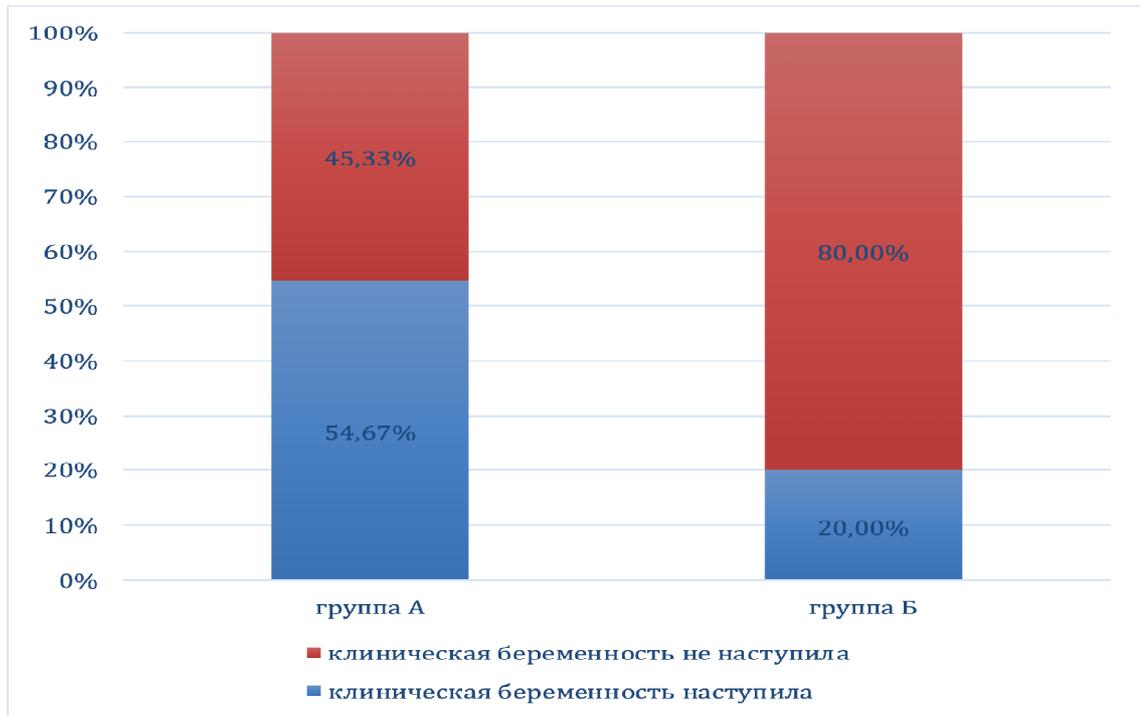


Рисунок 20 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в группах исследования

В основной группе клиническая беременность наступила более, чем у половины пациенток – в 54,67 % случаев, там где использовался комплексный подход в терапии ХрЭ. Между тем, в группе сравнения, напротив, у большинства пациенток (80,0 %) клиническая беременность не наступила (различия с частотой наступления беременности в группе Б были статистически значимы, $p = 0,007$). В итоге, при сопоставлении данных между группами было установлено, что частота наступления клинической беременности в основной группе была значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,03$).

При изучении исходов беременностей в основной группе было установлено,

что в подавляющем большинстве случаев (70,74 %) беременность закончилась срочными родами. Реже отмечался такой исход как преждевременные роды (17,07 %, $p = 0,03$). Однако, во всех случаях дети соответствовали критериям живорождения. Еще реже отмечались случаи неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей ($p = 0,03$) (Рисунок 21).

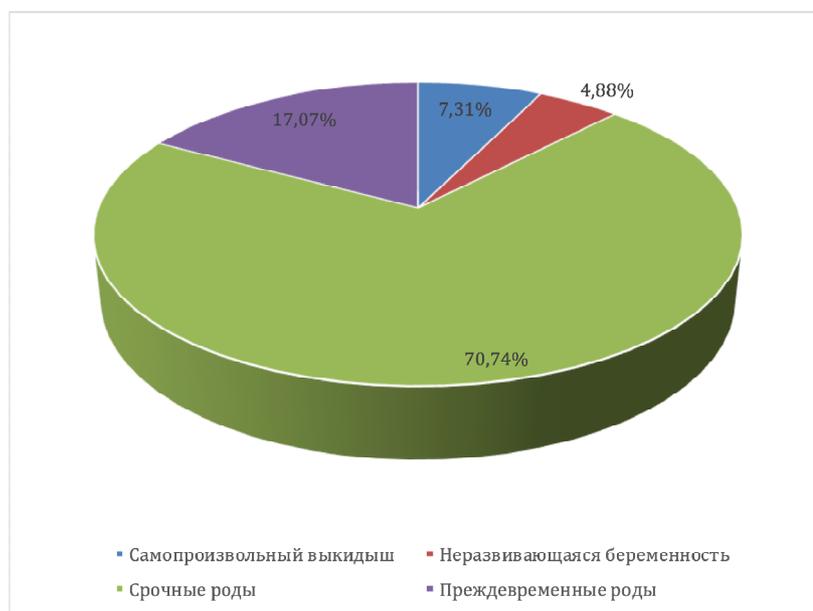


Рисунок 21 – Структура исходов беременностей в основной группе на фоне комплексного подхода к лечению ХрЭ

Что касается группы сравнения, то из 7 случаев наступившей клинической беременности было подтверждено по 1 случаю самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов (17,07 %). Соответственно, у 4 женщин произошли срочные роды (57,14 %). Сопоставление этих данных с основной группой не представляется возможным ввиду малочисленности подгруппы пациенток с наступившей клинической беременностью в группе Б.

Таким образом, при сравнении исходов проведенного лечения пациенток в группах исследования было установлено, что частота наступления как биохимической, так и клинической беременности в основной группе была статистически значимо больше, чем в группе сравнения. При этом большинство

случаев наступившей клинической беременности в основной группе закончились срочными родами. Следовательно, алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита, использованный в основной группе, был значимо более эффективным по сравнению с общепринятым подходом.

4.2 Алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита

Полученные данные об эффективности использованного комплексного подхода к обследованию и лечению пациенток с неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита позволили создать лечебно-диагностический алгоритм, регламентирующий время обследования и лечения – два менструальных цикла (Рисунок 22).



Примечания: ДМЦ – день менструального цикла, УПБ – условно-патогенные бактерии.

Рисунок 22 – Алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита

На первом этапе обследования предполагается сбор анамнеза, причем, хотя акцент делается на сведениях акушерско-гинекологического анамнеза, необходимо уточнить также сведения из анамнеза жизни. Затем, в качестве второго этапа на 3-й день менструального цикла проводится лабораторное обследование, а на 5–7-й день – ультразвуковое исследование органов малого таза.

Диагностическая часть алгоритма завершается на 19–21-й день менструального цикла выполнением УЗИ органов малого таза с доплерографией базальных и спиральных артерий матки в сочетании с первичной

пайпель-биопсией эндометрия, а также лабораторной вирусологической и бактериологической оценкой биоптата полости матки.

После этого начинается терапевтическая часть алгоритма схемы, которая проводится под контролем УЗИ, доплерографии и пайпель-биопсии. После завершения курса лечения в следующем цикле назначается процедура ЭКО.

4.3 Сравнительный анализ репродуктивных исходов у пациенток в зависимости от анамнестических и клинико-лабораторных предикторов

С целью выявления предикторов, оказывающих влияние на эффективность лечения ХрЭ у пациенток с неудачными ЭКО в анамнезе с использованием разработанного алгоритма, был проведен сравнительный анализ исходов лечения у пациенток основной группы в зависимости от анамнестических и клинико-лабораторных данных. При этом учитывалась частота наступления клинической беременности.

В результате было установлено, что частота наступления беременности была выше у пациенток в возрасте до 35 лет по сравнению с женщинами старших возрастных групп (Рисунок 23).

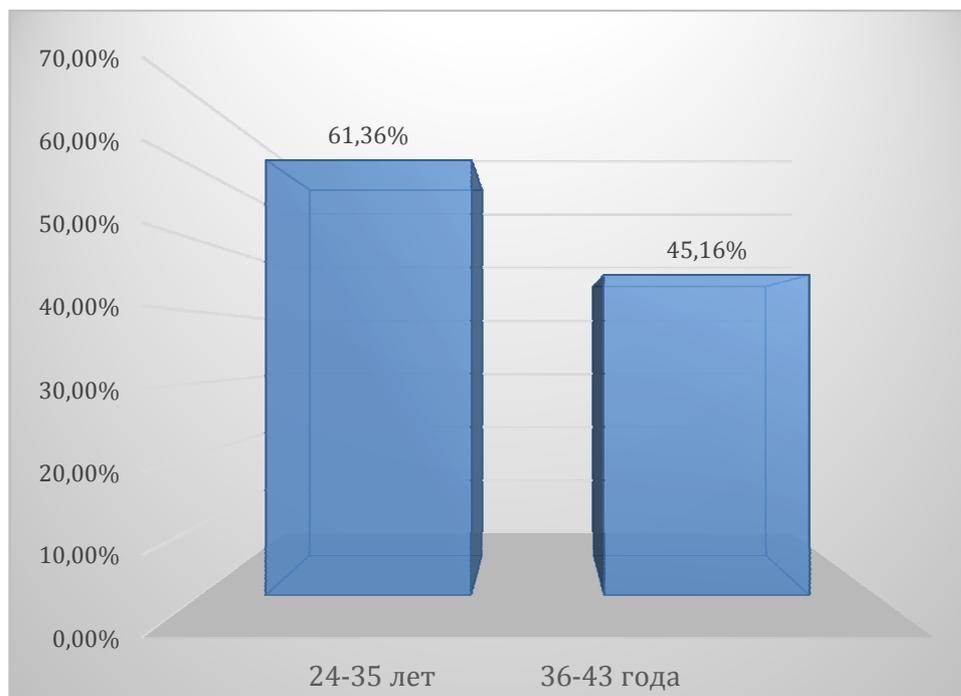


Рисунок 23 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности у женщин разных возрастных групп

В подгруппе женщин в возрасте до 35 лет включительно частота наступления клинической беременности составила 61,36 %, что было достоверно чаще не только показателя в подгруппе пациенток старше 35 лет, но и среднегруппового показателя в экспериментальной группе ($p = 0,03$).

При сопоставлении частоты наступления беременности у пациенток в зависимости от места жительства значимые различия выявлены не были. Так, у городских жительниц этот показатель составил 54,09 %, тогда как у сельских – 57,14 % ($p = 0,11$).

При сопоставлении исходов лечения у пациенток с разным уровнем образования достоверные различия также выявлены не были: у пациенток с высшим образованием клиническая беременность наступила в 55,81 % случаев, со средне-специальным – в 54,17 %, а со средним – в 50,0 % случаев ($p = 0,14$).

Между тем, при составлении исходов лечения у курящих и некурящих женщин были выявлены значимые различия (Рисунок 24).

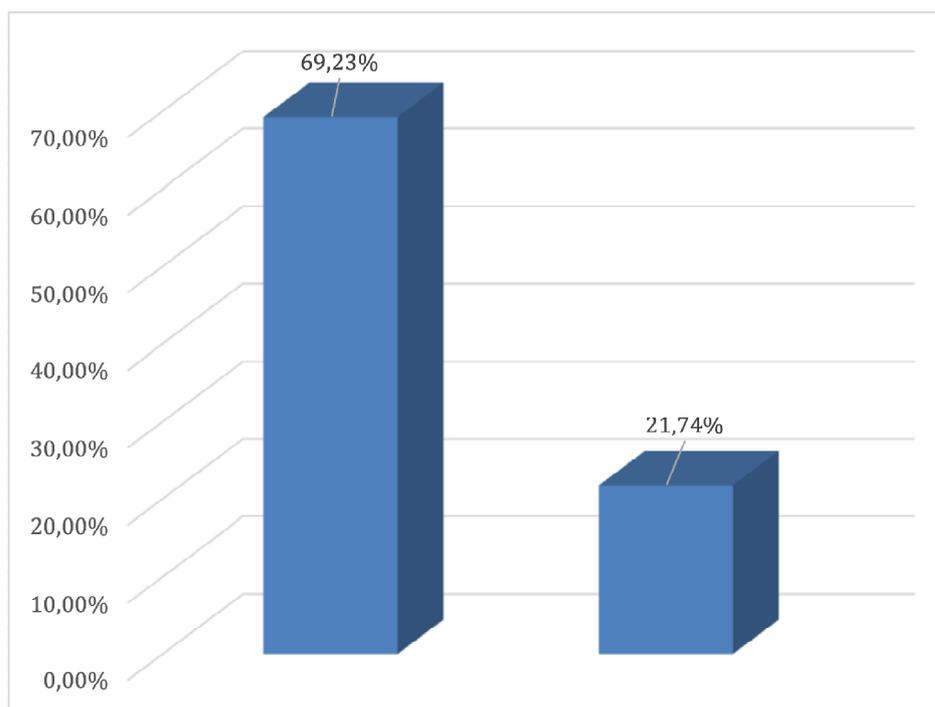


Рисунок 24 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности у курящих и некурящих женщин

Данные свидетельствуют о том, что частота наступления клинической беременности среди некурящих женщин была в 3 раза выше, чем у курящих ($p = 0,02$).

Сопоставление исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от семейного положения не проводилось в связи с малочисленностью подгруппы пациенток, не состоящих в браке.

Достоверных различий эффективности лечения в зависимости от возраста менархе и длительности менструального цикла выявлено не было. Однако, при сопоставлении результатов у пациенток в зависимости от наличия/отсутствия нарушений менструального цикла были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 25).

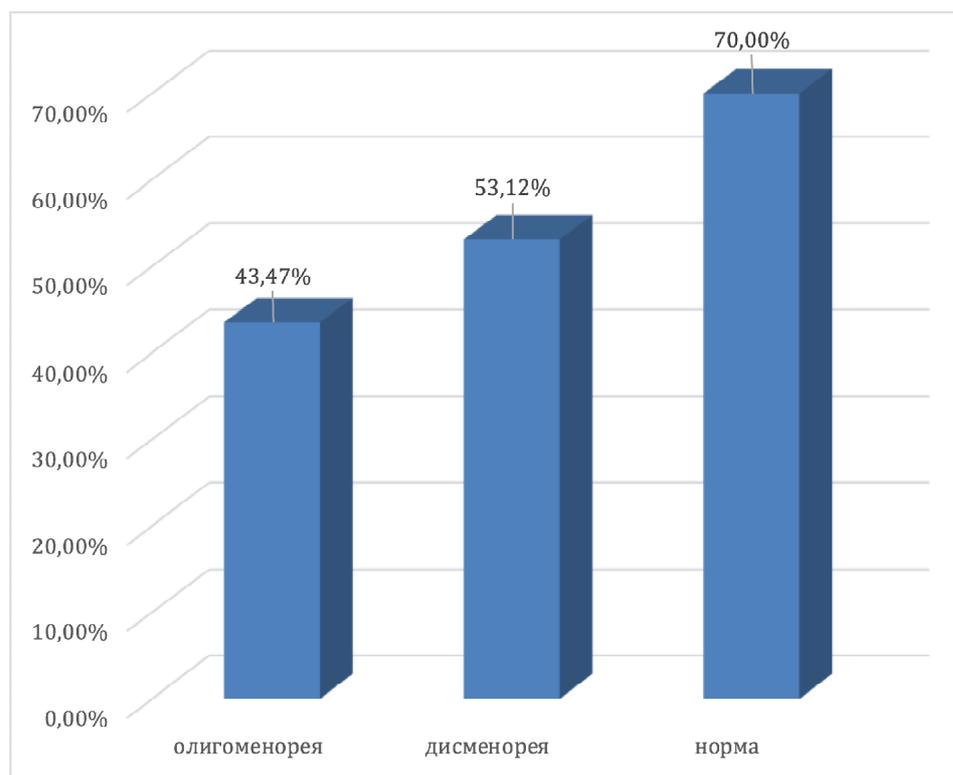


Рисунок 25 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от наличия нарушений менструального цикла в анамнезе

Чаще всего клиническая беременность наступала у женщин без нарушений менструального цикла, что вполне закономерно. Этот факт подтверждал наличие эндометрита, как первопричины имплантационных неудач и оправдывал процедуру экстракорпорального оплодотворения в основной группе. Реже благоприятный исход лечения в виде беременности отмечался у женщин с дисменореей и еще реже – у пациенток с олигоменореей ($p = 0,03$).

Сопоставление исходов лечения в зависимости от контрацептивного анамнеза пациенток основной группы проведено не было в связи с малочисленностью подгрупп, практиковавших разные методы контрацепции.

Представляют интерес результаты сопоставления исходов лечения в зависимости от акушерского анамнеза пациенток (Рисунок 26).

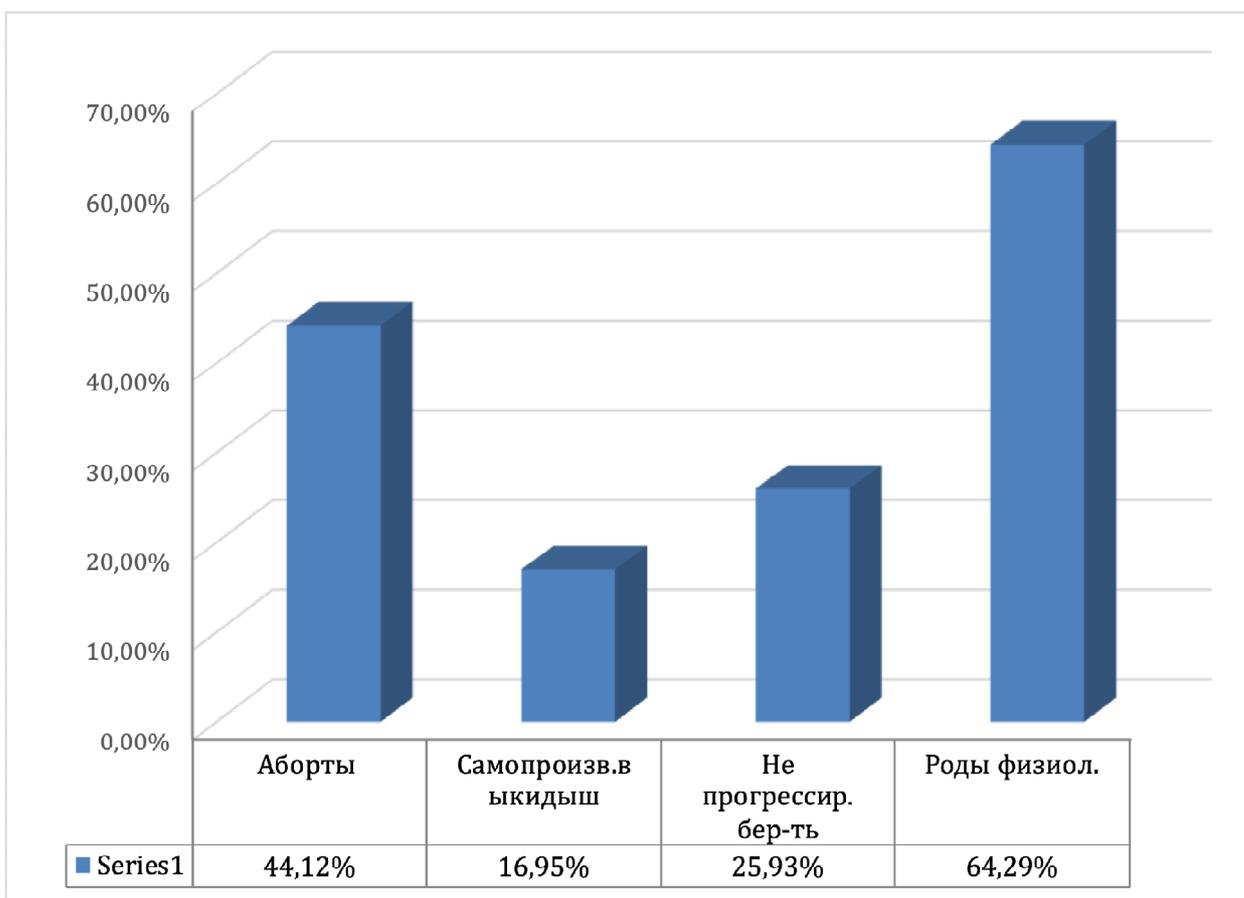
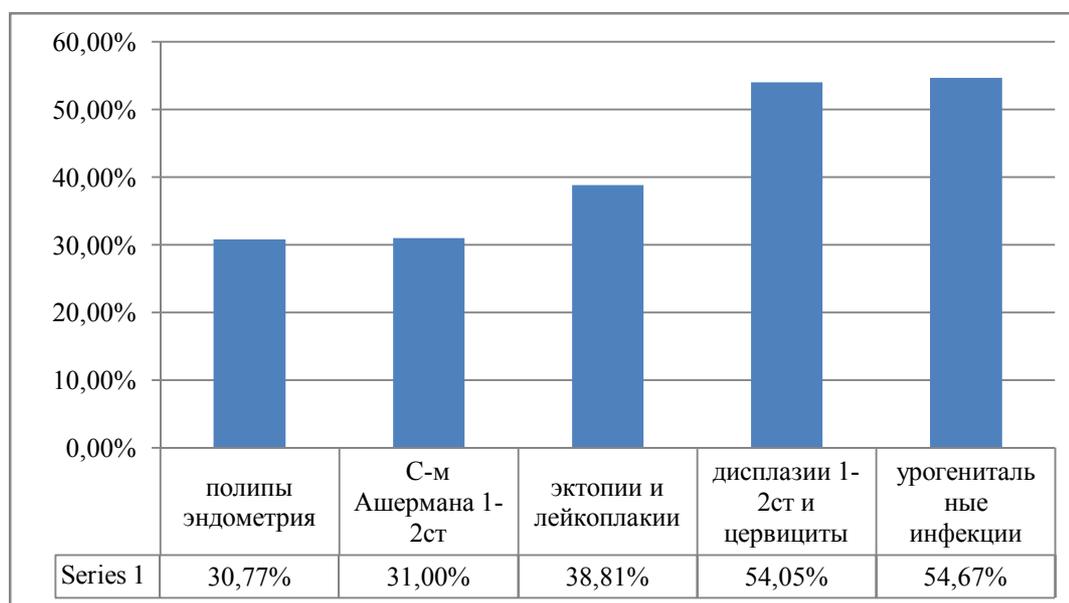


Рисунок 26 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от особенностей акушерского анамнеза

Данные показывают, что чаще всего беременность наступала у женщин с нормальными родами в анамнезе (практически в 2/3 случаев). Значимо реже (44,12 %) клиническая беременность регистрировалась у пациенток с проведенными в анамнезе абортми ($p = 0,03$). Еще реже благоприятный исход лечения отмечался у пациенток с непрогрессирующей беременностью и самопроизвольными выкидышами в анамнезе ($p = 0,03$).

При сопоставлении частоты наступления клинической беременности у женщин с различным гинекологическим анамнезом было установлено, что реже всего беременность наступала при наличии синдрома Ашермана 1-2 степени, полипэктомии и невоспалительных заболеваний шейки матки в анамнезе. Между тем, наличие невоспалительных заболеваний влагалища практически не оказывали влияние на частоту наступления клинической беременности –

показатель был сопоставимым со среднегрупповыми данными ($p = 0,08$) (Рисунок 27).



Примечание: ДВ – диагностическое выскабливание, ШМ – шейка матки.

Рисунок 27 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от гинекологического анамнеза

Сопоставление исходов лечения в зависимости от «вирусологического портрета» эндометрия не проводилось в связи с малочисленностью подгрупп пациенток с различными возбудителями.

При сопоставлении исходов лечения в зависимости от исходных результатов гистероскопической оценки эндометрия было установлено, что у пациенток с нормальным эндометрием клиническая беременность наступала статистически значимо чаще, чем при наличии изменений (68,18 % и 19,64 % соответственно, $p = 0,007$), что выглядит вполне закономерным.

Результаты сопоставления исходов лечения пациенток экспериментальной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия представлены в таблице (Таблица 32).

Из данных таблицы следует, что такие морфологические показатели как фиброз желез, склероз спиральных артерий и комплексная железистая

гиперплазия снижали шансы на наступление беременности после лечения. В то же время, наличие очаговой гиперплазии тенденции к образованию полипов не оказывало значимого влияния на исходы лечения.

Таблица 32 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия (данные контрольной пайпель-биопсии)

Морфологические показатели	Удельный вес наступления беременности, %		p
	есть	нет	
Фиброз желез	39,34 %	60,66 %	0,03
Склероз спиральный артерий	42,59 %	57,41 %	0,04
Комплексная железистая гиперплазия	41,18 %	58,82 %	0,04
Очаговая гиперплазия/тенденция к образованию полипов	46,15 %	53,85 %	0,07

Результаты сопоставления исходов лечения в зависимости от исходной оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток основной группы представлены в таблице (Таблица 33).

Таблица 33 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия

Характеристики	Удельный вес наступления беременности, %		p
	есть	нет	
Отек стромы	41,18 %	58,82 %	0,04
Кровоизлияние в строме	50,0 %	50,0 %	0,09
Мононуклеарная инфильтрация стромы	42,31 %	57,69 %	0,04

При наличии отека и мононуклеарной инфильтрации стромы беременность наступала реже, чем при их отсутствии. В то же время, кровоизлияния в строму

не оказывали значимого влияния на исход лечения.

Что касается состояния пиноподий, то, как показали данные проведенного анализа, при наличии развитых и развивающихся пиноподий, частота наступления беременности была выше, чем при наличии регрессирующих, либо участков без пиноподий (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия

Состояние пиноподий	Удельный вес наступления беременности, %		p
	есть	нет	
Развивающиеся и развитые	68,42 %	31,58 %	0,03
Регрессирующие	27,78 %	72,22 %	0,005
Наличие участков без пиноподий	35,14 %	64,86 %	0,03

Результаты сопоставления исходов лечения у пациенток основной группы в зависимости от экспрессии ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия представлены в таблице (Таблица 35) (из анализа были исключены случаи отсутствия рецепторов в связи с их малым количеством).

Таблица 35 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток экспериментальной группы в зависимости от исходной экспрессии ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия

Количество рецепторов	Удельный вес наступления беременности, %		p
	есть	нет	
ER в эпителии			
норма	70,97 %	29,03 %	0,006
дефицит	34,78 %	65,22 %	0,08
избыток	46,67 %	53,33 %	0,09

Продолжение таблицы 35

Количество рецепторов	Удельный вес наступления беременности, %		p
	есть	нет	
ER в строме			
норма	69,56 %	30,44 %	0,03
дефицит	37,50 %	62,5 %	0,03
избыток	—	—	—
PR в эпителии			
норма	68,09 %	31,91 %	0,03
дефицит	33,33 %	66,67 %	0,03
избыток	45,45 %	54,55 %	0,09
PR в строме			
норма	63,64 %	36,36 %	0,03
дефицит	36,36 %	63,64 %	0,03
избыток	—	—	—

При нормальной экспрессии ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия частота наступления клинической беременности была значимо выше, чем при их дефиците. Между тем, избыток экспрессии не оказывал влияния на исходы лечения, а лишь подтверждал вирусную контаминацию энтеровирусом и являлся компенсирующим фактором в ответ на воспаление.

Для выявления взаимосвязи между анамнестическими данными и исходом лечения был проведен корреляционный анализ (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты оценки взаимосвязи между анамнестическими данными и исходом лечения

Параметры	Наступление клинической беременности	p
Возраст	$r_s = -0,42$	0,04
Место жительства	$r_s = 0,11$	0,08
Уровень образования	$r_s = 0,09$	0,11
Табакокурение	$r_s = -0,41$	0,04
Отягощенный гинекологический анамнез	$r_s = -0,47$	0,04
Отягощенный акушерский анамнез	$r_s = -0,45$	0,04
Перенесенная гинекологическая патология	$r_s = -0,44$	0,04

Были выявлены статистически значимые отрицательные взаимосвязи между наступлением беременности в результате проведенной терапии и возрастом пациенток, табакокурением, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, а также перенесенной гинекологической патологией. Иными словами, наличие перечисленных факторов в анамнезе пациентки снижает вероятность наступления беременности в результате лечения.

Результаты взаимосвязи между клинико-лабораторными данными и исходом лечения представлены в таблице 37. Все анализируемые клинико-лабораторные данные были статистически значимо связаны отрицательными взаимосвязями с исходом лечения. Соответственно, частота наступления клинической беременности снижалась при наличии визуальных, морфологических и гистологических изменений эндометрия; изменения пиноподий, а также экспрессии рецепторов, причем как в строме, так и в эпителии.

Таблица 37 – Результаты оценки взаимосвязи между клинико-лабораторными данными и исходом лечения

Параметры	Наступление клинической беременности	p
Визуальные изменения эндометрия при гистероскопии	$r_s = -0,51$	0,03
Морфологические изменения эндометрия	$r_s = -0,53$	0,03
Гистологические изменения эндометрия	$r_s = -0,49$	0,03
Изменения пиноподий количественные	$r_s = -0,54$	0,03
Изменения пиноподий качественные	$r_s = -0,38$	0,04
Изменения экспрессии ER в эпителии	$r_s = -0,47$	0,03
Изменения экспрессии ER в строме	$r_s = -0,56$	0,03
Изменения экспрессии PR в эпителии	$r_s = -0,54$	0,03
Изменения экспрессии PR в строме	$r_s = -0,53$	0,03

Таким образом, результаты впервые проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что наиболее эффективным разработанный алгоритм будет у женщин не старше 35 лет, не курящих, без гинекологических заболеваний и вмешательств в анамнезе, с неотягощенным акушерским анамнезом, с преобладанием развивающихся или развитых пиноподий нормальной формы и размера, а также с нормальной или избыточной экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме и эпителии.

Важно обратить внимание, что в ходе настоящего исследования невозможно в полном объеме представить патогенез преодоления неудач ЭКО, вызванных хроническим воспалением полости матки. Можно лишь утверждать, что комплексный подход и предложенные методы воздействия на улучшение функции эндометрия более эффективны. На основании имеющихся данных и полученных результатов предполагается перспективной дальнейшая разработка подходов к прогнозированию наступления беременности у женщин с неудачами ЭКО вследствие хронического эндометрита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографическая ситуация в России на данный период характеризуется сокращением населения, низкими показателями рождаемости. Росстат предсказывает ежегодную убыль населения в период 2010–2030 гг. приблизительно в размере 485 тыс. чел. (Крикунова Е. А. и др., 2019).

В сложившейся ситуации высокую медико-социальную значимость приобретают проблемы охраны репродуктивного здоровья. Оно является важнейшей частью популяционного здоровья и качественной характеристикой воспроизводства населения. При этом среди наиболее существенных факторов снижения рождаемости многие специалисты рассматривают ухудшение репродуктивного здоровья населения и распространение бесплодия. В этой связи решение проблемы бесплодного брака рассматривается как один из важнейших приоритетов и реальных резервов снижения остроты демографического кризиса в нашей стране.

Эффективным решением проблемы женского бесплодия в значительной части случаев является ЭКО. Однако, попытки экстракорпорального оплодотворения далеко не всегда заканчиваются наступлением беременности, в связи с чем одной из актуальных проблем современной репродуктологии является поиск причин неудач имплантации. Одной из таких причин может быть хронический эндометрит. Данные о влиянии хронического эндометрита на эффективность ЭКО противоречивы. Имеются сообщения о возможности наступления и успешного вынашивания беременности при морфологически подтвержденном ХЭ без лечения. Другие авторы сообщают о значительном снижении частоты имплантации в циклах ЭКО при этой патологии и повышении эффективности ЭКО после проведения курса эмпирической антибактериальной терапии. Тем не менее, к настоящему времени отсутствует общепринятый лечебно-диагностический алгоритм пациенток с хроническим эндометритом и неудачами ЭКО в анамнезе, позволяющий достоверно повысить шансы на имплантацию. Это и послужило обоснованием к проведению данного

исследования.

Целью исследования было повысить результативность программ экстракорпорального оплодотворения за счет комплексного воздействия на эндометрий у пациенток с хроническим эндометритом.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1) Дать медико-социальную характеристику пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита.

2) Выявить морфофункциональные особенности эндометрия у пациенток с неудачами ЭКО на фоне хронического эндометрита.

3) Провести сравнительный анализ комплексного и традиционного подходов к лечению хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения.

4) Доказать эффективность комплексного подхода к лечению хронического эндометрита после неудач ЭКО с использованием методики аспирации патологического эндометрия, интраоперационного введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля и внутривенного введения гидролизата плаценты человека.

5) Разработать алгоритм обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ ЭКО.

Решение поставленных задач осуществлялось в процессе проспективного когортного рандомизированного контролируемого сравнительного исследования, выполненного в условиях кафедры акушерства и гинекологии на базе Казанского государственного медицинского университета. В ходе исследования были использованы имеющиеся клинические возможности Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанского филиала ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Сабирова Ф. М.).

В соответствии с критериями включения и исключения для участия в

исследовании были отобраны 110 пациенток, которые были разделены на 2 группы:

- группа А (основная группа) – состояла из 75 пациенток, которые дали согласие на разработанную схему лечения;
- группа Б (группа сравнения) – включала 35 пациенток, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению хронического эндометрита.

Для достижения поставленных задач были использованы следующие методы исследования:

1) Клинико-патогенетические – проведено обследование 110 пациенток с неудачами программ ЭКО в амбулаторных условиях. Комплекс обследования включал сбор анамнеза, гинекологический осмотр. В рамках исследования, к пациенткам применялись параклинические методики обследования, такие как: общие анализы мочи и крови. Также, в соответствии с показаниями, были проведены: биохимические исследования крови и требуемые инструментальные исследования. Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием в период «активного окна имплантации» во II фазу менструального цикла (на 5-6 день после овуляции).

2) Биопсия эндометрия выполнялась атравматичным наконечником «Ramipella» на 5-6 день после овуляции (при длительности менструального цикла 28 дней – на 19–21 день). Проводилось рутинное морфологическое исследование эндометрия. При секреторной трансформации эндометрия оценивалась извитость желез, их количество, наличие в просвете секрета. Также выявлялось присутствие пиноподий и их степень зрелости. Кроме того, было определено количество спиральных артерий, уровень фиброза, а также его положение. Наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме определяли способом иммуногистохимии. Выполнялось определение контаминации эндометрия вирусом простого герпеса, а также вирусом Эпштейна – Барра, вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом

(ЦМВ), энтеровирусом и аденовирусом. Все образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, затем производилось обезвоживание и помещение в парафин, в соответствии со стандартной гистологической методики. Парафиновые блоки, в дальнейшем, составили основу для подготовки микротомных срезов размером 5–7 мкм. Окрас полученных срезов производился гематоксилином и эозином, по методологии Ван-Гизон и с использованием моноклональных антител. Визуализация антигенреактивных клеток осуществлялась с использованием тест-системы «Ultra Vision Quanto Detection Sistem» (Thermo Fisher Scientific, UK).

3) Микробиологическое (культуральное) исследование аспирата полости матки с определением чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на 5-6 день после овуляции (на 19–21 день менструального цикла, при продолжительности 28 дней). Исследование осуществлялось на аналитической системе автоматизации микробиологического посева PreviIsola, bio Merieux (Франция); системе идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии VITEKMS, bioMerieux (Франция); автоматизированной системе для окрашивания по Граму Previ Color Gram, bio Merieux (Франция); бактериологическом автоматическом анализаторе VITEKXL, bio Merieux (Франция).

Методы лечения. Традиционное лечение хронического эндометрита, использованное в группе сравнения, включало применение этиотропной терапии при верификации инфекционного агента, противовирусную терапию и коррекцию воспалительного процесса – инозин пранобекс 500 мг два раза в сутки в течение 3 недель. Циклическая гормональная терапия была выполнена по следующей схеме:

- с 5 по 25 сутки менструального цикла был назначен 17-β эстрадиол в форме геля трансдермально, дозировка в сутки составила 1–4 г;
- с 14 по 25 сутки назначался дидрогестерон в суточной дозировке 20 мг.

Комплексное лечение, примененное в основной группе, включало в себя:

- коррекцию хронического воспалительного процесса – инозин пранобекс 500 мг два раза в сутки в течение 3 недель;
- на 26-27 сутки менструального цикла вакуум аспирация измененного эндометрия имела цель минимизировать травмирующий фактор, а также было вызвано необходимостью обнажения базальной пластины;
- введение внутриматочно высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля;
- применение гидролизата плаценты человека в течение 3 недель;
- двухфазная гормонотерапия (17- β эстрадиол в виде геля трансдермально в комплексе с дидрогестероном).

Необходимое исследование с применением ультразвуковых средств осуществлялось дважды в период с 5 по 7 день и с 19 по 21 день менструального цикла. В качестве инструмента использовался «VOLUSON 730» (Австрия), при этом частота трансабдоминального датчика составляла 3,5 МГц. Частота трансвагинального датчика 5 МГц в основном режиме «real-timeprocessing».

Сбор статистических сведений выполнялся с применением вариационных статистических методов с элементами корреляционного анализа.

Поскольку при включении в исследование пациенток представлялось весьма важным исключить влияние неоднородности групп исследования на эффективность комплексной или традиционной терапии ХрЭ, было проведено тщательное изучение медико-социальных характеристик женщин в группах исследования и их сравнительный анализ.

В результате было установлено, что возраст женщин в обеих группах соответствовал критериям включения, и в среднем составил 38,57 (2,11) лет в группе А и 38,44 (2,16) лет в группе Б ($p = 0,08$). При изучении места жительства женщин было выявлено, что большинство из них жили в городе, причем, как в основной группе, так и в группе сравнения (81,33 % и 77,14 % соответственно, $p = 0,08$). В обеих группах исследования статистически значимо большинство (примерно 2/3) составили некурящие женщины. Длительность курения

варьировала от 1 до 11 лет и в среднем не различалась между группами (6,64 (0,78) и 7,02 (0,92) лет соответственно, $p = 0,07$). Количество сигарет, выкуриваемых в день, находилось в пределах от одного до восьми, что также в среднем было сопоставимо (3,57 (0,11) и 3,49 (0,15) соответственно, $p = 0,07$). При анализе семейного положения пациенток было установлено, что количество браков у женщин обеих групп не превышало двух. При этом как в основной, так и в группе сравнения, среди замужних достоверно преобладали женщины, состоявшие в первом браке ($p < 0,05$). При сопоставлении данных о семейном положении, полученных в разных группах исследования, статистически значимые различия выявлены не были.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза пациенток в группах исследования было установлено, что у подавляющего большинства отмечались невоспалительные заболевания шейки матки (98,67 % в группе А и 100,00 % в группе В, $p > 0,05$), а также в 100,0 % случаев – урогенитальные инфекции.

При сопоставлении данных менструального анамнеза женщин в группах исследования значимые различия также не были выявлены средний возраст наступления менархе и длительность менструального цикла в экспериментальной и группе сравнения были сопоставимы. При сравнительном анализе частоты выявления олиго- и дисменореи в группах исследования данные между группами также не имели значимых различий (30,67 % и 28,57 % частота выявления олигоменореи, $p = 0,09$; 42,67 % и 40,0 % частота выявления дисменореи, $p = 0,10$). При изучении особенностей контрацептивного анамнеза женщин, принявших участие в исследовании, было отмечено, что в качестве основного метода контрацепции они применяли примерно с равной частотой комбинированные оральные контрацептивы (КОК), внутриматочную спираль, а также прерванный половой акт и «календарный метод».

При анализе репродуктивного анамнеза женщин в группах исследования было установлено, что физиологические роды были в анамнезе менее чем у пятой части женщин (18,67 % в группе А и 17,14 % в группе Б, $p = 0,10$), тогда как

аборты – практически у половины (45,33 % в группе А и 42,86 % в группе Б, $p = 0,09$). Стоит отметить, что у большинства женщин в обеих группах были выявлены потери беременности в анамнезе, в число которых, помимо искусственных абортов, вошли: не прогрессирующая беременность; самопроизвольные выкидыши; факторы, непосредственно связанные со случаями более чем одного выскабливания полости матки. Следовательно, в нашем исследовании, впервые выявлено, что у подавляющего большинства пациенток в анамнезе имелись потенциальные детерминанты развития ХрЭ, обусловившего сбой репродуктивной функции и неудачных случаев ЭКО. При этом, между группами по данным репродуктивного анамнеза, подтвержденные различия выявлены не были.

При сравнительном анализе микрофлоры эндометрия перед проведением ЭКО было отмечено, что у большинства женщин в обеих группах выявлялись вирусы (в 97 %) – в моноварианте, либо в комбинациях, причем лидировал среди них энтеровирус. Следует отметить, что достоверных межгрупповых различий в частоте определения в эндометрии различных вирусов, а также их комбинаций выявлено не было (за исключением частоты выявления некоторых комбинаций, которые были представлены в каждой группе в единичных вариантах).

Таким образом, сравнительный анализ общеклинической и медико-социальной характеристик пациенток в группах исследования выявил, что группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам.

Анализ исходного состояния женщин с ХрЭ и неудачами ЭКО в анамнезе позволил установить, что у большинства из них ультразвуковые параметры матки соответствовали норме. Ведущими визуальными изменениями эндометрия были «неоднородность» эндометрия (у 80,95 % женщин в группе А и 85,00 % – в группе Б, $p = 0,09$) и усиление сосудистого рисунка (54,76 % случаев в группе А и 50,00 % случаев в группе Б, $p = 0,09$).

Кроме того, у большинства женщин в обеих группах эндометрий соответствовал второй фазе менструального цикла (81,33 % женщин основной группы и 85,71 % женщин группы сравнения, $p = 0,08$), практически у всех

пациенток отмечался фиброз стромы, фиброз желез, а также склероз спиральных артерий. Кроме того, было отмечено, что зоны фиброза – арцептивны. У 2/3 пациенток были выявлены признаки очаговой железистой гиперплазии. Практически у четверти обследованных женщин был выявлен отек стромы (22,67 % в группе А и 25,71 % случаев в группе Б, $p = 0,08$), кровоизлияния в строме (24,00 % и 25,71 % случаев соответственно, $p = 0,11$).

Примерно у половины пациенток были выявлены участки, на которых пиноподии отсутствовали (49,33 % в группе А и 48,57 % в группе Б, $p = 0,12$), и лишь в 50 % случаев в день предполагаемого окна имплантации пиноподии были развитыми. Кроме того, у подавляющего большинства женщин отмечался их мозаицизм.

У трети пациенток был выявлен дефицит рецепторов к эстрогенам в эпителии, а в 42–43 % случаев – в строме. Дефицит прогестероновых рецепторов в эпителии в группах исследования был выявлен в 16 % случаев, а в строме – у 13–14 % женщин.

При этом степени тиреотропного, антимюллерова, и гонадотропных гормонов, пролактина, свободного тироксина в крови у женщин обеих групп находились в пределах референсных значений.

Поскольку подтверждённых межгрупповых различий ни по одному из анализируемых параметров выявлено не было, это позволяет исключить влияние фактора исходной клинической неоднородности групп исследования на полученные в дальнейшем результаты.

После проведенной терапии в обеих группах было выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия, а также ширины и передне-заднего размера матки. Так, М-эхо до лечения составило 5,69 мм (0,88) в основной группе и 5,72 мм (0,91) в группе сравнения, а после лечения 9,32 мм (1,04) ($p = 0,03$) и 9,11 мм (1,08) соответственно.

Анализ результатов повторной гистологической оценки эндометрия у пациенток основной группы после лечения выявил, что в обеих группах увеличилась доля женщин с нормальной картиной эндометрия. Однако, доля

пациенток с нормальными результатами гистероскопии была статистически значимо больше в основной группе.

При изучении морфологической картины эндометрия после завершения лечения ХрЭ в основной группе было установлено статистически значимое возрастание доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла – 81,33 % до 100,00 % ($p = 0,04$). Кроме того, было выявлено сокращение доли пациенток с фиброзом желез, склерозом спиральных артерий, очаговой гиперплазией. После проведенного курса лечения в основной группе перестали выявляться случаи выраженного и грубого диффузно-очагового фиброза желез, тогда как в группе сравнения они по-прежнему регистрировались. Кроме того, после проведенного лечения в основной группе значительно реже, чем в группе сравнения, выявлялся отек стромы (за счет случаев очагового отека), а также моноклеарная инфильтрация стромы (причем как диффузная, так и очаговая). В то же время, достоверных различий по частоте выявления кровоизлияний в строму между группами выявлено не было.

Сравнительный анализ результатов повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ также выявил существенные различия между группами. Так, в основной группе статистически значимо реже, чем в группе сравнения, выявлялись пациентки с регрессирующими пиноподиями, а также с участками без таковых. Кроме того, в основной группе в результате лечения достоверно реже регистрировались явления мозаицизма.

Сопоставление результатов повторного иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия у пациенток в группах исследования позволило выявить различия экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме. В основной группе была больше, чем в группе сравнения, доля женщин с нормальной экспрессией ER- как в эпителии, так и в строме, а также значимо меньше пациенток с выраженным дефицитом ER в строме. Кроме того, в основной группе была достоверно больше доля женщин с нормальной экспрессией PR в строме.

При сопоставлении исходов проведенного лечения пациенток в группах исследования было установлено, что частота наступления как биохимической, так и клинической беременности в основной группе была больше, чем в группе сравнения (57,33 % и 25,71 % соответственно по биохимической беременности, $p = 0,004$; 54,67 % и 20,00 % по клинической беременности соответственно. $P = 0,004$). При этом большинство случаев наступившей клинической беременности в основной группе закончились срочными родами (70,74 %). Следовательно, алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита, использованный в основной группе, был значимо более эффективным по сравнению с общепринятым подходом.

Полученные данные об эффективности использованного комплексного подхода к обследованию и лечению пациенток с неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита позволили создать лечебно-диагностический алгоритм, рассчитанный на применение в течение 2 менструальных циклов.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее эффективным разработанный алгоритм будет у женщин не старше 35 лет, не курящих, без гинекологических заболеваний и вмешательств в анамнезе, с неотягощенным акушерским анамнезом, с преобладанием развивающихся или развитых пиноподий нормальной формы и размера, а также с нормальной) или избыточной) экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме и эпителии.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с тонким эндометрием как исходом хронического эндометрита и неудачами экстракорпорального оплодотворения формируют группу пациенток позднего репродуктивного возраста (38,44 (2,16), состоящих в зарегистрированном браке (90,6 %), без вредных привычек (69,33 %), проживающих в городе (87 %) и имеющих высшее образование (78 %). Для них характерно наличие в анамнезе урогенитальной инфекции (100 %); вирусной инвазии эндометрия (97 %) как желез так и стромы; тонкого эндометрия (М-эхо 5,69 (0,88) в группе А и 5,72 (0,91) в группе Б), который вероятно обусловлен наличием в анамнезе внутриматочных вмешательств.

2. Для пациенток с повторными неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического воспаления слизистой оболочки матки характерны следующие морфофункциональные изменения в тонком эндометрии: сочетание склероза спиральных артерий (72 % в группе А и 74,28 % в группе Б) и тяжелой степени (25,33 % в группе А и 25,71 % в группе Б) фиброза стромы и фиброза желез (81,67 % в группе А и 80 % в группе Б), очаговая гиперплазия с тенденцией к образованию полипов (34,6 % в группе А и 34,29 % в группе Б), отсутствием пиноподий (49,3 % в группе А и 48,5 % в группе Б) в окно имплантации в условиях дефицита ER и PR в эпителии (9 % и 6,7 % – в группе А; 8,5 % и 5,7 % в группе Б) и строме эндометрия (21,3 % и 6,7 % – в группе А; 22,6 % и 5,7 % в группе Б).

3. Удаление фиброза методом вакуум аспирации измененного эндометрия и использования интраоперационно высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля на раневую поверхность, а также системное применение гидролизата плаценты человека и заместительной гормональной терапии способствует регенерации и восстановлению тонкого эндометрия: увеличению толщины (с 5,73 мм до 9,32 мм, $p = 0,03$), усилению роста пиноподий в период активного окна имплантации (до 40 % и выше, $p = 0,03$), – статистически значимо уменьшает признаки фиброза

желез и стромы эндометрия (более 25 %) и нормализует уровень экспрессии ER и PR в строме эндометрия (до 69 % и 58 % соответственно).

4. Анализ результатов терапии в исследуемых группах позволяет утверждать, что применение предложенного лечебного комплекса увеличивает частоту случаев клинической беременности сравнительно с методами традиционного лечения в 2,5 раза (соответственно 54,67 % против 20,00 %, $p = 0,03$). Представленная схема комбинированной терапии позволяет повысить количество клинических беременностей в протоколах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с неудачами в предыдущих программах.

5. Полученные данные об эффективности использованного комплексного подхода к обследованию и лечению пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения и тонким эндометрием на фоне хронического воспаления позволили создать лечебно-диагностический алгоритм, регламентирующий время обследования и лечения (Рисунок 28).

Таким образом, был разработан алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита, который подтвердил свою эффективность в проведенном исследовании.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе предгравидарной подготовки пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита рекомендуется исключить фактор их курения, провести элиминацию выявленных возбудителей урогенитальной инфекции.

2. При прогнозировании успешной программы экстракорпорального оплодотворения после терапии хронического эндометрита рекомендовано проведение ультразвукового исследования матки с оценкой толщины М-эхо; морфологическое исследование эндометрия – оценка фиброза стромы (выраженного и грубого диффузно-очагового), качество и количество пиноподий; иммуногистохимическое исследование эндометрия – оценка выраженности экспрессии ER и PR в строме и эпителии эндометрия.

3. У пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне признаков хронического эндометрита рекомендуется использовать разработанный алгоритм обследования и лечения с целью повышения вероятности наступления клинической беременности (см. Рисунок 28).



Рисунок 28 – Алгоритм обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами программ ЭКО

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется перспективным дальнейшее изучение патогенеза хронического эндометрита, как причины нарушения имплантации эмбриона и неудач программ экстракорпорального оплодотворения. Также, многообещающие исследования в области влияния комплексной терапии с использованием технологий введения в полость матки высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля в сочетании с применением внутривенно гидролизата плаценты человека на процессы имплантации в индуцированном цикле у пациенток с хроническим эндометритом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМГ	антимюллеров гормон
АФС	антифосфолипидный синдром
ВА	волчаночный антикоагулянт
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВРТ	вспомогательная репродуктивная технология
ВРТ	вспомогательная репродуктивная технология
ДВ	диагностическое выскабливание
ДМЦ	день менструального цикла
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ИКСИ	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
РФ	Российская Федерация
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗД	ультразвуковая диагностика
УЗИ	ультразвуковое исследование
УПБ	условно-патогенные бактерии
УПМ	условно-патогенные микроорганизмы
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХрЭ	хронический эндометрит
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦМИ	центр медицинских исследований
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова, Л. М. Эндометриальные пиноподии как маркер имплантации человека / Л. М. Агаджанова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 6–11.
2. Адамян, Л. В. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.
3. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
4. Антиэндотелиальные антитела – вершина айсберга: что находится внизу? / М. М. Зиганшина, О. А. Сергунина, М. А. Николаева, Г. Т. Сухих // Успехи современной биологии. – 2017. – Т. 137. – С. 288–299.
5. Антушева, Т. И. Некоторые особенности влияния ультразвука на микроорганизмы / Т. И. Антушева // Живые и биокосные системы. – 2013 – № 4. – С. 20–22.
6. Бабиченко, И. И. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / И. И. Бабиченко // Вестник РУДН. – 2010. – № 2. – С. 48–52.
7. Башмакова, Н. В. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека / Н. В. Башмакова, П. Б. Цывьян // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 35–40.
8. Брагина, Е. Е. Морфологические маркёры рецептивности эндометрия / Е. Е. Брагина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 17–24.
9. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы : специальность 03.03.03 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук / Бурменская Ольга Владимировна ;

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. – Москва, 2014. – 249 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

10. Бурменская, О. В. Поиск маркеров персонального «окна имплантации» у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения спомощью определения транскрипционного профиля генов / О. В. Бурменская, В. К. Боженко, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 72–80.

11. Вартамян, Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вартамян Эмма Врамовна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2012. – 34 с. : ил. – Библиогр.: с. 41–44. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.

12. Влияние кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора хлоргексидина на количественный и видовой состав актофлоры влагалища / Е. С. Ворошила, Е. Э. Плотко, Л. В. Хаютин, Д. Л. Зорников // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2016. – № 4. – С. 11–14

13. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и "тонким" эндометрием : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Волкова Екатерина Юрьевна ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. – Москва, 2014. – 145 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

14. Волкова, Е. Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е. Ю. Волкова, И. Е. Корнеева, Е. С. Силантьева // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 57–62.

15. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.) : [сайт WHO]. – URL: www.who.int. – Текст : электронный.

16. Демидов, В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита /

В. Н. Демидов, Б. С. Демидов, Л. А. Марченко // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. – № 4. – С. 21–17.

17. Демидова, Е. М. Привычный выкидыш. (Патогенез, акушерская тактика) : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Демидова Елена Михайловна ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – Москва, 1993. – 225 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

18. Довлетханова, Э. Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ) / Э. Р. Довлетханова // Медицинский совет. – 2013. – № 8. – С. 62.

19. Дюжева, Е. В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дюжева Елена Валерьевна ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. – Москва, 2010. – 235 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

20. Ермоленко, К. С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции у женщин позднего репродуктивного возраста / К. С. Ермоленко, В. Е. Радзинский, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – № 1. – С. 10–15.

21. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова, Г. Р. Байрамова [и др.] – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с.

22. Илизарова, Н. А. Привычное невынашивание беременности: Патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия», 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Илизарова Наталья Александровна ; Новосибирский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии СО РАН.

– Москва, 2009. – 253 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

23. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9 – С. 44–50.

24. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев, Е. А. Коган // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2009. – № 6. – С. 98–104.

25. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции (обзор литературы) / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова, А. К. Кириченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2. – С. 62–66.

26. Калинин, С. Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия. / С. Ю. Калинин // Женская консультация. – 2016. – № 01. – С. 12–13.

27. Карева, Е. Н. Эстрогены и головной мозг / Е. Н. Карева, О. М. Олейникова, В. О. Панов // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 48–59.

28. Каткова, Н. Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита / Н. Ю. Каткова, У. С. Купцова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 25–27.

29. Келлэт, Е. П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции / Е. П. Келлэт, А. В. Шуршалина // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 16–20.

30. Клименко, М. П. Рецепция половых стероидных гормонов как критерий прогноза и повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Клименко Мария Петровна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2012. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 25. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологический университет. – Текст : непосредственный.

31. Кобаидзе, Е. Г. Проблемные вопросы диагностики хронического эндометрита / Е. Г. Кобаидзе, М. М. Падруль // Здоровье семьи - 21 век. – 2014. – № 3. – С. 53–65.
32. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности при хроническом эндометрите / Е. А. Коган // Архив заболевания. – 2012. – № 3. – С. 15–17.
33. Козырева, Е. В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян, В. В. Кометова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 56.
34. Кондриков, Н. И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н. И. Кондриков. – М. : Практическая медицина, 2008. – 334 с.
35. Крылова, Ю. М. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. М. Крылова, И. М. Квитной, Э. К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 63–74.
36. Кузнецова, И. В. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 44–50.
37. Кузьмичев, Л. Н. Принципы комплексной оценки подготовки эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л. Н. Кузьмичев, В. Ю. Смольникова, Е. А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 32–36.
38. Лебедев, В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. – 2012. – № 5. – С. 30–38.
39. Макаров, О. В. Акушерство. Клинические лекции. Учебное пособие для ВУЗов / О. В. Макаров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.
40. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – № 3. – С. 23–27.

41. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит – смена привычных представлений / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, М. Е. Железова Практическая медицина – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 99–105.

42. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра ; пер. с англ. – Женева, 1995. – Т. 1, ч. 2. – С. 29.

43. Межевитинова, Е. А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу) / Е. А. Межевитинова // Гинекология. – 2016. – № 18. – С. 101–103, 330.

44. Мелкозерова, О. А. Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и методы их коррекции : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мелкозерова Оксана Александровна ; Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества. – Челябинск, 2017. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 42–46. – Место защиты: Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

45. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружно-генитальным эндометриозом 1-2 стадии / Е. А. Коган, А. В. Колотовкина, Н. М. Файзуллина, Е. А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 35–40.

46. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов стероидных гормонов у пациенток с бесплодием / И. П. Таюкина, Л. Р. Мустафина, О. А. Тихоновская, С. В. Логвинов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 110–112.

47. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / авт.-сост. В. Е. Радзинский [и др.]. – М. : Медиабюро Status Praesens, 2015. – 48 с.

48. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из

главных причин нарушения репродуктивной функции / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 224–225.

49. ООО «Пропионикс» [сайт]. – URL: <http://propionix.ru/mikrobiom-cheloveka>. – Текст : электронный.

50. Охтырская, Т. А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Охтырская Татьяна Анатольевна ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Москва, 2011. – 25 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Текст : электронный.

51. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М. М. Левиашвили, Т. А. Демура, Н. Г. Мишиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65–69.

52. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская, О. В. Бурменская, Т. А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35–40.

53. Патент 2236013 Российская Федерация, МПК G01N33/53. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления : заявл. 10.02.2003 : опубл. 10.09.2004 / Е. А. Михнина, В. Н. Эллиниди, Н. М. Калинина, Н. И. Давыдов ; заявители и патентообладатели Е. А. Михнина, В. Н. Эллиниди, Н. М. Калинина, Н. И. Давыдов.

54. Перспективы использования комплексной оценки клинимоρφологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / И. Б. Манухин, Л. В. Акуленко, Т. К. Мачарашвили, Э. О. Ибрагимова // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 72–76.

55. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание

ученой степени доктора медицинских наук / Петров Юрий Алексеевич ; Ростовский государственный медицинский университет. – Москва, 2012. – 52 с. : ил. – Библиогр. с. 43–45. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.

56. Подолян, О. Ф. Оценка отдаленных результатов внутриматочного применения кавитированных низкочастотным ультразвуком растворов антисептиков в лечении легких форм послеродового эндометрита / О. Ф. Подолян, М. В. Царегородцева // Практическая медицина. – 2016. – № 6. – С. 10–14.

57. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом : учебное пособие / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева [и др.]. – Москва, 2014. – 29 с.

58. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Status Praesens, 2016. – 80 с.

59. Привычное невынашивание беременности. Акушерство: Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007 – 1200 с.

60. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов, М. А. Коваленко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1 (5). – С. 42–49.

61. Радзинский, В. Е. Гинекология : Учебник. / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014 – 1000 с.

62. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит: современные аспекты // В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5 – С. 69–72.

63. Радзинский, В. Е. Эндометрий в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям // В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц, Т. А. Добрецова // Status Praesens. – 2016. – № 3. – С. 126.

64. Ранние сроки беременности / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадовой – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Status Praesens, 2009. – 480 с.

65. Рассохин, А. В. Тканевая плацентарная терапия / А. В. Рассохин. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 208 с.
66. Российская ассоциация репродукции человека (РАРЧ). Регистр ВРТ. Отчет за 2015 год. – СПб.; 2017. – URL: http://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2015.pdf. – Текст : электронный.
67. Рудакова, Е. Б. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С. 83–86.
68. Рудакова, Е. Б. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения / Е. Б. Рудакова, О. А. Лобода, // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 22–24.
69. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. Н. Т. Петрова, Н. Т. Райхлина. – 3-е изд., перераб. и доп. – Казань : изд-во Титул, 2004 – 456 с.
70. Серов, В. Н. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / В. Н. Серов, М. А. Твердикова, А. А. Вересова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20. – С. 1218–1223.
71. Сидельникова, В. М. Гемостаз и беременность / В. М. Сидельникова, П. А. Кирющенко. – М. : Триада, 2004. – 206 с.
72. Сидорова, И. С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 21–24.
73. Сизякина, Л. П. Место иммунокорректирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита / Л. П. Сизякина, Н. Г. Алубаева // Лечащий врач. – 2010. – № 11. – С. 103–105.
74. Сметник, В. П. Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В. П. Сметник, Л. А. Марченко // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 76.

75. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В. В. Лихачева, В. Н. Зорина, Я. Н. Третьякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – № 4 – С. 25.

76. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита / В. А. Кулавский, Ю. Д. Мехдиева, Е. В. Кулавский, А. Л. Фролов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 4. – С. 96.

77. Стрижова, Т. В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика) : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стрижова Татьяна Владимировна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2012. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты: Российский университет дружбы народов. – Текст : непосредственный.

78. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

79. Таболова, В. К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2013 – № 10. – Р. 17–22.

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

81. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 41–47.

82. Хронический эндометрит – проблема и решения / А. З. Хашукоева, Е. А. Цомаева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова // Гинекология. Коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34–38.

83. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции / И. О. Маринкин, Н. В. Трунченко, В. М. Кулешов,

С. В. Айдагулова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 29–36.

84. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова, Ю. П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21.

85. Цыпурдеева, Н. Д. Оптимизация лечения хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Цыпурдеева Наталия Дмитриевна ; Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. – Санкт-Петербург, 2018. – 141 с. – Библиогр. с. – Текст : непосредственный.

86. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / М. Н. Чертовских // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 59–64.

87. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Гинекология. – 2012. – № 4 – С. 16.

88. Шуршалина, А. В. Эффективность современных подходов в терапии эндометрита / А. В. Шуршалина // Consilium medicum. – 2013. – № 6. – С. 40.

89. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates / D. H. Barad, Y. Yu, V. A. Kushnir [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101. – P. 710–715.

90. A randomized clinical trial to evaluate the effect of granulocytemacrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in embryo culture medium for in vitro fertilization / S. Ziebe, A. Loft, B. B. Povlsen [et al.] // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 99 (6). – P. 1600–1609. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.12.043.

91. A rare case of chronic endometritis treated with hysteroscopy / N. Gupta, S. Gupta, S. Dwivedi [et al.] // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 726–727.

92. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2013. – Vol. 69. – № 5. – P. 509–517.

93. Antioxidative collagen-derived peptides in humanplacenta axtract / S. Togashi, N. Tokahashi, M. Iwama [et al.] // Placenta 2002. – Vol. 23 (6). – P. 497–502.

94. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? / D. Galliano, J. Bellver, C. Diaz-Garcia [et al.] // Human reproduction update. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 13–38.

95. Assessment of sub-endothelial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study / S. Ghosh, R. Chattopadhyay, S. Goswami [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2014. – Vol. 40, № 7 – P. 1871–1876.

96. Associations between Individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs / R. Boudjenah, D. Molina-Gomes, A. Torre [et al.] // PLoS one. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e108287.

97. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Y. Chang, J. Li, Y. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8. – P. 1286–1290.

98. Bashiri, A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / A. Bashiri, K. I. Halper, R. Orvieto // Reproduc- tive biology and endocrinology. – 2018. – Vol. 16. – P. 121.

99. Bentin-Ley, U. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro / U. Bentin-Ley, A. Sjögren, L. Nilsson // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 14. – P. 515–520.

100. Bevan, C. D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the

treatment of acute pelvic inflammatory disease / C. D. Bevan, G. L. Ridgway, C. D. Rothermel // *The journal of international medical research*. – 2003. – Vol. 31. – P. 45–54.

101. Bouet, P. E. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. E. Bouet, E. H. Hachem // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 1. – P. 106–110.

102. Bourdieu, A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members / A. Bourdieu, A. Akoum // *Medicine sciences*. – 2014. – Vol. 30, № 6-7. – P. 644–650.

103. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman's syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra, A. Bahadur, M. Kalaivani, S. Mittal // *Archives of gynecology and obstetrics* – 2012. – Vol. 286, № 2. – P. 525–530.

104. 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. – Vol. 4. – P. e1602.

105. Check, J. H. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options-part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness / J. H. Check // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 197–200.

106. Cho, I. The human microbiome: at the interface of health and disease / I. Cho, M. J. Blaser // *Nature reviews. Genetics*. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 260–270.

107. Chronic Endometritis / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, F. Palma, B. Zizolfi // *Genital Infections and Infertility* / et. Atef M. darwish, IntechOpen, 2016. – URL: <https://www.intechopen.com/books/genital-infections-and-infertility/chronic-endometritis>. – Текст : электронный.

108. Chronic endometritis : A combined Histopathologic and clinical Review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith, K. A. Hagerty, B. Skipper, T. Bocklage // *International journal of gynecological pathology: official journal of the International*

Society of Gynecological Pathologists – 2009. – Vol. 29. – P. 44–50.

109. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. S. Lee // *Clinical and experimental reproductive medicine*. – 2016. – Vol. 43. – № 4. – P. 185–192.

110. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 640–647.

111. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 437–441.

112. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89 (3). – P. 677–684.

113. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – P. 611–619.

114. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *American Journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. 611.

115. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial / R. F. Savaris, L. M. Teixeira, T. G. Torres [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2007. – Vol. 110. – P. 53–60.

116. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis / G. L. Guo, S. Y. Chen, W. Zhang [et al.] // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 250.

117. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease / D. Taylor-Robinson, J. S. Jensen, H. Svenstrup, C. M. Stacey // *International journal of STD and AIDS*. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 18–24.

118. Do, J. W. The effectiveness of Hyaluronic acid + Sodium Carboxymethyl Cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery / J. W. Do // *J of Korean Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Surgery*. – 2005. – Vol. 17. – P. 2.

119. Effect of trichomoniasis therapy on genital HIV viral burden among African women / B. L. Anderson, C. Firnhaber, T. Liu [et al.] // *Sexually transmitted diseases*. – 2012. – Vol. 39. – P. 638–642.

120. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) randomized trial / R. B. Ness, D. E. Soper, R. L. Holley, J. F. Peipert // *American Journal of obstetrics and gynecology*. – 2002. – Vol. 186. – P. 929–937.

121. Eftekhari, M. Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction / M. Eftekhari, E. Naghshineh, P. Khani // *J Res Med Sci*. – 2018. – Vol. 23. – P. 7.

122. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRATCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342) / N. E. van Hoogenhuijze, H. L. Torrance, F. Mol [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2017. – Vol. 17. – P. 47.

123. Fatemi, H. M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reproductive biomedicine*. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 530–538.

124. Ford, H. B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 76–83.

125. Gevers, D. The Human Microbiome Project (HMP) Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / D. Gevers, R. Knight // *Nature*. – 2012. – № 486 – P. 207–214.

126. Gilbert, D. N. Aminoglycosides / D. N. Gilbert, J. E. Leggett // *Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 7th Edition. – PA, USA : Churchill Livingstone Elsevier, 2009. – P. 60–69.

127. Gleicher, N. Successful treatment of a thin endometrium, do not respond to conventional therapy / N. Gleicher // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – P. 93–92.

128. Gordon, N. C. Antimicrobial activity of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* / N. C. Gordon, D. W. Wareham // *International Journal of antimicrobial agents.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 129–131.

129. Granulocyte-Colony Stimulating Factor as Treatment Option in Patients with Recurrent Miscarriage / C. Santjohanser, C. Knieper, C. Franz [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2013. – Vol. 61. – P. 159–164.

130. Gulmezoglu, A. M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy / A. M. Gulmezoglu, M. Azhar // *The cochrane database of systematic reviews.* – 2000. – Vol. 2. – P. CD000220.

131. Guo, F. Advances in the treatment of recurrent implantation failure / F. Guo, M. J. Zhou, A. J. Zhang // *Reprod Dev Med.* – 2017. – Vol. 1. – P. 123–126.

132. Hagerty, K. Chronic Endometritis Revisited: A Review of the Pathology and Clinical Findings / K. Hagerty, M. Smith, T. Bocklage. – University of New Mexico UNM Digital Repository, 2008. – 20 p. – URL: <https://digitalrepository.unm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1008&context=ume-research-papers>. – Текст : электронный.

133. Heller, D. S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies / D. S. Heller // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18. – № 4. – P. 412–415.

134. Heystek, M. A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/34 metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease / M. Heystek, J. D. Ross // *International Journal of STD and AIDS.* – 2009. – Vol. 20. – P. 690–695.

135. Hot topic: 16s rRNA gene sequencing reveals the microbiome of the virgin and pregnant bovine uterus / S. G. Moore, A. C. Ericsson, S. E. Poock [et al.] // *Journal of Dairy Science.* – 2017. – Vol. 100, Is. 6. – P. 4953–4960.

136. Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in vitro fertilization-embryo transfer patients by using methylprednisone / E. Polak de Fried,

L. Blanco, S. Lancuba, R. H. Asch // Hum Reprod. – 1993. – Vol. 8. – P. 393–395.

137. Insulin-like growth-factor binding protein-1 (IGFBP-1) during normal pregnancy / A. Larrson, M. Palm, S. Basu, O. Axellson // Gynecological endocrinology: the official journal of the international society of gynecological endocrinology – 2013. – Vol. 29 – № 2. – P. 129.

138. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo [et al.] // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 242–247.

139. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells improves endometrial receptivity in mice with embryonic implantation dysfunction / N. Yu, J. Yang, Y. Guo [et al.] // American journal of reproductive immunology. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 2433.

140. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis / K. N. Khan, A. Fujishita, M. Kitajima [et al.] // Human Reproduction. – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 2446–2456.

141. Jaiyeoba, O. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease / O. Jaiyeoba, G. Lazenby, D. E. Soper // Expert review of anti-infection therapy. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 61–70.

142. Jurstrand, M. A serological study of the role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy / M. Jurstran, J.S. Jensen, A. Magnuson, F. Kamwendo, H. Fredlund // Sexually transmitted diseases. – 2007. – Vol. 83. – P. 319–323.

143. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H. K. Lingaiah, V. Sunita // Journal of laboratory physicians. – 2012. – Vol. 4. – № 2. – P. 69–73.

144. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 66. – № 5. – P. 410–415.

145. Kitaya, K. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic

endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 485–488.

146. Kulvinder, K. K. An Update on Pathophysiology and Medical Management of Endometriosis / K. K. Kulvinder, A. Gautam // *Advances in Reproductive Sciences*. – 2016. – Vol. 4. – P. 53–7.

147. Kumar, B. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation / B. Kumar, T. Narang // *Sexually transmitted infections*. – 2011. – Vol. 87. – № 5. – P. 432.

148. Lebovitz, O. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // *Gynecol Endocrinol*. – 2014. – Vol. 30, № 6. – P. 409–14.

149. Leptin down-regulates gamma-ENaC expression: a novel mechanism involved in low endometrial receptivity / X. H. Lin, M. E. Liu, H. Y. Xu [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 103, № 1. – P. 228–235.

150. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research / R. D. Vicetti Miguel, M. Chivukula, U. Krishnamurti [et al.] // *Pathology, research and practice*. – 2011. – Vol. 207, № 11. – P. 680–685.

151. Local Immunity Status and Apoptosis Reactions in Endometrium of Women with a History of Non-Developing Pregnancy / G. N. Chistyakova, I. I. Remizova, O. A. Melkozerova [et al.] // *Annals of Clinical and Laboratory Research*. – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 198.

152. Local Immunity Status and Apoptosis Reactions in Endometrium of Women with a History of Non-Developing Pregnancy / G. N. Chistyakova, I. I. Remizova, O. A. Melkozerova, D. V. Pogorelko // *Annals of Clinical and Laboratory Research*. – 2017. – Vol. 5, № 3 – P. 198.

153. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada, S. Tagushi [et al.] // *Human reproduction*. – 2012. – Vol. 27. – P. 3474–3480.

154. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface /

E. Dimitriadis, G. Nie, N. J. Hannan [et al.] // The International journal of developmental biology. – 2010. – Vol. 54. – № 2-3. – P. 313–322.

155. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. / F. Ubaldi, L. Rienzi, S. Ferrero [et al.] // Hum Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 1544–1547.

156. Maeshima, N. Recognition of lipid A variants by the TLR4-MD-2 receptor complex / N. Maeshima, R. Fernandez // Frontiers of cellular and infection microbiology. – 2013. – Vol. 3. – P. 3.

157. Mariee, N. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells / N. Mariee, T. C. Li, S. M. Laird // Human reproduction, – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 1946–1954.

158. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience / E. Cicineli, A. Ballini, M. Marinaccio [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1325–1329.

159. MMP-26 mRNA and estrogen receptor alpha co-expression in normal and pathological endometrium / R. Pilka, M. Kudela, P. Eriksson [et al.] // Ceska Gynekol. – 2005. – Vol. 70, № 1. – P. 56–62.

160. Naji, A. Z. Enhance and Prove Diagnosis of Chronic Endometritis with CD-138 Immunostain / A. Z. Naji // Medical Journal of Babylon. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 598–603.

161. Nasu, K. Pattern recognition via Toll-like receptor system in the human female reproductive tract / K. Nasu, H. Nahara // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 976024.

162. Neimark, A. Combination of chronic cystitis and chronic endometritis in women combination of chronic cystitis and chronic endometritis in women // A. Neimark, N. Shelkovnikova, R. Aliev // European Urology Supplements. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 1157.

163. Palm, N. W. Immune-microbiota interactions in health and disease / N. W. Palm, M. R. de Zoete, R. A. Flavell // Clinical immunology. – 2015. – Vol. 159.

– № 2. – P. 122–127.

164. Pharmacokinetic behavior of ACP gel, an autocrosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration / D. Renier, P. Bellato, D. Bellini [et al.] // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26 (26). – P. 5368.

165. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E. A. Bambirra, A. F. Camargos // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 205–210.

166. Poor Reliability of Vaginal and Endocervical Cultures for Evaluating Microbiology of Endometrial Cavity in Women with Chronic Endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Gynecologic and obstetric investigation*. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 108–115, 119.

167. Presence of a Polymicrobial Endometrial Biofilm in Patients with Bacterial Vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke, S. Swidsinski // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e53997.

168. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Human reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 323–330.

169. Prins, J. R. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders / J. R. Prins, N. Gomez-Lopez, S. A. Robertson // *Journal of reproductive immunology*. – 2012. – Vol. 95. – P. 1–14.

170. Proctor, L. The NIH Human Microbiome Project: Catalyst for an emerging field in biomedical research / L. Proctor : [сайт NIH]. – 2018. – URL: https://www.genome.gov/pages/about/nachgr/february2018agendadocuments/hmp_talk_feb_council_final_020618.pdf. – Текст : электронный.

171. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results / T. Garrido Gomez, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2013. – Vol. 99, №4. – P. 1078–1085.

172. Prospective study of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis*/ J. Schachter, M. Grossman, R. L. Sweet [et al.] // *JAMA*. – 1986. – Vol. 255, № 24. – P. 3374.

173. RCOG Green Top Guidelines-Management of Pelvic Inflammatory Disease (2011) (Документ 1). – URL: <https://www.bashh.org/documents/3572.pdf>. – Текст : электронный.

174. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan, W. Ledger, Q. Wang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 14–38.

175. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology / G. Grimbizis, B. King, E. Viora, N. Colacurci // *ESHRE Early Pregnancy Guidline Development Group*, 2017. – 153 p.

176. Regulation of endometrial receptivity by the highly expressed HOXA9, HOXA11 and HOXD10 HOX-class homeobox genes / B. Xu, D. Geerts, Z. Bu [et al.] // *Human reproduction*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 781–790.

177. Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review / N. K. Tepper, M. W. Steenland, M. E. Gaffield [et al.] // *Contraception*. – 2013. – Vol. 87, № 5. – P. 655–660.

178. Rezvani, M. Fallopian tube disease in the non-pregnant patient / M. Rezvani, A. M. Shaaban // *Radiographics*. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 527–548.

179. Robbins, G. R. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases / G. R. Robbins, H. Wen, J. P.-Y. Ting // *Molecular cell*. – 2014. – Vol. 54, № 2. – P. 297–308.

180. Safdarian, L. Recurrent IVF failure and hereditary thrombophilia / L. Safdarian, Z. Najmi, A. Aleyasin // *Iran. J. Reprod. Med*. – 2014. – Vol. 12, № 7. – P. 467–470.

181. Scarpellini, F. Psychological stress and poperoxidation in miscarriage / F. Scarpellini, M. Sbracia, L. Scarpellini // *Ann. NY Acad. Sci*. – 2006. – Vol. 709, № 1. – P. 210–213.

182. Shao, R. *Chronic Diseases and Health Promotion* / R. Shao // World Health Organization. – Geneva, 2014.

183. Sharkey, A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // *Best practice and research. Clinical obstetrics and*

gynecology. – 2003. – Vol. 17. – № 2. – P. 289–307.

184. Simon, A. Repeated implantation failure clinical approach / A. Simon, N. Laufer // *Fertil Steril*. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 1039–1043.

185. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016 / J. A. Garcia-Velasco, B. Acevedo, C. Alvarez [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2016. – Vol. 32, № 5. – P. 474–89.

186. Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage / E. S. Lucas, N. P. Dyer, K. Fishwick [et al.] // *Reproduction*. – 2016. – Vol. 152, № 5. – P. R159–R166.

187. Sweet, R. L. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. / R. L. Sweet // *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 2011 – Article ID 561909. – 13p.

188. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts / H. Patel, M. Wagner, P. Singhal, S. Kothari // *BMC Infectious diseases*. – 2013. – Vol. 13. – P. 39.

189. Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval / T. B. Kaufmann, S. Westermann, M. Drillich [et al.] // *Animal reproduction science*. – 2010. – Vol. 121. – P. 55–62.

190. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88354.

191. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure / C. Coughlan, X. Yuan, T. Nafee [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol*. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 494–498.

192. The costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage / L. P. Jin, D-X. Fan, T. Zhang [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 270–278.

193. The Efficiency of Intrauterine Irrigation of the Cavitated Drug Solutes in Patients with Endometrial Receptivity Disorders / O. A. Melkozerova, E. Y. Gluchov,

N. V. Bashmakova [et al.] – Journal of Gynecology and Obstetrics – 2018. – Vol. 6 (4). – P. 98–107.

194. The European health report 2015. Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence. – Copenhagen : WHO Regional Office for Europe, 2015. – 234 p.

195. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization / Y.-X. Liang, L. Liu, Zh.-Y. Jin [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 712.

196. The Human Microbiome Project : [сайт]. – URL: <http://www.hmpdacc.org>. – Текст : электронный.

197. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2014. – Vol. 289, № 6. – P. 1363–1369.

198. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain [et al.] // Fertility and sterility. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456.

199. The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Hypoxia and Prostaglandin F_{2α} during Human Endometrial Repair / J. A. Maybin, N. Hirani, P. Brown [et al.] // The journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2011. – Vol. 96, № 8. – P. 2475–2483.

200. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, M. Sie-Go [et al.] // Human reproduction. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 153–158.

201. The role of Foxp3⁺ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition / M. Berbic, A. J. Hey-Cunningham, C. Ng [et al.] // Human reproduction. – 2010. – Vol. 25. – № 4. – P. 900–907.

202. Toll-Like Receptor 4 and MYD88-Dependent Signaling Mechanisms of the Innate Immune System Are Essential for the Response to Lipopolysaccharide by Epithelial and Stromal Cells of the Bovine Endometrium / J. Cronin, M. L. Turner, L. Goetze [et al.] // Biology of reproduction. – 2012. – Vol. 86, № 2. – P. 51.

203. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? / H. Fernandez, S. Legendre, E. Faivre [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 98, № 4. – P. 980–985.
204. Trent, M. Pelvic Inflammatory Disease / M. Trent // *Pediatrics in Review*. – 2013. – Vol. 34, № 4 – P. 163.
205. Tubo-ovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? / J. Dewitt, A. Reining, J. E. Allsworth, J. F. Peipert // *Obstetrics and gynecology international*. – 2010. – Article ID 847041 – 5 p.
206. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles / B. Xu, Q. Zhang, J. Hao [et al.] // *Reprod. Biomed*. – 2015. – Vol. 30, № 4 – P. 349–358.
207. Use of intralipid in the management of recurrent implantation failure: Anoverview / L. Khan, V. F. Qureshi, T. Jabeen, S. A. Qureshi // *J Nat Sc Biol Med*. – 2018. – Vol. 9. – P. 111–114.
208. Uterine flora at cesarean and its relationship to postpartum endometritis / D. Sherman, S. Lurie, M. Betzer [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 1999. – Vol. 94. – P. 787–791.
209. Workowski, K. A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 / K. A. Workowski, S. Berman, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *Practice Guideline*. – 2010. – Vol. 59. – P. 1–110.
210. Workowski, K. A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines / K. A. Workowski, G. A. Bolan // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2015 – Vol. 64, № 33 – P. 1–137.
211. Xu, C. K. Alteration of endometrial receptivity in rats with ovarian hyperstimulation syndrome / C. K. Xu, S. B. Tang // *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 146–152.
212. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity / S. L. Young // *Reproductive biomedicine*. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 497–505.

213. Zeyneloglu, H. B. Remedies for recurrent implantation failure / H. B. Zeyneloglu, G. Onalan // *Semin Reprod Med.* – 2014. – № 4. – P. 297.

214. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. M. Codoñer, F. Vilella [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 684–703.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 8
2. Рисунок 2 – Сопоставление возрастной структуры групп исследования. С. 42
3. Рисунок 3 – Сопоставление структуры групп исследования в соответствии с местом жительства пациенток. С. 43
4. Рисунок 4 – Сопоставление уровня образования пациенток в группах исследования. С. 44
5. Рисунок 5 – Сопоставление частоты перенесенной гинекологической патологии как фактор риска ХрЭ у пациенток в группах исследования. С. 49
6. Рисунок 6 – Визуальные изменения эндометрия у пациенток основной группы, выявленные при проведении гистероскопии. . . . С. 59
7. Рисунок 7 – Результаты морфологического исследования эндометрия до лечения (%). С. 61
8. Рисунок 8 – Результаты исходного морфологического исследования эндометрия у пациентки основной группы. Эндометрий с выраженным поствоспалительным фиброзом стромы. окраска по методу ван Гизона. Увеличение 200. С. 62
9. Рисунок 9 – Эндометрий с выраженным периваскулярным фиброзом гипертрофированных спиральных артерий. Окраска по методу ван Гизона. Увеличение 200. С. 62
10. Рисунок 10 – Отек стромы. С. 64
11. Рисунок 11 – Мононуклеарная инфильтрация. С. 64
12. Рисунок 12 – Результаты исследования состояния пиноподий эндометрия до лечения (%). С. 65
13. Рисунок 13 – Пиноподии у пациентки основной группы. С. 66
14. Рисунок 14 – Биоптатэндометрия на 20-й день менструального цикла. Низкий уровень экспрессии стероидных рецепторов.

	Иммуногистохимическое исследование, двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод. Окраска диаминобензидином и гематоксилином. Ув. 300.	C. 67
15.	Рисунок 15 – Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия (%).	C. 69
16.	Рисунок 16 – Структурная организация слизистой оболочки матки пациентки, прошедшей комплексное лечение. Широкие складчатые просветы маточных желез. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×16	C. 73
17.	Рисунок 17 – Структурная организация слизистой оболочки матки пациентки, прошедшей комплексное лечение. Крупные стромальные клетки и полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10×16	C. 73
18.	Рисунок 18 – После лечения – секреторный полноценный эндометрий после проведенной комплексной терапии.	C. 87
19.	Рисунок 19 – Сопоставление частоты наступления биохимической беременности в группах исследования.	C. 93
20.	Рисунок 20 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в группах исследования.	C. 94
21.	Рисунок 21 – Структура исходов беременностей в основной группе на фоне комплексного подхода к лечению ХрЭ.	C. 95
22.	Рисунок 22 – Алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита.	C. 97
23.	Рисунок 23 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности у женщин разных возрастных групп.	C. 99
24.	Рисунок 24 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности у курящих и некурящих женщин.	C. 100
25.	Рисунок 25 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от наличия нарушений менструального цикла в анамнезе.	C. 101

26. Рисунок 26 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от особенностей акушерского анамнеза. С. 102
27. Рисунок 27 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности в зависимости от гинекологического анамнеза. С. 103
28. Рисунок 28 – Алгоритм обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами программ ЭКО. С. 122
29. Таблица 1 – Сведения о наличии вредных привычек (табакокурения) у пациенток в группах исследования. С. 45
30. Таблица 2 – Результаты сравнительного анализа семейного положения пациенток в группах исследования. С. 45
31. Таблица 3 – Результаты сравнительной оценки менструального анамнеза женщин в группах исследования. С. 46
32. Таблица 4 – Результаты сравнительной оценки контрацептивного анамнеза женщин в группах исследования. С. 46
33. Таблица 5 – Результаты сравнительной оценки репродуктивного анамнеза женщин в группах исследования. С. 47
34. Таблица 6 – Микрофлора эндометрия у пациенток в группах исследования перед включением в программу настоящего ЭКО. . . . С. 50
35. Таблица 7 – Сопоставление исходных ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования. С. 57
36. Таблица 8 – Сопоставление исходных результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 58
37. Таблица 9 – Сопоставление исходных результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 60
38. Таблица 10 – Сопоставление исходных результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группах

исследования.	С. 63
39. Таблица 11 – Сопоставление исходного состояния пиноподий у пациенток групп исследования.	С. 65
40. Таблица 12 – Сопоставление исходной количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток групп исследования (удельный вес пациенток, абс./%).	С. 67
41. Таблица 13 – Сопоставление исходных результатов исследования гормонов крови пациенток групп исследования.	С. 69
42. Таблица 14 – Анализ динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в основной группе.	С. 71
43. Таблица 15 – Анализ динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в основной группе.	С. 72
44. Таблица 16 – Анализ динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в основной группе.	С. 74
45. Таблица 17 – Анализ динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в основной группе.	С. 75
46. Таблица 18 – Анализ динамики состояния пиноподий у пациенток в основной группе.	С. 76
47. Таблица 19 – Анализ динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в основной группе (удельный вес пациенток, абс./%).	С. 77
48. Таблица 20 – Анализ динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группе сравнения.	С. 79
49. Таблица 21 – Анализ динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группе сравнения.	С. 80

50. Таблица 22 – Анализ динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группе сравнения. С. 81
51. Таблица 23 – Анализ динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группе сравнения. С. 82
52. Таблица 24 – Анализ динамики состояния пиноподий у пациенток в группе сравнения. С. 83
53. Таблица 25 – Анализ динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группе сравнения (абс./%). С. 84
54. Таблица 26 – Сопоставление динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования. С. 86
55. Таблица 27 – Сопоставление динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 87
56. Таблица 28 – Сопоставление динамики результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 88
57. Таблица 29 – Сопоставление динамики результатов оценки гистологической структуры эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 89
58. Таблица 30 – Сопоставление динамики состояния пиноподий у пациенток в группах исследования. С. 90
59. Таблица 31 – Сопоставление динамики количественной и качественной характеристик ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группах исследования. С. 90
60. Таблица 32 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия (данные

	контрольной пайпель-биопсии).	С. 104
61.	Таблица 33 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия.	С. 104
62.	Таблица 34 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток основной группы в зависимости от исходных результатов морфологического исследования эндометрия.	С. 105
63.	Таблица 35 – Результаты сопоставления исходов лечения пациенток экспериментальной группы в зависимости от исходной экспрессии ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия. .	С. 105
64.	Таблица 36 – Результаты оценки взаимосвязи между анамнестическими данными и исходом лечения.	С. 107
65.	Таблица 37 – Результаты оценки взаимосвязи между клинико-лабораторными данными и исходом лечения.	С. 108