

На правах рукописи

Сабилова Венера Леонидовна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Илизарова Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Базина Марина Ивановна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИПО)

доктор медицинских наук, доцент

Каткова Надежда Юрьевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО, г. Нижний Новгород)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://ngmu.ru/dissertation/519>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из известных причин, препятствующих реализации репродуктивной функции женщины, является хронический эндометрит (ХрЭ) (Унаниян А. Л., Коган Е. А. и соавт., 2018; Bashiri et al., 2018). По данным ряда авторов, частота выявления ХрЭ достигала 85 % (Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., 2007). Нарушение морфофункциональных свойств и рецептивности эндометрия является важной детерминантой нарушения фертильности женщины. Отсутствие выраженных клинических проявлений патологического процесса во многих случаях сопровождается бесплодием, привычным невынашиванием беременности и неудачами программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (Маринкин И. О., Кулешов В. М. и соавт., 2018). 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 ХрЭ, 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 (Базина М. И. и др., 2015).

Главную проблему представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей (Fatemi H. M., 2013). Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно только 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 (Кузнецова И. В. и др., 2015).

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). В работе Jong Wook Do (2005) 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 осложнений.

Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается не простой для решения. Разнообразные клинические эффекты препаратов плаценты (ПП) описаны во многих публикациях (Togashi S., Tokahashi N. et al., 2002). В ряде работ рассматривается эффективность ПП при лечении климактерических симптомов, некоторых форм угрозы прерывания беременности (Garcia-Velasco J. A. et al., 2016). Однако опыт использования препаратов, стимулирующих ростовые функции ткани, на сегодняшний день весьма ограничен, а сведения об эффективности – противоречивы.

Степень разработанности темы исследования. Одной из причин неудач программ экстракорпорального оплодотворения является патология эндометрия – хронический эндометрит, изучению которого посвящено немало исследований. В работах О. А. Мелкозеровой (2017) и Н. Д. Цыпурдева (2018) представлены новые методы коррекции нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами с использованием физической энергии – ультразвуковой кавитации жидких сред, а в публикациях Е. Ю. Волковой (2014) и М. М. Зиганшиной (2017.) расширены клиничко-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). Также достаточно исследований по применению гидролизата плаценты человека (Garcia-Velasco J. A. et al., 2016) 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). Тем не менее, универсальных схем, адаптированных к применению в клинической практике, нет. Это и определило выбор темы 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 исследования. Исследование было когортным рандомизированным контролируемым, носило сравнительный характер, было организовано в несколько этапов и направлено на разработку алгоритма обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения. В соответствии с поставленными задачами использованы следующие методы исследования: клинико-патогенетические, рутинное морфологическое исследование эндометрия, микробиологическое (культуральное) исследование аспирата полости матки с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, ультразвуковое исследование матки и эндометрия; методы описательной, сравнительной и аналитической статистики, а также традиционные методы лечения хронического эндометрита, использованные в группе сравнения, и комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, примененное в основной группе. 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.

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 вакуум 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 и обоснованности результатов. Обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10; описательной статистики программы Excell 2013). 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».

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

Диссертационная работа апробирована на заседании научно-проблемной комиссии по хирургии, акушерству и гинекологии Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2022).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения ВРТ Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанского филиала ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Ф. М. Сабинова). Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой профессор И. Ф. Фаткуллин).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, включённых 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).

Объем и структура 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.

Личное участие автора. Участие автора в сборе первичного материала составляет более 90 %, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные положения и выводы сформулированы автором лично.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета. Исследование проведено в период с 2016 по 2020 год на кафедре акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева Казанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой профессор И. Ф. Фаткуллин), на клинической базе Многопрофильной клиники АО «АВА-КАЗАНЬ» («СКАНДИНАВИЯ») и Казанского филиала ООО «АВА-ПЕТЕР» (генеральный директор, руководитель сети клиник Ф. М. Сабинова). Исследование проводилось с разрешения администрации ЛПУ и при условии получения информированного согласия самих пациенток. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

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), гистологические и иммуногистохимические методы исследования при наличии фиброза стромы и желез, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов к ER и PR.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Слепым методом пациентки были разделены на 2 группы (см. Рисунок 1):

- 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.

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

Критерии исключения: ИМТ > 30 кг/м²; миома матки (диаметр > 3 см и/или деформирующая полость); аденомиоз; гиперплазия эндометрия.

В соответствии с поставленными задачами использованы *методы исследования.*

1. Клинико-патогенетические методы – проведено обследование 110 пациенток с повторными неудачами программ ЭКО и ХрЭ в анамнезе. 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 (при длительности менструального цикла 28 дней – на 19–21-й день, на 5-6-й день после овуляции) (Ниаури Д. А., Гзгзян А. М., 2014). Биопсия эндометрия выполнялась атравматичным наконечником «Pampipella».

2. Рутинное морфологическое исследование эндометрия (ЦМИ «Арчак», директор канд. мед. наук Р. А. Дзамуков). При секреторной трансформации эндометрия оценивались 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 «UltraVisionQuantoDetectionSistem» (ThermoFisherScientific, UK).

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

4. 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».

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 гр 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-й 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.

Статистическая обработка материала. 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 (ОР) 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 (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 (r) Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что возраст женщин в обеих группах соответствовал критериям включения и в среднем составил 38,57 (SD = 2,11) года в группе А и 38,44 (SD = 2,16) года в группе Б ($p = 0,03$), большинство из них жили в городе, причем, как в основной группе, так и в группе сравнения, без вредных привычек (69,33 %), имеющие высшее образование (78 %) и состоящие в браке (90,67 %).

При изучении особенностей гинекологического анамнеза пациенток в группах исследования было установлено, что у подавляющего большинства отмечались невоспалительные заболевания шейки матки (98,67 %), а также в 100,0 % случаев – урогенитальные инфекции (Рисунок 2).

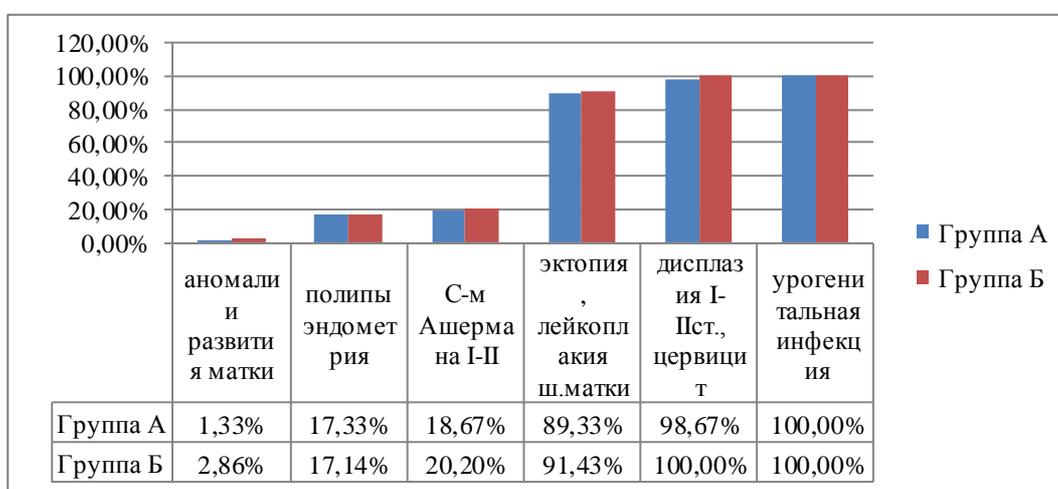


Рисунок 2 – Сопоставление частоты перенесенной гинекологической патологии как фактор риска ХрЭ у пациенток в группах исследования

При анализе данных было установлено, что физиологические роды были в анамнезе менее, чем у пятой части женщин в каждой из групп исследования (18,6 % и 17,1 %) ($p = 0,09$), тогда как аборт – практически у половины (45 % и 43 %) ($p = 0,08$). Основную долю репродуктивного анамнеза составила потеря беременности (самопроизвольные выкидыши, непрогрессирующая беременность) и искусственные аборты.

Следовательно, у подавляющего большинства пациенток в анамнезе имелись потенциальные факторы риска развития ХрЭ, обусловившего нарушение репродуктивной функции и неудачи ЭКО. При этом достоверные различия между группами по данным репродуктивного анамнеза выявлены не были – $p > 0,05$.

При сравнительном анализе микрофлоры эндометрия перед проведением ЭКО было отмечено, что при культуральном обследовании в обеих группах практически не обнаружена бактериальная флора. В то время как в 97 % в обеих группах исследования выявилась

вирусная контаминация эндометрия – в моноварианте либо в комбинациях (до 23 вариантов), причем лидировал среди них энтеровирус (Таблица 1).

Таблица 1 – 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

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 (Таблица 2).

При исследовании исходное состояние пиноподий до лечения хронического эндометрита в группах сравнений не различалось (Рисунок 3).

Таблица 2 – Сопоставление исходных результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в группах исследования

Морфологические показатели	Доля пациенток (абс./%)				p
	основная группа		группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Фиброз стромы					
Легкий	10	13,33 %	4	11,43 %	0,09
Умеренный	42	56,0 %	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

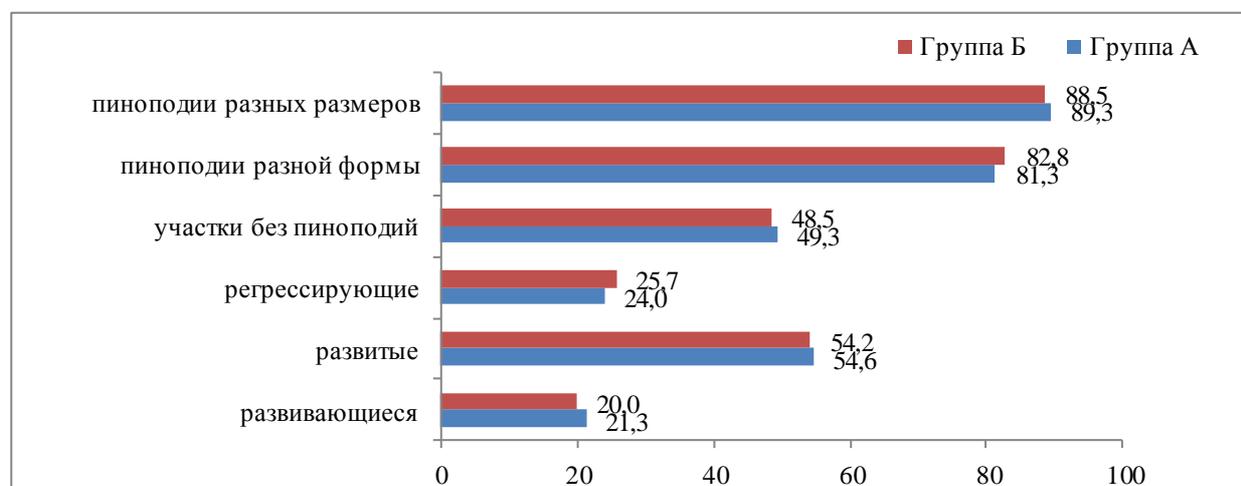


Рисунок 3 – Результаты исследования пиноподий эндометрия до лечения (%)

У трети пациенток был выявлен дефицит рецепторов (Таблица 3) 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.

Таблица 3 – 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	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ER в эпителии										
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	
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 %
р	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 %
р	0,08		0,12		0,09		0,08		0,08	

Таким образом, анализ исходного состояния женщин с ХрЭ и неудачами ЭКО в анамнезе позволил установить, что статистически значимых различий между группами ни по одному из анализируемых параметров выявлено не было и позволяет исключить влияние фактора исходной клинической неоднородности групп исследования на полученные в дальнейшем результаты. Кроме того, результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия выявили ключевые звенья патогенеза

хронического эндометрита у пациенток с неудачами ЭКО – сочетание фиброза стромы и желез эпителия, склероз спиральных артерий, отсутствие пиноподий, отсутствие или выраженный дефицит ER и PR в эпителии и в строме эндометрия.

После проведенной терапии в обеих группах было выявлено статистически значимое увеличение толщины эндометрия. 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) ($p = 0,17$) и 9,11 мм (1,08) соответственно (Таблица 4).

Таблица 4 – Сопоставление динамики ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования

Параметры	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 повторной гистологической оценке эндометрия у пациенток после лечения выявилась нормализация картины эндометрия в группе А (72,0 %) и в группе Б (54,29 %) и, напротив, значимо сократилась доля пациенток с выявленными аномалиями.

При изучении морфологической картины эндометрия после завершения лечения ХрЭ (Таблица 5) в основной группе было установлено достоверное возрастание доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла – 81,33 % до 100,00 % ($p < 0,05$). Кроме того, было выявлено сокращение доли пациенток с фиброзом стромы, желез, склерозом спиральных артерий, очаговой гиперплазией ($p = 0,04$). 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.

Сопоставление результатов повторного иммуногистохимического исследования (ИГХ) биоптатов эндометрия у пациенток в группах исследования позволило выявить экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках и строме (Таблица 6).

Таблица 5 – 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

Таблица 6 – 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	–

Продолжение таблицы 6

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в строме					
группа А, абс./%	44 (58,67)	21 (28,00)	1 (1,33)	8 (10,67)	1 (1,33)
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	–

Сравнительный анализ результатов повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ также выявил существенные различия между группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопоставление динамики состояния пиноподий у пациенток в группах исследования

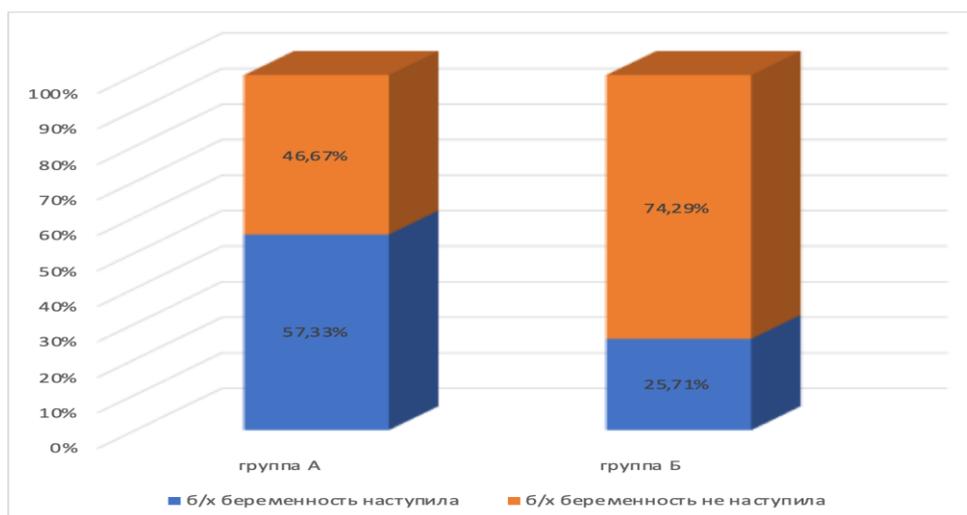
Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс./%)				p
	группа А		группа Б		
	абс.	%	абс.	%	
Развивающиеся	21	28,00 %	8	22,86 %	0,07
Развитые	52	69,33 %	23	65,71 %	0,08
Регрессирующие	2	2,67 %	4	11,43 %	0,04
Наличие участков без пиноподий	3	4,00 %	7	20,00 %	0,03
Пиноподии разной формы	10	13,33 %	21	60,00 %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

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 (42,87 мм и 41,19 мм) ($p = 0,04$), а также индекса резистентности спиральных артерий (0,53 и 0,56) ($p = 0,04$). Кроме того, в основной группе была больше, чем в группе сравнения, доля пациенток с нормальной гистероскопической картиной (72,0 % и 54,29 % соответственно) ($p = 0,03$); доля женщин, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла, а также значимо реже выявлялся фиброз стромы и желез (30,67 % и 54,29 %) ($p = 0,03$), склероз спиральных артерий (20 % и 40,0 %) ($p = 0,04$), комплексная железистая (14,65 % и 28,57 %) ($p = 0,04$) и очаговая гиперплазия (8,0 % и 20 %) ($p = 0,04$). В основной группе реже, чем в группе сравнения, выявлялись пациентки с регрессирующими полиподамиями (2,67 % и 11,43 %) ($p = 0,03$), с участками без них (4 % и 20 %) ($p = 0,004$), а также реже регистрировались явления мозаицизма. В основной группе значимо повысилась доля женщин с нормальной экспрессией ER (как в эпителии, так и в строме) (69,33 % и 54,29 %) ($p = 0,04$), с нормальной экспрессией PR в строме (84,0 % и 77,14 %) ($p = 0,03$), а также значимо меньше доля пациенток с выраженным дефицитом ER в строме (1,33 % и 11,43 %) ($p = 0,03$). Все эти данные позволили прийти к выводу о более высокой эффективности предлагаемой схемы лечения ХрЭ по сравнению с традиционной схемой.

Частота наступления биохимической беременности была выше в основной группе (57,33 %), чем в группе сравнения (25,71 %) ($p = 0,004$) (Рисунок 4).

При анализе эффективности применения ЭКО в основной группе этот показатель составил 54,0 %, а в группе сравнения – 20,0 % ($p = 0,03$) (Рисунок 5).



Примечание: б/х – биохимический

Рисунок 4 – Сопоставление частоты наступления беременности в группах исследования

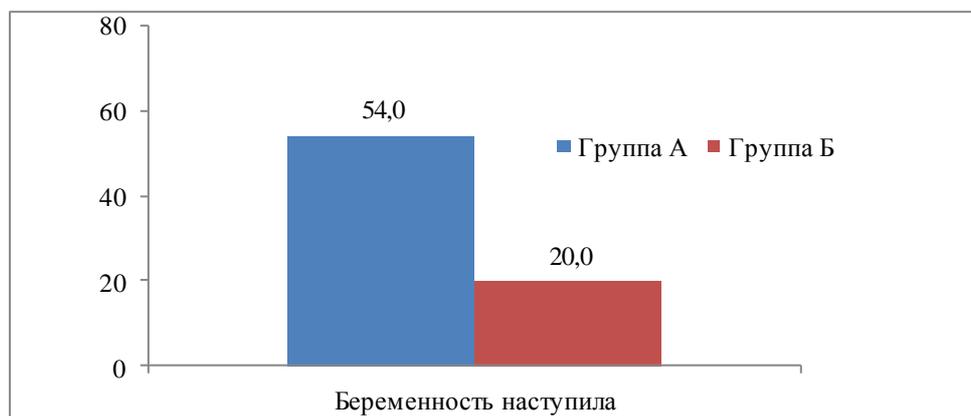


Рисунок 5 – Сопоставление частоты наступления клинической беременности после лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Эффективным решением проблемы женского бесплодия 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 является хронический эндометрит. Данные о влиянии хронического эндометрита на эффективность ЭКО противоречивы. Имеются сообщения о возможности наступления и успешного вынашивания беременности при морфологически подтвержденном хроническом эндометрите 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 (ХрЭ) и неудачами ЭКО в анамнезе, позволяющий достоверно повысить шансы на имплантацию.

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, некурящих, 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 6).

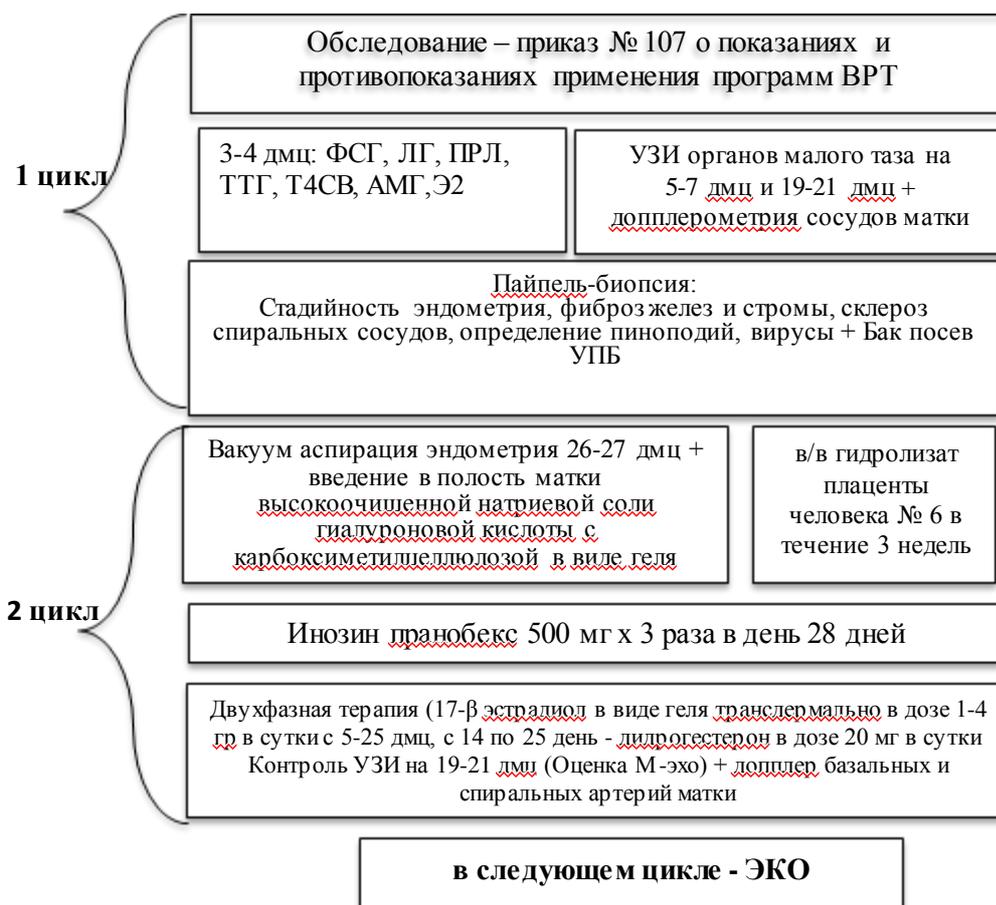
Таким образом, был разработан алгоритм обследования и лечения пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического эндометрита, который подтвердил свою эффективность в проведенном исследовании.

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 пинородий; 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 6).



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

Рисунок 6 – Алгоритм обследования и лечения хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами программ ЭКО

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения / Н. А. Илизарова, Р. А. Дзамуков, **В. Л. Сабирова** [и др.] // **Медицинский альманах**. – 2017. – № 6 (51). – С. 72–74.
2. **Сабирова, В. Л.** Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения / **В. Л. Сабирова**, Н. А. Илизарова // **Медицинский совет**. – 2020. – № 11. – С. 178–185.
3. **Сабирова, В. Л.** Схема подготовки пациенток с повторными неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита к переносу эмбрионов / **В. Л. Сабирова**, Н. А. Илизарова // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования**. – 2021. – № 1. – С. 22–28.
4. **Сабирова, В. Л.** Пациентки с предшествующими неудачами экстракорпорального оплодотворения на фоне хронического воспаления полости матки: рациональный алгоритм ведения / **В. Л. Сабирова**, Н. А. Илизарова // **Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение**. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 15–24.
5. Рациональный подход в диагностике и терапии репродуктивных потерь. Новый взгляд на проблему [Электронный ресурс] / Н. А. Илизарова, **В. Л. Сабирова**, Д. И. Файзулина, Ю. П. Демидова // **Женское здоровье и репродукция**. – 2018. – № 3 (22). – С. 14–21.
6. Роль аденовируса в развитии аутоиммунного эндометрита / **В. Л. Сабирова**, В. И. Яковлева, Н. А. Илизарова [и др.] // **Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии-2017 : тезисы 23-й Всероссийской конференции молодых ученых**. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 15.