

ПЕТРОВ ЮРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ В РЕПРОДУКТИВНОМ
ВОЗРАСТЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва

2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО
«Ростовский государственный медицинский университет»

Научный консультант -

доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Рымашевский

Официальные оппоненты:

Академик РАМН, доктор медицинских наук,

Заслуженный деятель науки РФ, профессор

Серов Владимир Николаевич

профессор кафедры семейной медицины ГОУ ВПО Первый Московский
государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения и социального развития Российской
Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Серебренникова Клара Георгиевна

доктор медицинских наук, профессор

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Ведущая организация:

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Московский научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится "____" _____ 2012 г. в ____ часов на
заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в Российском университете
дружбы народов по адресу: 117333, г.Москва, ул. Фотиевой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-
Маклая, 6)

Автореферат разослан "____" _____ 2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

И.М. Ордянец

Актуальность проблемы.

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на многочисленность научных исследований и сведения о его значительной распространенности (60-65%), продолжает оставаться *terra incognita* современной гинекологии (Smith M., Hagerty K.A., Skipper B. et al., 2010).

Значимость этой нозологии определяется значительными трудностями ее распознавания, однако полагаем недостаточным внимание специалистов к необходимости оптимизации профилактики и лечения женщин с ХЭ как к резерву повышения фертильности. Неизменно высокая частота ХЭ опровергает причастность проблемы к разряду банальных, более того, контраргументы последних лет постулируют уход от одностороннего восприятия заболевания исключительно как классического гнойно-воспалительного процесса, осложняющего, согласно статистике, каждый 4-5 хирургический аборт (Радзинский В.Е. и соавт., 2007, 2008). Печально констатировать, однако «препарирование» ХЭ в контексте первопричины ранних репродуктивных потерь с позиций ежегодных демографических и экономических утрат социума отсутствует. Подобные упущения формируют «артефактную» политику лечебно-диагностических мероприятий, более того, вне поля зрения гинекологов оказывается целая когорта женщин с невыявленным ХЭ, что в отсутствие полноценной реабилитационной терапии и предгравидарной подготовки замыкает порочный круг привычного невынашивания более чем у 70% (Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф., 2008).

Концептуальным моментом, разрушающим стереотипность представлений о ХЭ как исключительно гинекологической проблеме, явилось заключение сессии FIGO (Куала-Лумпур, 2006), постулирующее считать причиной НБ именно хроническое воспаление матки.

Неудачное опорожнение матки вне гистероскопической визуализации и полноценной реабилитации травмированного эндометрия формирует сущность ятрогенных ХЭ, равно как инфицирование эндометрия при использовании внутриматочного контрацептива (ВМК).

Отсутствие единой концепции патогенеза ХЭ, раскрывающей механизмы формирования и взаимосвязи различных патологических процессов в эндометрии, осмысления основы нарушения макро- и микроскопических его функций, комплексного анализа, учитывающего особенности структуры и функции слизистой матки, препятствует реализации обоснованной терапии, усугубляя имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста.

«Слабым звеном» в детекции ХЭ признана микробиологическая диагностика: нередкое отсутствие микробного агента в эндометриальных образцах или, напротив, персистенция условно-патогенной флоры затрагивают риторический поныне вопрос инфекционного триггера (Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., 2006).

Примечательны указания на наличие возможной взаимосвязи ХЭ с пролиферативными процессами эндометрия, однако вопрос о корреляции механизмов регуляции программированной клеточной гибели клеток эндометрия с различным рецепторным статусом и морфоструктурными особенностями остается открытым. В связи с этим актуален комплексный сравнительный анализ сбалансированности процессов апоптоза и пролиферации при ХЭ наряду с оценкой вовлеченности различных микробных агентов в эндометриальную регуляцию (Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N., 2010). Несмотря на отдельные исследования нарушения экспрессии стромальных и эпителиальных стероидрецепторов, иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия, провоспалительная направленность иммунологических реакций при ХЭ преподносится фрагментарно (Matteo M., Cicinelli E., Greco P., 2009).

Неоднозначность корреляции клинических, эхографических и гистологических характеристик довершает вероятность диагностических погрешностей, поэтому внимание специалистов должно быть сосредоточено на гистопатических особенностях каждого из вариантов ХЭ (Caserta L. et al., 2008; Cicinelli E. et al., 2007, 2010). Вариабельность результатов патоморфологической оценки эндометрия также заставляет усомниться в стопроцентной информативности метода, очевидно, ввиду отличий применяемых методик (Pitsos M., Skurnick J., Heller D., 2009; Adegboyega P.A., Pei Y., McLarty J., 2010). Малочисленны данные о цитологических особенностях состава метростасатов в когортах с потерями беременности на ранних сроках, не уделено должного внимания цитоморфологии как весомому методу прогнозирования осложненного течения послеабортного периода при его доказанной информативности в пуэрперии.

Единичны исследования вариабельности адаптационных реакций с изменением неспецифической резистентности организма не только на этапе исходного реагирования на повреждающие воздействия, но и скорости, адекватности перестройки защитных сил в ответ на восстановление иммунореактивности после болезни или эффективно проводимых лечебных мероприятий.

Неблагоприятный прогноз течения ХЭ во многом объясняется отсутствием алгоритмизированного подхода в диагностике и лечении данной нозологии, тогда как информированность об иммунологических событиях, сопровождающих различные варианты ХЭ, позволит дифференцированно назначать иммунокорректирующую терапию. Анализ научных работ разочаровывает отсутствием акцентов на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья контингента после потери беременности, поскольку частота таковых предопределяет рост и ХЭ.

Разработка комплексной системы диагностики и лечения указанной нозологии, акцентуация значимости предгравидарного этапа являются важным вектором решения проблемы сохранения репродуктивного потенциала у женщин с ХЭ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: улучшить методы профилактики, диагностики и лечения хронического эндометрита (ХЭ) у женщин репродуктивного возраста.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Установить распространенность хронического эндометрита у женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.
2. Выявить патогенетические особенности ХЭ при различных вариантах его формирования.
3. Усовершенствовать методы диагностики ХЭ, создав единый алгоритм диагностических тестов и их оценки.
4. Обосновать общие принципы лечения ХЭ и дифференцированный выбор лечебных методов при отдельных патологических вариантах ХЭ.
5. Оценить преимущества отдельных видов иммунотерапии (гоновакцина, пирогенал, продигозан), УФО аутокрови, СКЭНАР.
6. Оценить эффективность предложенных методов оздоровления женщин с ХЭ для последующей реализации функций репродуктивной системы.
7. Разработать систему мероприятий для профилактики хронизации воспалительного процесса после прерывания беременности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

На основании комплексного клинико-статистического анализа представлена характеристика репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста на региональном уровне, уточнены особенности контрацептивного поведения, гинекологической заболеваемости.

Расширено представление о патогенезе ХЭ, факторах риска развития ХЭ и научно обоснована необходимость оздоровительных мероприятий у женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.

Представлена концепция формирования самостоятельных патогенетических вариантов ХЭ (продуктивного и аутоиммунного). Показано, что гистероскопическая стратификация по макротипам ХЭ (гиперпластический, гипопластический и смешанный) с патоморфологической основой позволяет усовершенствовать диагностику заболевания и ведение больных с данной нозологией.

В новых и расширенных сведениях о патогенезе ХЭ показано соответствие характера иммунных изменений на системном уровне макротипу ХЭ: реактивный – при смешанном варианте, аутоиммунный – при гиперпластическом; иммунодефицитное состояние определено при гипопластическом эквиваленте. Для каждого из макротипов ХЭ определены сходства и различия в характере и выраженности иммунных сдвигов на системном уровне.

Впервые проведено комплексное исследование рецепции и маркеров клеточной пролиферации/апоптоза при различных вариантах ХЭ, доказана векторизация их экспрессии в зависимости от характера микробной колонизации. Полученные результаты позволяют расширить теоретические

представления о роли рецепции и дисбалансе про- и антиапоптической направленности в генезе ХЭ.

Впервые проведен сравнительный анализ диагностической ценности, чувствительности и специфичности ультразвукового, гистероскопического, морфологического и иммуногистохимического методов выявления ХЭ у женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. Доказана высокая информативность цитометрии метроаспиратов для диагностики ХЭ в послеабортном периоде, сопоставимая с диагностическими возможностями патоморфологического исследования эндометрия.

Показана различная диагностическая ценность методов морфологического исследования (диагностическое выскабливание, аспирационная биопсия) в сопоставлении их с реальными возможностями цитологического исследования.

Представлена комплексная характеристика вагинального микроценоза при самостоятельных патогенетических формах ХЭ, дана сравнительная оценка эндометриальных и вагинальных культур повариантно, детектирована взаимосвязь микрoэкологических изменений с иммунологическими.

Впервые проанализированы нарушения маточной гемодинамики при различных макротипах ХЭ. Показан односторонний характер снижения маточного кровотока во всех сосудах, степень расстройств которого определяется патогенетическим вариантом ХЭ.

Получены новые данные об адаптационных реакциях женского организма при различных вариантах ХЭ, коррелирующих с типом иммунореактивности, оцениваемой по ЭЛИ-П-тесту. Показана прогностическая значимость подобного тестирования для подбора иммунокорректирующей терапии и контроля ее эффективности. Выявлена зависимость характера адаптации женского организма от применения различной по направленности воздействия реабилитационной терапии.

На основании клинико-инструментальных и лабораторных данных показана недостаточная эффективность «традиционной» фрагментарной терапии ХЭ вне детекции патогенетического варианта воспалительного процесса и комплексного подхода. Продемонстрирована эффективность СКЭНАР-терапии в снижении аутоиммунных реакций, участвующих в хронизации воспалительного процесса.

Научно обоснована и апробирована система поэтапной, дифференцированной в зависимости от макротипа ХЭ, реабилитации репродуктивной функции больных. Показана высокая эффективность предложенных методов оздоровления для профилактики хронизации воспалительного процесса после прерывания беременности и повышения вероятности реализации фертильного потенциала.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Анализ итогов деятельности акушерско-гинекологической службы Ростовского региона демонстрирует своевременность усилий по внедрению

алгоритмизированного подхода к ведению женщин с ранними потерями беременности в анамнезе.

Обоснована, разработана и внедрена система мероприятий, направленная на сохранение и укрепление репродуктивного потенциала жительниц г. Ростова-на-Дону с ранними потерями беременности в анамнезе. Доказано, что патоморфологической основой репродуктивных неудач выступает ХЭ, гиподиагностика которого формирует привычное невынашивание беременности.

Продемонстрирована принадлежность ХЭ к мультифакториальным заболеваниям и целесообразность введения в практику обследования больных групп риска его развития (после самопроизвольного выкидыша, искусственного аборта, неразвивающейся беременности, неудач ЭКО) детальной оценки не только эндометрия (патоморфологическое, микробиологическое, иммуногистохимическое исследование), но и вагинального секрета (рН-метрия, характеристика биотопа), системных иммунологических реакций.

Показана диагностическая ценность применяемых тестов – в частности, значимость не изолированной морфологической эндометриальной оценки в группах предполагаемого ХЭ, а оптимизированного единого алгоритма.

На основании диагностической ценности клинических методов исследования: эхографии, гистероскопии, гистологического метода, цитометрии метроаспираатов даны конкретные рекомендации широкому кругу практических врачей об их реальной информативности. Введение в алгоритм обследования выделения гистероскопических макротипов ХЭ оптимизирует тактику ведения женщин с репродуктивными потерями беременности в анамнезе, особенно при сомнительных результатах УЗИ.

Продемонстрирована эффективность дифференцированного выбора схемы лечения для каждого из вариантов ХЭ, обоснованность назначения иммуностимулирующих препаратов, высокая вероятность рецидива ранних репродуктивных потерь в отсутствие полноценной реабилитационной терапии у больных с ХЭ или при ее неадекватности, как и существенное возрастание возможности реализации ими репродуктивного потенциала при полноценном исполнении всей программы восстановительных мероприятий. Усовершенствование стратегии ведения больных с ХЭ будет являться сменой концептуального подхода в диагностике заболевания и оздоровлении подобного контингента на основании выбора рациональной контрацепции, замене хирургического аборта медикаментозным, при невозможности – опорожнения полости матки под контролем ультразвука или гистероскопии, обязательной периабортной санации, немедленной реабилитации после внутриматочных вмешательств.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ, ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ И ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета в рамках целевой программы *«Изучение развития и возможности коррекции гинекологической патологии»*

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2010), V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2011), Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы (Москва, 2011), V и VI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2011, 2012).

Результаты исследования и разработанные на их основе рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Рост ГМУ, кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (2012.) Большая часть клинических исследований, весь анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения, выводы и рекомендации для практического здравоохранения внедрены в практическую работу органов здравоохранения г. Ростова-на-Дону, учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета (2012).

По материалам диссертации опубликованы 34 печатные работы, из них 12 – в журналах, рецензируемых ВАК.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 и клиники гинекологии Ростовского государственного медицинского университета (2012).

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Положительной динамике сокращения показателей ранних репродуктивных потерь в Ростовском регионе (артифициальных абортов и самопроизвольных выкидышей) за исследуемый интервал (2007-2010) сопутствуют определяющие репродуктивное нездоровье тенденции: рост послеабортных осложнений, гинекологической заболеваемости (хронического сальпингоофорита, бесплодия, дисбиозов гениталий) на фоне ненадлежащего уровня медицинской помощи и приверженности нерациональной контрацепции.
2. Эффективность диагностического поиска ХЭ возрастает при выделении гистероскопических макротипов – визуальной основы

патогенетических вариантов хронического воспаления в матке, имеющих морфологическое подтверждение в пределах 87,5% - 94,2%.

3. Формирование ХЭ сопровождается вовлеченностью универсальных адаптационных систем регуляции гомеостаза, ответственных за защитные реакции организма от инфекции и функционирование его в условиях инфекционного процесса на системном и локальном уровнях. Вариабельность адаптационных реакций, типа иммунореактивности и отдельных иммунных показателей адекватна структурно-функциональной дезинтеграции эндометрия, определяет исход динамического взаимодействия между организмом и инфектом и таргентность реабилитационных мероприятий.

4. Патогенетическую основу различных макротипов ХЭ составляет комплекс взаимообусловленных феноменов: степень дисрегенераторных нарушений и пластического дефицита слизистой матки (срыв локальных механизмов защиты на фоне микробной агрессии и вагинального дисбиоза, маточной перфузии, несбалансированность про- и антиапоптотического потенциала, рецептивности, продукции АМГФ).

5. Мультифакториальность генеза ХЭ обосновывает включение в алгоритм диагностики комплексного микробиологического исследования (вагинальный биотоп, цервикальный канал и биоптаты эндометрия), оценки типа иммунореактивности, адаптационного ответа и отдельных иммунных параметров (CD3+ лимфоцитов, цитокинов), рецепторного профиля (рецепторы к гормонам, маркеры пролиферации/апоптоза) и гликоделина АМГФ.

6. Констатация высокой частоты репродуктивных потерь (у 90% женщин с СВ, 91,7% - с НБ, 83,3% - с несостоятельными попытками ЭКО, 85,7% женщин с жалобами и наличием в анамнезе АА) позволяет обосновать целесообразность дооперационного обследования женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе, инструментального опорожнения матки (под визуальным контролем – УЗИ/гистероскопия), немедленной послеабортной реабилитации, профилактических мероприятий (рациональной контрацепции, внедрения медикаментозного аборта).

7. Разработанная комплексная система лечебно-оздоровительных мероприятий, основанная на основе концепции выделения гистероскопических макротипов ХЭ, позволяет добиться улучшения и восстановления структурно-функциональных характеристик эндометрия в 92,3%, нестрессовых адаптационных реакций – 97,8%, нормореактивности – 74,6%, эубиоза – у 86%, фертильности - 69,5%.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, семи глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа

изложена на страницах машинописного текста, содержит 71 таблицу и 36 рисунков. Указатель литературы включает 291 источник, из них - 128 на русском и 163 – на иностранном языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящее исследование за период с 2008 по 2011 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Ростовского государственного медицинского университета (зав. кафедрой д.м.н., проф. А.Н. Рымашевский), часть исследований выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (зав. кафедрой д.м.н., проф. В.Е. Радзинский).

Критерии включения в группы: возраст 18-45 лет; наличие искусственных абортов (АА) и репродуктивных потерь в анамнезе (не более 6 месяцев с момента опорожнения матки): неразвивающаяся беременность (НБ), самопроизвольный выкидыш (СВ), неудачные попытки ЭКО.

Критерии исключения: отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях, женщины с пороками развития половых органов, выраженной эндокринной патологией, системными заболеваниями, с антифосфолипидным синдромом.

I блок исследования: у 66 женщин с ранними репродуктивными потерями (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, неудачи после ЭКО) для оценки течения «послеабортного» периода (после выскабливания стенок слизистой матки) и выделения когорт с воспалительным процессом в матке использовали цитологию метроаспирата. Инструментальное опорожнение стенок полости матки в когорте осуществляли без гистероскопической визуализации у 54 женщин и у 12 – с подобным контролем. Для подтверждения эффективности цитологического метода использовали результаты морфологического исследования тканей хориона/плаценты и его ложа. Результат: ХЭ выявлен только у 52 из 54 женщин при выскабливании без гистероскопии (подтвержден цитологически и морфологически).

II блок исследования: 94 женщины с ранними репродуктивными потерями беременности в анамнезе (до 6 месяцев), у которых с диагностической целью преимущественно на фоне жалоб или желания зачать беременность после взятия информированного согласия на манипуляцию выполняли гистероскопию и аспирационную биопсию эндометрия, с морфологически доказанным ХЭ. После анализа композиций наиболее часто встречающихся гистероскопических признаков и их группировки выделены макротипы (гиперпластический, гипопластический, смешанный).

III блок исследования: группа с ранними репродуктивными потерями в анамнезе не более 6 месяцев (390 женщин): самопроизвольный выкидыш (120), неразвивающаяся беременность (120), неудачи после ЭКО (66), искусственные аборты (84 женщины с жалобами). Отбор пациенток происходил случайно, по мере поступления на консультативный прием.

Именно в этой группе выполнен анализ встречаемости ХЭ с оценкой эффективности методик.

В этой когорте с ранними репродуктивными потерями в анамнезе (390 женщин) в соответствии с поставленными целью и задачами выполнена программа исследований, предусматривающая:

- клинико-статистический анализ (n = 550);
- ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией сосудов матки (n = 1380);
- комплексное микробиологическое исследование (n = 690):
- ✓ рН-метрия вагинального отделяемого (n = 690);
- ✓ бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища (n = 690);
- ✓ бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, аспирата из полости матки (n = 690);
- ✓ ДНК диагностика возбудителей заболеваний урогенитального тракта, эндометрия (n = 390);
- гистероскопическое исследование слизистой матки (n = 390);
- определение содержания эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови (n = 690);
- определение содержания эндометриального белка - $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) в менструальной крови (n = 690);
- цитология метроаспираатов (n = 86);
- гистологическое исследование биоптатов эндометрия методами пайпель-биопсии (n = 690), раздельное диагностическое выскабливание (n = 62);
- морфологическое исследование хориона (66 исследований);
- иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki-67, СРР-32 (n = 690);
- определение отдельных иммунологических параметров (n = 390);
- статистическая обработка полученных результатов (n = 550).

Для сравнения ряда показателей (иммунных параметров, АМГФ, иммуногистохимии) аналогичные исследования выполнены у женщин с морфологически доказанной картиной отсутствия внутриматочной патологии (19 женщин).

В данной группе после детального обследования и подтверждения диагноза ХЭ различным оказался объем восстановительных мероприятий: комплексная патогенетически обоснованная терапия выполнена у 251 женщины, частичная – у 60. Пренебрегли рекомендациями 34 женщины с ХЭ.

Контроль эффективности лечения спустя один месяц после завершения I этапа реабилитационной терапии предусматривал микробиологическое исследование – в когортах с выделением инфекционных агентов, иммунологическое (оценку отдельных иммунных показателей, АР и типа иммунореактивности).

Через два месяца после завершения полного восстановительного курса

выполнено повторное исследование: эходопплерометрическое, морфологическое и иммуногистохимическое, определение в динамике содержания эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови, АМГФ в менструальной крови.

Полученные данные объективного осмотра, специального гинекологического исследования, клинико-лабораторных методов исследования, а также выкопировки из первичной медицинской документации заносились в унифицированную индивидуальную карту обследуемой.

Ультразвуковое исследование органов малого таза пациенткам всех групп осуществляли на аппарате «Aloka SSD – 60 с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 5 МГц на 5-9й день и 22-24й день менструального цикла с выделением эхопризнаков ХЭ и оценкой спектрального доплера сосудов матки.

Микробиологическое исследование - оценка микробиоценоза влагалища по данным микроскопии мазка, окрашенного по Граму, культуральное исследование вагинального отделяемого; изучение микрофлоры цервикального канала и биоптата эндометрия в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях культивирования; выявление генома возможных возбудителей ХЭ с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Гистероскопическое исследование проводилось с целью уточнения состояния полости матки и диагностики характера ХЭ на 7-9 день менструального цикла по стандартной методике с использованием гистероскопа фирмы «Storz» (Германия) и сочеталось с аспирационной биопсией эндометрия или диагностическим выскабливанием слизистой тела матки и последующим гистологическим исследованием соскоба.

Иммунный статус определяли методами иммунотипирования лимфоцитов периферической крови, проточной цитофлюорометрии на аппарате EPICS-XT фирмы COULTER (США), мультипараметрической двухцветной цитофлюориметрии.

Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) и РЕ-конъюгированных анти-IL-2, IL-4, TNF- α , и IFN- γ -антител (Cattag).

Перечень изучаемых иммунных показателей составили: CD3+, CD20+, CD4+, CD16+, CD8+, rFAS-CD95+ (маркер апоптоза), активность фагоцитоза моноцитов (АФ мн.) и нейтрофилов (АФ нф.)(абсолютные значения – абс.) НСТ-тест спонтанный и индуцированный, IgA, IgM, IgG, ЦИК.

Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов – БА лейкоцитов (%), завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи НСТ-теста (пробы с нитросиним тетразолием – показателем бактерицидной функции фагоцитов).

Значения индуцированного НСТ-теста характеризуют активность фагоцитирующих клеток в присутствии антигенного раздражителя и

рассматриваются как критерий их готовности к завершённому фагоцитозу. Спонтанный НСТ-тест позволяет оценить степень активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов.

Выполнено исследование иммунореактивности путем определения содержания эмбриоспецифических аутоантител в сыворотке крови методом ЭЛИ-П-Тест (Морозов С.Г. и соавт., 2004).

В работе использовались следующие оценочные критерии:

- нормореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов, составлявшей от –25 до 30% от интенсивности реакции сыворотки-эталона;

- гиперреактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из белков, составлявшей 31% и более от интенсивности реакции сыворотки-эталона;

- гипореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков ниже значений нормы реакции.

Для определения содержания АМГФ в менструальной крови использовался иммуноферментный анализ на тест–системах с использованием моноклональных антител к АМГФ, созданных в лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ морфологии человека РАМН (зав. лаб. д.м.н. М. Н. Болтовская).

Иммуногистохимическое исследование в эндометрии экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эпителии и строме эндометрия проводили в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи. Использовали антитела фирм «Дакко» (Дания)(рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR). Для определения маркера плазматических клеток CD 138 использовали моноклональные антитела «Novocastra Lab. Ltd» (Великобритания), оценки пролиферативной активности эпителиоцитов эндометрия - учитывали интенсивность экспрессии маркера Ki-67, который метит ядра клеток в G₁ -, G₂ - и S-фазу митотического цикла. Активность апоптоза в биоптатах слизистой матки изучали с помощью иммуногистохимического исследования экспрессии белков CPP32.

Цитологическое исследование метроаспираатов осуществляли непосредственно из полости матки на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеабортного периода, при осложненном течении – до 11-х суток (количественная и качественная оценка сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, полибластов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов, фибробластов).

Морфологическое исследование хориона/плацент проводилось по стандартизированной схеме (Милованов А.П., 1999), включающей макроскопический анализ, вырезку материала и гистологическое изучение в три этапа: фиксация забранных тканей в нейтральном формалине; получение после соответствующей обработки и заливки в парафин срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону; их дальнейшее гистологическое изучение.

Использованные лечебные методики. Принцип действия СКЭНАРа (самоконтролируемого энергонеуроадаптивного регулятора) - воздействие низкочастотных электрических импульсов, инициирующее восстановление утраченных функций за счет гармонизации собственных резервов организма.

Оценка типа адаптационной реакции проводилась по методике Л.Х. Гаркави с соавт. (1969, 1977, 1999). Тип реакции определяется по процентному содержанию лимфоцитов в лейкоцитарной формуле мазка периферической крови до начала реабилитационного курса и по его завершению с развитием качественно различных реакций: тренировки (РТ), спокойной (РСА) и повышенной активации (РПА), острого (РОС) и хронического стресса (РХС).

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.05 фирмы StatSoft Inc. (США). Достоверность различий оценивали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и χ^2 . Различие между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p < 0,05$ ($t > 2,0$).

Результаты исследования и их обсуждение

Детализация отчетов министерства здравоохранения Ростовской области по количеству репродуктивных потерь за период 2007 - 2010 гг. показала положительную тенденцию снижения как численности искусственных абортов в общем (с 30198 до 24291), так на 1000 женщин фертильного возраста (с 25,4 до 22,1). В разы сократилось выполнение абортов до 12 недель (с 28938 до 3253). Благоприятна тенденция сокращения общего количества выполняемых мини-абортов – практически в два раза (с 5490 до 2836), в наибольшей степени - прерывания первой беременности – практически в 30 раз (с 581 до 16). Аналогичные закономерности установлены по количеству самопроизвольных абортов в Ростовской области за период с 2007 по 2010 гг.: их количество снизилось в 1,3 раза – с 4240 до 3253.

Анализ эпизодов контрацептивной «истории» жительниц Ростовской области показал устойчивое снижение популярности ВМК, причем, согласно грифам «состоит на диспансерном учете» и «взято вновь», тенденция одинакова. За указанный интервал количество женщин, наблюдающихся диспансерно как пользовательниц ВМК, сократилось в 1,8 раза ввиду смены контрацептивной политики.

Несмотря на однозначную тенденцию уменьшения ранних репродуктивных потерь за счет искусственных абортов, статистика постабортных осложнений не отличалась равномерным снижением.

Стабильная регрессия удельного веса ранних репродуктивных потерь в Ростовской области отнюдь не сопровождалась снижением последствий внутриматочных вмешательств и роста отдельных нозологических единиц - сальпингоофорита (с 35131 в 2007 г. до 40298 в 2010 г.), бесплодия (с 2971 до

3135, соответственно). Очевидно, это результат отсутствия стандартизованных мероприятий по оздоровлению женщин после репродуктивных «неудач».

Вызывает беспокойство рост остатков плодного яйца после вакуум-эксхолеации – практически в два раза с 2007 по 2010 гг., однако статистика повторного выскабливания фигурирует в отчетах несколько реже – в 1,2 раза. Анализ удельного веса осложнений, обусловленных внутриматочным вмешательством, выявил практически неизменную на протяжении последних трех лет частоту регистрации плацентарного полипа – 0,03%. Разительно сократилась констатация эпизодов гематометры: 0,22% регистрировалось в 2007 г., 0,12% - в 2010 г., повторив показатель 2008 г. Единичным оказался случай постабортного сепсиса – в 2009 г.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик женщин всех групп демонстрирует сопоставимость по ряду параметров, однако представляется значимым анализ тенденций соматического и репродуктивного здоровья женщин, а также факторов современной медицины, влияющих на реализацию инфекционно-воспалительных заболеваний в так называемом «послеабортном» периоде.

Доказано, что степень риска развития и рецидивов ХЭ, определяющая срыв адаптации защитных сил организма, складывается из ряда выявленных нами анамнестических аспектов:

- ранний половой дебют (несколько чаще – в когортах с НБ и АА);
- нерациональное предохранение от нежелательной беременности – низкая приверженность гормональной контрацепции наряду с использованием ВМК (причем повторно чаще прибегали пациентки с СВ и НБ), значительной частотой осложнений от его применения и практикой малоэффективного прерванного полового акта;
- высокая экстрагенитальная отягощенность и, как следствие, низкий индекс соматического здоровья (заболевания мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта), преимущественно, в когортах с НБ;
- суммарная частота репродуктивного «неблагополучия» – преимущественно за счет АА и СВ, преобладающих в анамнезе представительниц когорты с неудачами ЭКО, и, как следствие, многочисленных внутриматочных вмешательств;
- неудовлетворительная тактика ведения женщин с потерями беременности на ранних сроках (опорожнение полости матки без контроля гистероскопии, отсутствие адекватной реабилитации) с приведением фактов «послеабортных» осложнений и повторных выскабливаний слизистой стенок матки;
- высокие показатели перенесенных воспалительных заболеваний гениталий, оперативных вмешательств, доминирующих в когортах после ЭКО, - лапароскопии – практически у каждой пятой; значительная догестационная частота вагинитов (у каждой второй с НБ) и инфекций, передаваемых половым путем (у каждой третьей с НБ и неудачами ЭКО);

- высокий индекс гравидарных факторов, способствующих напряжению компенсаторных возможностей в системе мать – плацента – плод уже на ранних сроках (угрожающее прерывание беременности – у трети с НБ);

- регистрация высокой частоты нарушений микроэкологии влагалища во время беременности – у каждой второй с АА, ИППП – у каждой третьей с неудачами ЭКО, вагинитов – у половины с СВ и НБ).

Оценка частоты регистрируемых в группах с ранними репродуктивными потерями в анамнезе жалоб указывает на необходимость выделения уже на их основании когорты для детального обследования. Вместе с тем, их отсутствие (наибольшее - в когорте с АА у четверти) обязывает осуществлять не только предгравидарную подготовку, но и реабилитационные мероприятия непосредственно после опорожнения полости матки.

Изучение эхографических характеристик при различных типах ранних репродуктивных потерь выявило, что у трети женщин с СВ и абортами (в среднем, 36,5%), каждой пятой - с НБ (21,7%), практически у половины (54,5%) - с неудачами ЭКО критерии, свидетельствующие в пользу ХЭ, отсутствовали.

Распределение сонографических признаков в когортах с ранними репродуктивными неудачами показало:

- преобладание ХЭ в группе с неэффективными попытками ЭКО (71,2%), тогда как при АА - у 58,3%;
- ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани – варьировал от 5,8% при НБ до 8,3% - при АА;
- констатация полипа /очаговой гиперплазии эндометрия реже имела место при неудачах ЭКО (1,5%)($p<0,05$);
- внутриматочные синехии – в когорте с АА (3,6%) – в полтора раза меньше, чем при СВ (5%)($p<0,05$);
- суммарная частота ХЭ преобладала в когорте с ЭКО (77,3%), при АА – реже (66,7%), чем при остальных вариантах РП (в среднем, 70,4%).

Детализация гистероскопических «находок» в зависимости от варианта ранних репродуктивных потерь показала:

- ХЭ – преимущественно при АА - у двух третей (71,4%)($p<0,05$), достоверно меньше - при неудачах ЭКО (60,6%)($p<0,05$), НБ ($p<0,05$) и СВ - у каждой второй (в среднем, 66,2%);
- ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани - в среднем, у каждой десятой с репродуктивными неудачами (РН)(9,8%);
- внутриматочные синехии – при СВ и НБ – у каждой десятой (10%), практически в два раза чаще, чем при АА (7,1%) и в три раза – при неудачах ЭКО (3%);
- полип эндометрия (очаговая гиперплазия) – достоверно чаще при СВ и неудачах ЭКО (в среднем, 10,7%) в сравнении с АА (4,8%)($p<0,05$).

- неизмененный эндометрий - преимущественно в когорте с неудачами ЭКО - у каждой седьмой (15,1%), тогда как в группах с НБ и СВ не превышал в среднем 2,9%.

Дальнейшее исследование выполнено нами в рамках выделения гистероскопических макротипов с морфологическим подтверждением и иммуногистохимической верификацией, вследствие чего определена принадлежность: у 114 женщин - гиперпластический макротип ХЭ, 111 – смешанный, 120 – гиперпластический. В 45 случаях выявлена иная морфологическая картина, причем нами не предпринимались попытки поиска встречаемости «масок» для иной, в отличие от ХЭ, внутриматочной патологии.

Детализация сонографических признаков ХЭ, осуществляемая в рамках **макротипов**, показала:

- несоответствие эндометрия нормальным эхографическим критериям более чем в половине случаев;
- наличие в зоне срединного М-эха участков повышенной эхогенности различной величины и формы с отдельными участками неправильной формы с некоторым преобладанием при гипопластическом варианте (49,2%)($p<0,05$);
- гиперэхогенные образования в базальном слое эндометрия (очаги фиброза, кальциноза) - у каждой пятой со смешанным и гипопластическим макротипом (в среднем, 23,4%), практически трети (29,8%) – с гиперпластическим;
- варикозное расширение вен параметрия – у половины (50,5%) со смешанным вариантом, что практически в два раза чаще, чем при гипопластическом (26,7%)($p<0,05$) и трети (35,9%) – с гиперпластическим;
- гипоехогенный контур матки - как изолированно, так и в сочетании с варикозным расширением вен параметрия - преимущественно при гипопластическом макротипе ХЭ - практически у каждой второй (60,8% и 50,8%)($p<0,05$); при смешанном - комбинация признаков определена в четыре раза чаще, чем при регистрации одного;
- истончение эндометрия (менее 8 мм) - при гипопластическом макротипе - в три раза чаще, чем при смешанном варианте (56,7% и 22,5%, соответственно)($p<0,05$);
- несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла - при смешанном макротипе (28,8%) реже, чем при остальных - гипопластическом (46,1%)($p<0,05$) и гиперпластическом макротипе (36,5%)($p<0,05$).

Сомнительная информативность гистероскопической визуализации в диагностике ХЭ вследствие ряда методологических дефектов может искажать реальную картину, отрицательно влияя и на патоморфологическое заключение, вследствие чего полагаем обоснованным сведение макроскопических признаков воспалительного процесса в слизистой матки к визуально доминирующему эндоскопическому типу. Описательная картина гистероскопических вариантов ХЭ присутствовала в работах и ранее

(Подзолкова Н.М. и соавт., 2004), однако эффективность методик в его распознавании не оценивалась, отсутствует анализ детальной корреляции базисных изменений гистероскопической структуры эндометрия с функциональным диссонансом всех компонентов самой слизистой.

Для достижения этой цели осуществлен проспективный анализ гистероскопических характеристик в когорте с морфологически доказанным ХЭ у 94 пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. При анализе гистероскопических «находок» все многообразие вариантов сводилось к трем макротипам, позволяя в дальнейшем, с учетом морфологической верификации, избегать диагностических погрешностей.

Выделение гистероскопических макротипов – гиперпластического, гипопластического, смешанного осуществлялось на основании группирования признаков, характеризующих толщину, окраску и структуру слизистой, выраженность сосудистого рисунка в присутствии хронического воспалительного процесса.

Экстраполяция макротипов на проспективно исследуемую группу с ранними репродуктивными потерями позволила убедиться в неспецифичности результатов эхографического и гистероскопического исследований применительно к раскладке по вариантам ранних репродуктивных потерь и их истинной информативности в рамках выделения макротипов. При сопоставлении с морфологическими заключениями ХЭ неудовлетворительная интерпретация определена за счет выделения «масок» макротипов:

при эхографии:

- полипов эндометрия (очаговой гиперплазии) – при гиперпластическом и смешанном макротипе ХЭ (2,6% и 0,9%);
- внутриматочных синехий – гипопластическом и смешанном (3,3% и 0,9%);
- неизмененного эндометрия – при гиперпластическом (6,1%) и 0,85% - при остальных.

при гистероскопии:

- так называемой «удовлетворительной» картины эндометрия – преимущественно при гиперпластическом макротипе (6,1%);
- внутриматочных синехий – при гипопластическом и смешанном макротипе ХЭ (3,3 и 0,9%);
- полип эндометрия (очаговая гиперплазия) – при смешанном и гиперпластическом макротипах (0,9% и 2,6%). Регистрация ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани не соответствовала истинной частоте за счет сложностей распознавания малых частиц плацентарной ткани. Это касается утверждений и о наличии варианта изолированного эндометрита.

Сомнительные образцы с неполной морфологической картиной ХЭ регистрировались в 15,3% при смешанном макротипе, 14,9% - гиперпластическом, 25,9% - гипопластическом.

Выделение морфологических признаков ХЭ с распределением по макротипам показало вариабельность структуры слизистой при выраженной

воспалительной инфильтрации его стромы лимфоцитами: очаговой - преимущественно при гипопластическом макротипе (69,2%)($p<0,05$) и диффузной - при гиперпластическом (80,7%)($p<0,05$) и смешанном (68,5%)($p<0,05$).

Необходимо опровержение факта об обязательном выявлении при ХЭ плазматических клеток: в когортах - у двух третей со смешанным и гиперпластическим макротипом (79,3% и 71,1%, соответственно) и половины – гипопластическим (53,3%)($p<0,05$).

Дистрофически-атрофические повреждения клеток базального и железистого слоев эндометрия, отражающие интенсификацию апоптоза покровных эпителиоцитов и glanduloцитов слизистой при низкой пролиферативной активности, выступали прерогативой представительниц с гипопластическим вариантом ХЭ (85%). При смешанном - подобные изменения встречались практически в два раза реже (37,8%)($p<0,05$).

Признаки дистрофии клеток на фоне гнойного воспаления оказались свойственны 11,7% женщин с гипопластическим макротипом, что в два раза меньше, чем при смешанном (26,1%)($p<0,05$), в три раза - гиперпластическом макротипе ХЭ (34,2%)($p<0,05$). Логично предположить, что атрофия клеток может выступать не только заключительной фазой хронического воспаления, но и следствием первично возникшей и прогрессирующей дистрофии эпителия параллельно склерозу стромы и редукции сосудов микроциркуляторного русла. Подобная эндометриальная патоморфология рассматривается при ХЭ, ассоциированном с бактериальным вагинозом (100%)(Коваленко В.Л. и соавт., 2008; Veruchashvili M. et al., 2010).

Очаговая гиперплазия базального слоя и гладкомышечных клеток являлась характерной особенностью гиперпластического макротипа ХЭ, (79,8%), что несколько чаще (62,1%)($p<0,05$), чем при смешанном варианте, указывая, аналогично сообщениям (Лунева И.С. и соавт., 2010; Хамадьянов У.Р. и соавт., 2010) о возрастании пролиферативной активности эпителиальных структур эндометрия при воспалении слизистой.

Структурный мозаицизм - чередование картины фиброза и атрофии отличал больных со смешанным макротипом ХЭ, что укладывалось в концепцию об активном клеточном обновлении – активации в условиях повреждения регенерации, обеспечивающей интенсификацию функциональной активности органов и систем за счет клеточной пролиферации или гипертрофии, в том числе и внутриклеточных структур.

При морфологическом исследовании биоптатов эндометрия фибробластическая перестройка стромы и стенок спиральных сосудов определена практически у трети женщин со смешанным и гиперпластическим вариантами ХЭ (в среднем, 38,6%) и в два раза чаще (74,2%)($p<0,05$) - при гипопластическом макротипе. Очаговый фиброз выражался в уплотнении волокнистой ткани вокруг сосудов, диффузный - определял значительное фиброзирование обширных участков эндометрия, в основном, вокруг глубоких слоев. Признаки продуктивных васкулитов, в том

числе, кровоизлияния в строму отмечены только при гиперпластическом и смешанном макротипе ХЭ (40,6% и 31,5%, соответственно).

Наблюдения дисхроноза гистологической картины эндометрия и фазы цикла, отсутствие децидуоподобного метаморфоза и неадекватность ангиогенеза в совокупности с отдельными признаками, присущими ХЭ, не противоречили данным об обусловленности недостаточности лютеиновой фазы вялотекущим воспалительным процессом в слизистой матки (Szekeres-Bartho J., Balasch J., 2008). Резюмируя гистологические заключения, следует отметить, что в основе ответной реакции слизистой матки на различные формы повреждений лежит различная фенотипическая экспрессия эпителиоцитов, причем примером адаптивной реакции клетки может служить атрофия (Непомнящих Г.И., 2005).

Тотальный кюретаж стенок слизистой матки выполнен (n=62) при эхографических (n=23) и гистероскопических (n=48) признаках ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани (когорты женщин, перенесших репродуктивные потери беременности в интервале не более двух месяцев назад), полипе эндометрия (n=13 и n=48, соответственно), сомнительных результатах аспирационной биопсии.

Неполная морфологическая картина ХЭ присутствовала в биоптатах эндометрия 67 женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе, причем подобное заключение фигурировало в 13,4% образцов (тотальный кюретаж слизистой матки) и 17,7% - при пайпель-биопсии. Подтверждение адекватности заключений получено при иммуногистохимической маркировки биоптатов с выделением маркера CD 138 – плазматических клеток.

Морфологическая оценка внутриматочной патологии осуществлялась на всю выборку (390 человек), вследствие чего разбивка на группы в пределах макротипов достаточно условна за счет включения всех случаев гистологических «находок», в том числе «масок» ХЭ.

Иммуногистохимическое подтверждение ХЭ с помощью синдекана CD138 получено:

- при его неполной морфологической картине: у четверти (27,5%) с гипопластическим макротипом ХЭ и 15,1% в среднем - остальных.
- при морфологически нераспознанных эпизодах ХЭ – **«масках»**: очаговая гиперплазия эндометрия (0,75% в среднем при гиперпластическом и смешанном макротипе); очаговый фиброз (2,2% при смешанном и 3,1% - при гиперпластическом), неизменный эндометрий – преимущественно, при гиперпластическом (3,9%).

Окончательная интерпретация встречаемости ХЭ в когортах с ранними репродуктивными потерями свидетельствует о наличии его у 90% женщин с СВ, 91,7% - с НБ, 83,3% - с несостоятельными попытками ЭКО, 85,7% женщин с жалобами и наличием в анамнезе АА. Высокая частота констатации ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани (после АА – 25,8%, СВ – 28,3%!) отсылает к необходимости инструментального опорожнения матки под контролем визуализации (УЗИ, гистероскопия) и разработки

стандартизованных методик реабилитации в зависимости от варианта макротипа.

Показатель очагового фиброза стромы преобладал у контингента с неудачными попытками ЭКО (7,6%), что в пять раз больше, чем у представительниц с СВ (1,7%)($p<0,05$), практически в полтора – НБ (4,8%), в три – АА (2,5%). Единичны показатели встречаемости полипа эндометрия (очаговой гиперплазии), однако в когорте с неудачными попытками ЭКО эта нозология встречалась в два раза реже, чем заключение об отсутствии эндометриальной патологии (3% против 6,1%).

С учетом окончательной верификации ХЭ для каждого макротипа осуществлена оценка эффективности метода распознавания хронического воспалительного процесса в слизистой матки.

Эхографический метод исследования не обладает достаточной разрешающей способностью в выявлении ХЭ и не может быть надежен для точной диагностики заболевания вследствие того, что диагностическая ценность для выявления макротипов колеблется в пределах – 81,2% - 83,1%. Более информативен гистероскопический метод, потенциал которого варьирует уже в более высоких пределах (ДТ – от 87,5% до 94,2%). Высокоинформативным - высокоспецифичным и диагностически точным следует считать морфологический метод исследования, однако нами продемонстрирована возможность получения более обстоятельной информации при использовании в диагностике ХЭ иммуногистохимической методики.

Результаты оценки цитологической картины метроаспираатов женщин с различными вариантами репродуктивных потерь на ранних сроках беременности непосредственно после инструментального вмешательства позволяют сделать заключение о высокой прогностической значимости метода.

При констатации неосложненного течения послеабортного периода оценка цитограмм осуществлялась на 3 и 5 сутки, выявлении признаков воспалительного процесса в эндометрии – продолжалась до 11 суток.

Выделение когорты с дегенеративно-воспалительным типом мазка наиболее часто установлено при опорожнении матки вне гистероскопического контроля за счет:

- высокой степени альтеративно-экссудативных изменений на 3-4 сутки - значительного количества ПЯЛ (83,5%)($p<0,05$) на фоне минимальной численности моноцитов и макрофагов (3,4%; 0,6%) в сравнении с показателями основной группы (5,2%; 3,2). Дефицит макрофагов, препятствующий обязательному очищению раны от детрита, секрети факторов, ускоряющих развитие фибробластов и синтез ими коллагенов, определял возможность хронизации деструктивного процесса при функциональной неполноценности мононуклеарных фагоцитов (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2008).
- картины десквамативных изменений клеток эндометрия и некробиотических изменений ткани, коррелировавшей с большим

количеством деструктивных форм лейкоцитов (40%)($p<0,05$), незавершенного фагоцитоза (65,2%)($p<0,05$) к 5-м суткам;

- отсутствия фибробластов (вплоть до 7-х суток) - признака значительной структурной дезинтеграции матрикса воспаленного эндометрия;
- отсроченной в сравнении с картиной при неосложненном послеабортном периоде положительной динамики – только к 11 суткам тенденции возрастания завершеного фагоцитоза (80,6%), фракций макрофагов (с 1,2% до 1,9%), лимфоцитов - практически в два раза (с 14,3% до 23,8%)($p<0,05$) в сравнении с 5-ми сутками, сокращения деструктивных форм лейкоцитов - практически в три раза в сравнении с исходными показателями (35,6%)($p<0,05$). Однако содержание нейтрофилов (57,8%) превосходило показатель представительниц когорты с интраоперационной гистероскопией (49,1%)($p<0,05$). Пролонгирование лейкоцитарной инфильтрации эндометрия при «заторможенной» деградации матрикса протеолитическими ферментами лейкоцитов в отсутствие своевременных реабилитационных мероприятий определяло отсроченное появление признаков репарации слизистой или ее неадекватный характер.

При детальном изучении образцов биоптатов, полученных при выскабливании слизистой стенок матки непосредственно после репродуктивных потерь (66 женщин (19 – с АА, 8 – с неудачными попытками ЭКО, 22 – с СВ, 17 - НБ), нами использована патоморфологическая классификация с условным выделением трех доминирующих типов: аутоиммунного, воспалительного, гормонального.

Определены комбинированные морфологические изменения, лежащие в основе ранних потерь беременности: хроническое продуктивное воспаление (париетальный и базальный децидуит) с зонами микроабсцессов в маточно-плацентарной области и местные нарушения гемостаза в париетальном эндометрии и d.basalis (расслаивающиеся кровоизлияния, тромбоз, ретроплацентарная гематома). Этот факт лишь подтверждает уместность выводов о локальном системном воспалительном ответе с многозвеньевой реакцией даже на тканевом уровне. Подобная картина выявлена у всех женщин с НБ, СВ, неудачами ЭКО (100%) и у 25,7% - с АА. Соотнесение результатов цитологической оценки метроаспиратов с данными морфологии показало наличие воспалительного процесса слизистой матки у 52 женщин без гистероскопического контроля при опорожнении полости матки.

Оценка иммунореактивности в когортах с потерями беременности, тестируемой на основании ЭЛИ-П-теста, показала разнонаправленную реакцию каждого из эндоскопических вариантов ХЭ не только во внутригрупповом сравнении, но и со здоровыми женщинами. Аномальная продукция эмбриотропных аутоантител выявлена у 78,1% женщин с гиперпластическим макротипом ХЭ, 75,7% - со смешанным, 80% - с гипопластическим, однако характер ее разнонаправленный.

Комплексное микробиологическое исследование на всех уровнях позволило констатировать причастность дисбиотических нарушений к инфицированию цервикального канала и слизистой матки (подтверждение – бактериоскопия, рН-метрия) – у подавляющего большинства всех пациенток с ХЭ, в наибольшей степени – при гипопластическом макротипе (87,5%)($p<0,05$).

Оценка конкордантности инфицированности цервикального канала и эндометрия убеждает в разноплановом преобладании микробных представителей с неодинаковой встречаемостью в различных нишах.

Убедительно доказана на основании детального сопоставления доминант инфекционных агентов и их ассоциаций наибольшая достоверная встречаемость:

- при гиперпластическом макротипе – в эндометрии – специфических возбудителей – хламидий (14,9%)($p<0,05$), ВПГ2 (20,2%)($p<0,05$), их сочетания (15,8%)($p<0,05$) и в совокупности с УПМ (16,7%)($p<0,05$), бактериально-вирусных ассоциаций (46,5%)($p<0,05$);
- при смешанном – комбинированной флоры с акцентом на бактериально-вирусные композиции (48,6%)($p<0,05$) и бактериальные миксты (42,3%)($p<0,05$) как в цервикальном канале, так и в эндометрии (34,2% и 16,2%, соответственно), преимущественно – микоплазм+ВПГ2 (15,3%)($p<0,05$), гарднерелл (24,2%)($p<0,05$);
- при гипопластическом – представителей УПФ (45,8%)($p<0,05$), кишечной палочки (18,9%)($p<0,05$), бактероидов (10,8%)($p<0,05$), гарднерелл (27%)($p<0,05$), бактериальных микстов (17,5%)($p<0,05$), в цервикальном канале – энтерококка (32,4%)($p<0,05$).

Конкордантность стерильных образцов на уровне цервикального канала и эндометрия оказалась наиболее высокой при гипопластическом макротипе ХЭ (21,6%), наименьшей – при смешанном (9,9%)($p<0,05$).

Сопоставление типа иммунореактивности с характером доминантной флоры показало, что, несмотря на присутствие в когортах различного иммунного ответа, на уровне цервикального канала преобладали:

- при смешанном макротипе ХЭ – в когорте гиперреактивных – специфический возбудитель (61,4%)($p<0,05$) и бактериально-вирусные ассоциации (42,5%)($p<0,05$), у части гипореактивных представительниц – УПМ (80%) и бактериально-микотические композиции (72,5%)($p<0,05$);
- при гипопластическом – УПМ – в присутствии сниженной продукции эмбриотропных аутоантител (70,8%)($p<0,05$);
- при гиперпластическом – специфический возбудитель (79%)($p<0,05$) и бактериально-вирусные композиции (69,3%)($p<0,05$) – у гиперреактивных женщин.

На уровне эндометрия – прослеживались более четкие ассоциативные цепочки инфекционных агентов и типа иммунореактивности. Примечательно, что наличие стерильных образцов эндометрия в подавляющем большинстве коррелировало с нормореактивностью.

Наименьшая дискордантность стерильных образцов бактериальных посевов обнаружена при смешанном макротипе, возможно, за счет элиминации микробного агента и поддержания продуктивного воспаления в его отсутствие.

Иммуногистохимическая оценка рецептивного статуса и маркеров клеточного роста свидетельствовала о различной для каждого из макротипов степени повреждений микроархитектоники эндометрия, неоднозначность которой определяется различным микробным спектром.

В когорте с гипопластическим макротипом, где доминировали представители условно-патогенной флоры в диагностически значимых титрах (энтерококки и кишечная палочка, анаэробы и бактерииды) наблюдалась низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в железах и в строме, как и прогестероновых ($p < 0,05$). Подобная разница имела место не только в сравнении со здоровыми, но и остальными когортами исследуемых женщин с ХЭ ($p < 0,05$). Представительниц со смешанным макротипом ХЭ и высокой обсемененностью эндометрия УПМ, микоплазмами, их ассоциациями, в т.ч. УПМ+ВПГ2 отличало повышенное содержание эстрогеновых рецепторов в железах ($p < 0,05$) на фоне сниженной их активности в строме ($p < 0,05$) при нормальном распределении прогестероновых рецепторов.

В когорте с гиперпластическим макротипом ХЭ, эндометрий которых оказался инфицирован хламидиями, ВПГ, их сочетанием, ассоциацией УПМ+ВПГ2, хламидии+УПМ, выявлено преобладание эстрогеновых рецепторов в железах при достоверном их снижении в строме ($p < 0,05$), низкий уровень прогестероновых рецепторов в железах ($p < 0,05$) при нормальном их содержании в строме.

Интегральный контроль управлением воспаления, в том числе, и процессом регенерации, с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов объясняет осуществляемую нами оценку системного реагирования при ХЭ на примере адаптационных реакций (АР).

Анализ адаптационной принадлежности при ХЭ свидетельствовал о преобладании при смешанном и гиперпластическом макротипе РТ (62,2% в среднем), биологический смысл которой – в сохранении гомеостаза в пределах нижней половины зоны нормы в условиях действия слабых раздражителей. Несмотря на имеющийся очаг воспаления, взаимодействие функциональной активности тимико-лимфатической системы и клеточного иммунитета, эндокринных желез и ЦНС указывало на повышение неспецифической резистентности организма, однако характер ее был пассивный. Когортам с подобным вариантом изменений на всех иерархических уровнях оказалась присуща гиперреактивность (79,5% - при смешанном макротипе ХЭ, 87,1% - при гиперпластическом) ($p < 0,05$). Избыточную продукцию эмбриотропных аутоантител рассматривают в контексте взаимосвязи с аутоиммунной направленностью ответа (Климова О.И., 2004), что не противоречит нашим заключениям.

С учетом того факта, что распределение по адаптационной принадлежности позволяет оценивать колебания гомеостаза в ответ на действие повреждающего фактора, оправдан интерес к оценке морфологических изменений эндометрия при каждом из макротипов ХЭ. При гипопластическом - констатация РХС более чем у трети (37,5%) пациенток указывала на резкое снижение функциональной активности всех систем организма, за исключением секреции АКТГ и глюкокортикоидов в ответ на воздействие сильного раздражителя. Превалирование реакций катаболизма – истощения запасов энергодающих субстратов подтверждалось иммуносупрессией и падением неспецифической резистентности организма с уходом в гипореактивность (52,3%)($p<0,05$). Очевидно, что подобная доминанта объясняет наименьшую частоту встречаемости РТ (46,7%) и деструктивный характер морфологических изменений при данном макротипе ХЭ.

Стратификация по адаптационной принадлежности позволяет констатировать изменения на донозологическом уровне, иммунные нарушения, в том числе, оценку иммунореактивности даже в отсутствие характерной специфической картины ХЭ.

Сопоставление параметров иммунной системы при ХЭ с вариантами АР показало характерную для каждого макротипа иммунологическую перестройку на уровне гуморального и клеточного звеньев, фагоцитарного звена и локально – проапоптотических молекул, маркера пролиферации и рецепторного статуса. Наиболее информативные сведения об изменении параметров системного иммунитета определены в зависимости от выделения инфекционных агентов.

При гипопластическом макротипе ХЭ в когорте с положительным результатом ПЦР-теста иммуносупрессия клеточного звена иммунитета, определяемая прогрессирующим снижением в крови Т-хелперов CD4+ ($0,89\pm0,08$)($p<0,05$), на фоне активации индукторного фактора апоптоза – CD95+ ($2,46\pm0,68$)($p<0,05$) коррелировала с преобладанием РХС (37,5%) и выраженным снижением неспецифической резистентности (52,3%)($p<0,05$).

Значительное ограничение выработки достаточного количества цитотоксических лимфоцитов и естественных киллеров CD16+ ($0,12\pm0,02$)($p<0,05$) определяет угнетенность клеточно-опосредованного иммунного ответа. Данный факт укладывается в концепцию, что гипореактивность - одна из причин хронизации воспаления, рецидивирования, торможения регенерации и восстановления функций пораженных органов.

Очевиден факт истощения резервного потенциала неспецифических эффекторных механизмов (наименьшее содержание лейкоцитов ($5,74\pm0,35$)($p<0,05$) и нейтрофилов ($3,50\pm0,25$)($p<0,05$), более выраженное угнетение фагоцитарной активности (Аф моноцитов ($0,22\pm0,03$)($p<0,05$) и нейтрофилов ($3,06\pm0,22$)($p<0,05$)), БА лейкоцитов ($39,23\pm3,85$) ($p<0,05$)) и специфического иммунного ответа (в первую очередь, антителообразования за счет дисбаланса гуморального звена – повышенной концентрации ЦИК

(58,4±6,9)(p<0,05), IgA (2,68±0,19)(p<0,05) и на фоне низких значений IgM (1,53±0,16) (p<0,05) и IgG (11,45±1,73)(p<0,05).

Изменение внутрилейкоцитарного метаболизма - НСТ-спонтанный тест (9,78±1,57)(p<0,05) также указывало на нарушение адаптационных возможностей клеток иммунной защиты в присутствии инфектов.

Характер микробного инфицирования с позиций структурного повреждения слизистой матки демонстрирует высокую частоту эндометриальной контаминации эндометрия УПМ, анаэробами и гарднереллами, сопряженную, в связи с их слабой иммуногенностью и способностью к межмембранному обмену с инфицированной клеткой, с отсутствием развернутого иммунного ответа (Wijesiriwardana A. et al., 2006).

Дискордантность в распределении инфектов свидетельствовала о резком снижении колонизационной резистентности и локальных иммунных нарушениях, определяя функционирование репродуктивной «ловушки»: «прерывание беременности – эндометрит – изменение реактивности иммунной системы – новые репродуктивные потери».

При гипопластическом макротипе ХЭ концентрация всех цитокинов провоспалительного ряда оказалась повышена, но в меньшей степени, чем при смешанном, указывая на поляризацию иммунного ответа в сторону Т-хелперов. В отсутствие выделения инфекционных возбудителей наблюдалась большая активность иммунной системы, чем при положительном результате ПЦР-теста с внутриклеточной персистенцией микроорганизмов, возможной в условиях иммунодефицита и способствующей формированию очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов, истощения функциональной активности фагоцитов. Суть соответствует мнению И.В. Давыдовского (1969), указавшего на смену периодов обострений ремиссиями, когда организм подавил патоген, но не может полностью от него избавиться и восстановить ткани очага воспаления, и тогда воздействие неблагоприятных факторов приводит к новому обострению.

С позиций учения о вариабельности АР в ответ на действие раздражающего фактора установлено наличие при **смешанном макротипе ХЭ** изменений гиперреактивного характера, однако преобладание РТ (79,5%)(p<0,05) указывало на пассивное повышение неспецифической резистентности, т.е. слабый противовоспалительный потенциал обследованных женщин.

Присутствие инфекционного агента обуславливало выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево - лимфоцитов (1,83±0,09)(p<0,05) и нейтрофилов (4,37±0,19)(p<0,05) на фоне более значительного в сравнении с гипопластическим макротипом ХЭ дисбаланса клеточного и гуморального звеньев иммунитета за счет возрастания уровня натуральных киллеров CD16+ (0,22±0,03)(p<0,05), снижения количества маркеров апоптоза CD95+ (1,36±0,28)(p<0,05). Концентрация IgA (2,27±0,2)(p<0,05), IgM (2,21±0,17)(p<0,05) и ЦИК (85,8±8,6)(p<0,05) оказалась повышена, контрастируя с низкими значениями IgG (11,19±0,64)(p<0,05). Угнетение БА лейкоцитов (34,83±3,18)(p<0,05) коррелировало со сниженной

кислородзависимой активностью нейтрофилов - НСТ-теста спонтанного ($8,45 \pm 1,53$)($p < 0,05$) в присутствие инфекционных агентов, свидетельствуя, что степень готовности неактивированных фагоцитов к киллингу бактерий низкая даже в присутствие антигенного раздражителя.

Именно в этой когорте чаще регистрировался ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани сроком давности не более двух месяцев с момента внутриматочного вмешательства, что соответствовало «реактивной» векторизации иммунного ответа. Подобная картина низкой готовности иммунных клеток к завершению фагоцитозу свидетельствует о повышенной активности внутриклеточных микробицидных систем (Симбирцев А.С., 2002) для микоплазм – мембранных паразитов, изолированно или в ассоциации с УПМ и ВПГ2 персистирующих в эндометрии женщин со смешанным макротипом ХЭ.

Повышенной продукции провоспалительных маркеров (TNF- α , IL-2, IFN- γ) в присутствие инфектов при **смешанном** макротипе ХЭ соответствовала инверсия иммунорегуляторного индекса в сторону Th-1 варианта как свидетельство значительного очага воспаления при избыточной продукции эмбриотропных аутоантител и пассивной резистентности на фоне доминанты РТ.

Очевидно, взаимодействие между системами воспалительного ответа и CARS (система компенсаторного противовоспалительного ответа, Bone R.C., 1997) определяет векторизацию в сторону преобладания локального системного воспалительного ответа. Вероятно, что несостоятельность специфического этапа иммунного ответа в связи со структурными и/или функциональными дефектами в иммунной системе коррелировала с определенной морфологической картиной воспаления в слизистой матки.

Отличительной особенностью параметров системного иммунитета представительниц с гиперпластическим макротипом ХЭ в целом (независимо от результатов ПЦР-теста) являлось наибольшее угнетение клеточного звена ($CD3^+(0,79 \pm 0,06)$)($p < 0,05$), $CD4^+(0,45 \pm 0,07)$)($p < 0,05$). В присутствие инфекционных агентов в эндометрии наблюдалось: значительное снижение всех показателей лейкограммы (лимфоцитов ($1,87 \pm 0,13$), моноцитов ($0,35 \pm 0,03$), нейтрофилов ($4,58 \pm 0,13$))($p < 0,05$) с подавлением их фагоцитарной активности (БА лейкоцитов ($38,08 \pm 0,58$), Аф моноцитов ($0,26 \pm 0,02$))($p < 0,05$), Аф нейтрофилов ($3,43 \pm 0,29$) ($p < 0,05$), выраженного уменьшения содержания индуктора апоптоза $CD95^+(1,41 \pm 0,29)$)($p < 0,05$). Содержание NK-клеток ($0,37 \pm 0,06$)($p < 0,05$) превосходило показатель когорте без выделения инфектов ($0,24 \pm 0,08$).

Активация кислородзависимой активности нейтрофилов периферической крови – спонтанного НАДФ-теста ($14,60 \pm 1,93$) оказалась повышена только в отсутствие инфекционных агентов, что свидетельствовало о более выраженном иммунодефиците в когорте с положительным результатом ПЦР-теста ($10,27 \pm 2,12$)($p < 0,05$). Выраженное снижение функциональной активности нейтрофилов ($3,43 \pm 0,29$)($p < 0,05$) - наиболее значимого маркера перехода механизмов физиологической

адаптации клеток на патологический уровень определяло аутоиммунный характер перестройки при гиперпластическом макротипе ХЭ на фоне избыточной продукции эмбриотропных аутоантител (54,4%).

Изменение гуморального статуса реализовалось в высоких значениях IgA ($2,54 \pm 0,34$)($p < 0,05$), IgG ($12,34 \pm 0,48$)($p < 0,05$) и ЦИК ($74,8 \pm 8,9$)($p < 0,05$), повышенных не только в сравнении с показателями здоровых женщин, но и с наличием инфекционных агентов. Этот факт свидетельствует не только о нарастании специфического иммунитета, но и возможной активации неспецифического с появлением аутоантител, что характерно для пролиферативных процессов в матке, преимущественно – эндометриоза. Наиболее сложно корригируемая недостаточность продукции индуктора апоптоза CD95+ также свидетельствовала о высокой вероятности развития гиперпластических процессов матки, позволяя отметить, что суммация неблагоприятных факторов предопределяет превращение иммунной системы в объект поражения. Предположения о высокой вероятности аутоиммунных репродуктивных заболеваний в отсутствие роста числа клеток с реализованной программой апоптоза приводят и другие исследователи (Киселёв В.И., Ляшенко А.А., 2005).

При гиперпластическом макротипе высока контаминация эндометрия хламидиями, способными к подавлению апоптоза за счет продукции проапоптотических белков, в том числе, белков теплового шока (БТШ60) (Rajalingam K. et al., 2006, 2008).

Выявленные особенности иммунного ответа соответствовали системной реакции организма, так как подавляющее большинство гиперреактивных пациенток в данной когорте отличались наличием РТ (87,1%), определяющей незначительное повышение пассивной неспецифической резистентности. Полученные нами данные расширяют представления о патогенезе ХЭ и преобладании аутоиммунных процессов при гиперпластическом макротипе.

Выраженная дисцитокинемия при **гиперпластическом макротипе ХЭ** у представительниц с положительным результатом ПЦР-теста преобладала за счет провоспалительного потенциала, определяемого синтезом TNF- α . При относительно невысоком уровне IL-4, исходно низком уровне моноцитов продукция IFN- γ - маркера клеточной защиты оказалась снижена, как и IL-2, коактиватора клеточной пролиферации и макрофагов, определяя активацию гуморального звена иммунной системы. Очевидно, что функциональная недостаточность лимфоцитов, участвующих в синтезе IFN- γ , обеспечивала выраженную персистенцию внутриклеточных патогенов. При характерной для данной когорты избыточной продукции эмбриотропных аутоантител и «скромных» санационных способностях организма за счет недостаточности фагоцитарного звена постоянная антигенная стимуляция определяла адаптационную неустойчивость за счет РТ. Подобный сценарий формирования аутоиммунной направленности ХЭ согласуется с указаниями, что хронизация воспалительного процесса в эндометрии определяет

способность повреждающего фактора «ускользнуть» из-под контроля иммунной системы (Митков В.Г., 2004).

Подобные выводы соответствуют заключению о мультифакториальности генеза ХЭ – инфекционного или реактивного процесса (Smith M. et al., 2010). Более того, уместно умозаключение, что в эндометрии, а, возможно, и в глубжележащих тканях у 67,8% женщин формируется аутоиммунная агрессия - причина не только хронизации воспалительного процесса, но и неполноценной регенерации эндометрия.

Допплерометрическое исследование маточной перфузии убеждало в значительной гиповаскуляризации при всех макротипах ХЭ:

- при наличии ХЭ во всех артериях миометрия и эндометрия наблюдалось повышение средних значений показателей сосудистого сопротивления по сравнению с данными здоровых женщин.
- изменения всех индексов носили однонаправленный характер, на примере повышенных значений ИР отражено наибольшее расстройство кровотока при гипопластическом макротипе ХЭ. Закономерность снижения индексов по мере удаления от основных маточных сосудов, свойственная здоровым женщинам, наблюдалась и при ХЭ, однако показатели - на порядок выше.
- затрудненную визуализацию базальных и спиральных артерий в наибольшей степени при гипопластическом макротипе ХЭ полагают закономерным следствием травмы эндометрия в результате внутриматочных вмешательств, выраженных дистрофических и фиброзирующих изменений слизистой матки после перенесенных острых воспалительных процессов, что согласуется с заключением Д.М. Белоусова и соавт. (2006).
- выраженная фибропластическая трансформация слизистой матки с дистрофически-атрофическими процессами и выраженным нарушением стромально-эпителиальных взаимоотношений, периваскулярным фиброзом определяла значительные расстройства гемодинамики на всех уровнях сосудистого дерева матки.

Таким образом, доплерометрические измерения кровотока в сосудах матки и эндометрия свидетельствовали о высокой достоверности метода в получении информации об изменениях гемодинамики, сопровождающих хронический воспалительный процесс в эндометрии.

Однонаправленно низкий уровень АМГФ при всех макротипах ХЭ убеждал не только в функциональной несостоятельности эндометрия, но и структурной недостаточности («выключение» участков слизистой при гипопластическом варианте). Трактовка несостоятельности пластических ресурсов матки в соответствии с учением Г.Селье (1960) показала, что запредельное напряжение при действии сильного раздражителя определяет доминанту кататоксических программ активации - гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Морозов В.Н. и соавт., 2010) и сопровождается резко сниженной продукцией «фертильных» факторов - синтоксинов (гликоделина АМГФ), соответствуя преобладанию РХС при гипопластическом макротипе ХЭ (52,3%)($p < 0,05$).

Таким образом, структурно-функциональная дезинтеграция эндометрия при ХЭ реализуется в нарушении строгой детерминированности субмикроскопических особенностей клеточных элементов железистого эпителия и стромы эндометрия, однако каждому макротипу присуще свойственное только ему нарушение гомеостаза и гомеокинеза ткани эндометрия.

Комплекс, направленный на повышение иммунобиологической резистентности организма и устранение явлений воспалительного процесса у данных пациенток включал: **I этап:**

- при **гипопластическом**: иммуноактивные препараты (гоновакцина, пирогенал, продигиозан через день до повышения температуры тела), **СКЭНАР - терапия** - с 7 -го дня лечения, 7-10 процедур;
- при **гиперпластическом**: индукторы эндогенного интерферона: циклоферон, виферон, **плазмаферез** - с 7 -го дня лечения, 7-10 процедур;
- при **смешанном**: **УФО аутокрови** - с 7 -го дня лечения, 7-10 процедур;

Общие моменты реабилитационной терапии:

- глюконат кальция - внутривенное введение 10% 10 мл в течение 14 дней;
- свечи с индометацином - с 6-го дня с целью противовоспалительной терапии ректально;
- физиобальнеотерапия
- токоферол ацетата - с четвертого дня 400 МЕ в течение 10 дней;
- улучшение трофики эндометрия: поликомпонентные мази в тампонах (прополис)(в отсутствие патологии шейки матки);
- антибиотикотерапия - со дня повышения температуры тела на фоне применения пирогенала только при выявлении причинно значимой флоры в количественном выражении и с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов; реабилитационная терапия с учетом обсемененности урогенитального тракта патогенными инфектами выполнена у 211 женщин;
- при отсутствии реакции на введение пирогенала (в 83%) антибиотики не применялись.
- восстановление эубиоза влагалищной микрофлоры – эубиотики (флоралдофилус – 1 капсула 2 раза день – 1-2 месяца), эпиген (глицирризиновая кислота в аэрозоле).

II этап:

- при всех макротипах ХЭ: восстановление гемодинамики и рецептивности эндометрия (курантил по 25 мг 3 раза в день за 1 ч до еды со дня окончания менструации до 25-26-го дня менструального цикла или по 1/2 таблетки аспирина с 5 до 21-й дня менструального цикла);
 - в зависимости от макротипа (патогенетического варианта ХЭ):
при **гипопластическом** - ЗГТ или фитоэстрогены;
при **смешанном** - дюфастон - 10 мг 2 раза в день – (3-6 месяцев);
при **гиперпластическом** - индиол – 1 капсула 2 раза в день (3-6 месяцев).
- Контроль эффективности реабилитационных мероприятий осуществляли спустя месяц и два после завершения реабилитационных мероприятий.

В результате многофакторного лечебного воздействия и патогенетически дифференцированного в зависимости от макротипа ХЭ подхода установлена позитивная сонографическая динамика за счет более редкой встречаемости его эхопризнаков в сравнении с показателями при традиционной терапии: при **смешанном** макротипе ХЭ:

- несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла и неоднородности М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков – в три раза (5,5% против 19,2%)($p<0,05$);
- варикозное расширение вен параметрия (6,8% против 19,2%) – в три раза ($p<0,05$);
- сочетание гипоехогенного контура и варикозного расширения вен параметрия – в четыре раза (4,1% против 19,2%)($p<0,05$).

При **гипопластическом** макротипе обнаружен наибольший контраст различий встречаемости отдельных эхографических критериев ХЭ:

- истончение слизистой эндометрия менее 8 мм – в пять раз (6,2% и 33,3%);
- гиперэхогенные включения в базальном слое - в четыре раза (33,3% и 7,3%)($p<0,05$);
- гипоехогенный контур матки - практически в три раза (7,3% и 26,7%)($p<0,05$);
- неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков – в три раза (6,2% против 20%)($p<0,05$);
- сочетание гипоехогенного контура и варикозного расширения вен параметрия (2,1% против 26,7%)($p<0,05$).

Для **гиперпластического** варианта ХЭ при частичном реабилитационном курсе ХЭ доминанте несоответствия эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла и неоднородности М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков, сочетанию варикозного расширения вен и гипоехогенного контура - практически у четверти (26,3%) следует противопоставить единичные эпизоды встречаемости аналогичных после комплексной терапии, включающей плазмаферез ($p<0,05$). Наибольшая разница в показателях зарегистрирована для последней комбинации, регистрация которой имела место практически в семь раз меньше ($p<0,05$).

После проведения восстановительных мероприятий наблюдалось снижение индексов маточного кровотока, неодинаковое в зависимости от объема реабилитации. Достоверно большая частота восстановления значений уголнезависимых индексов кривых скоростей кровотока до нормативных наблюдалась при смешанном и гиперпластическом макротипе ХЭ после комплексной реабилитации:

- на уровне маточных артерий достоверно снизились ИР (в среднем, на 13%)($p<0,05$), ПИ – на 17,3% при смешанном варианте ХЭ ($p<0,05$) и на четверть (23,7%) – при гиперпластическом ($p<0,05$), СДО - практически в два раза (в среднем, 41,6%)($p<0,05$);
- на уровне аркуатных артерий достоверно снизились ИР (в среднем, на 12,6%)($p<0,05$), ПИ – на треть (в среднем, 34,7%)($p<0,05$), СДО – на четверть

(27%)($p<0,05$) – при гиперпластическом макротипе ХЭ, на 20,5% - при смешанном ($p<0,05$);

- на уровне радиальных артерий – восстановление параметров до нормальных значений преобладало при гиперпластическом макротипе ХЭ за счет сокращения: СДО – на треть (29,8%)($p<0,05$), ПИ – вдвое (на 54,3%)($p<0,05$) при гиперпластическом, однако ИР – одинаково снижался при гиперпластическом и смешанном макротипах ХЭ (на 20,7% в среднем)($p<0,05$);
- на уровне базальных артерий – сопоставимое снижение показателей наблюдалось при гиперпластическом и смешанном макротипе ХЭ: ИР (в среднем, на 17,8%), СДО (в среднем, на 18,5%), ПИ – на треть (в среднем, на 34,5%);
- на уровне спиральных артерий – сокращение параметров практически до нормальных значений: ИР (в среднем, на 33,1%)($p<0,05$), СДО и ПИ - на четверть (в среднем, на 25,9% и 27,1%)($p<0,05$) имело место при смешанном и гиперпластическом макротипе ХЭ;
- наименее выраженное восстановление внутриматочной гемодинамики определено при гипопластическом макротипе ХЭ.

После комплексной терапии уменьшение значений ИР, СДО и ПИ наблюдалось в значительно большей степени – практически в два – три раза в сравнении с показателями в когорте, восстановительный курс которых не включал СКЭНАР-терапию, плазмаферез, УФО аутокрови ($p<0,05$).

Соответствие системных иммунных изменений типу иммунореактивности и АР установлено при оценке объема проводимой реабилитационной терапии.

Сохранность иммунологических расстройств обусловлена отсутствием «векторной» терапии: иммуноактивной - при гипопластическом макротипе ХЭ, иммуномодулирующей – при гиперпластическом, коррекции продуктивного воспаления – смешанном. Это заключение объясняет недостоверную приближенность отдельных иммунных параметров к нормативным значениям (на 7-е сутки после завершения лечения) при частичной реабилитационной терапии. Более поздняя оценка подтверждает сохранность разбалансировки в звеньях иммунитета, причем напряжение кислородзависимых бактерицидных систем фагоцита определяет доминанту аутоиммунного ответа, поддерживаемую аномальной продукцией эмбриотропных аутоантител даже в отсутствие активного микробного «агрессора».

Сопоставление результатов оценки адаптационных реакций после курса реабилитационных мероприятий показало наибольшую частоту встречаемости антистрессовых реакций в когорте с комплексной восстановительной терапией.

Тенденция к возрастанию эпизодов благоприятных адаптационных реакций (РСА) спустя неделю после комплексной реабилитационной терапии (КРТ) отличала представительниц со смешанным макротипом (с 9,9% до 43,8%)($p<0,05$) и гиперпластическим (с 12,3% до 37,8%)($p<0,05$), сокращение

РХС (с 37,5% до 9,4%)($p<0,05$) и РТ (с 46,7% до 38,5%)($p<0,05$) – с гипопластическим. Биологический смысл подобного перехода – в адекватном повышении активности защитных систем в ответ на раздражитель средней силы, что соответствует оптимальному уровню адаптационной variability организма.

Изолированная реабилитация сопровождалась констатацией преимущественно при гипопластическом макротипе значительно меньшего прироста РСА (с 7,5% до 13,3%), появлением неблагоприятных АР (РОС)(20%) на фоне высоких показателей РХС (с 37,5% до 13,3%).

Благоприятный эффект КРТ спустя месяц после ее завершения по доминанте антистрессовых реакций подтверждал решающую роль выбора метода воздействия – патогенетически обоснованного с учетом вариантов макротипа. Динамичный переход от преобладания на раннем этапе реабилитации РТ к РСА наблюдался при всех макротипах ХЭ, однако при гипопластическом – в меньшей степени (27,1% и 52,1%, соответственно).

Необходимо констатировать благоприятный эффект перевода РХС в РТ и РА, определяющих возрастание функциональных резервов организма. Пятая часть когорты с гипопластическим макротипом ХЭ отличалась сохранностью РПА (19,8%), определяющей риск перехода в спектр стрессорных АР при воздействии раздражителя большей силы.

Минимизация неблагоприятных реакций имела место при восстановительном курсе вне СКЭНАР-терапии, плазмафереза и УФО аутокрови; наибольшая их частота зарегистрирована у представительниц, оставшихся без реабилитационной терапии.

Определение динамики иммунореактивности в зависимости от объема реабилитационных мероприятий указывало на предпочтительность КРТ вкупе со СКЭНАРом, плазмаферезом и УФО аутокрови. Восстановление нормореактивности коррелировало с констатацией преобладания РСА.

Прогрессирующее восстановление иммунореактивности до нормальной продукции эмбриотропных аутоантител определено для всех макротипов уже спустя неделю после завершения КРТ более чем в три раза: гиперпластическом (с 21,9% до 72,3%), смешанном (с 24,3% до 67,7%), гипопластическом (с 20% до 71,2%). Сохранение благоприятной тенденции спустя месяц после завершения реабилитации при гиперпластическом макротипе ХЭ достигалось сокращением практически в два раза гипореактивности (с 23,7% до 10,9%)($p<0,05$), более чем в четыре раза – избыточной продукции эмбриотропных аутоантител (с 54,4% до 12,9%).

При исходной принадлежности к когорте со сниженной продукцией эмбриотропных аутоантител практически каждой второй (54,2%) с гипопластическим вариантом ХЭ и трети (36%) – со смешанным, их численность сократилась в пять (10,8%)($p<0,05$) и два раза (17,2%)($p<0,05$), соответственно. Восстановление адекватной продукции эмбриотропных аутоантител наблюдалось у 74,6% всех женщин с ХЭ.

Наличие нестойких АР (РПА) и РТ у части нормореактивных женщин, как и в когортах с аномальной продукцией эмбриотропных аутоантител

свидетельствовало о резистентности к проводимой терапии или ее недостаточной эффективности, очевидно за счет значительных исходных преобразований на системном уровне вкупе с выраженной структурно-функциональной перестройкой эндометрия (до 69,2% - при гипопластическом макротипе ХЭ).

Частичная реабилитационная терапия определяла доминанту аномальной продукции эмбриотропных аутоантител на фоне неблагоприятного адаптивного ответа и минимизации встречаемости РСА по истечении месяца после КРТ.

Констатация морфологических стигм, свидетельствующих в пользу «остаточных» явлений ХЭ, его неполная гистологическая картина после КРТ оказалась эпизодична, преимущественно, за счет: дистрофически-атрофических повреждений базального и железистого слоев эндометрия при гипопластическом макротипе (7,3%), очаговой гиперплазии базального слоя (6,1%) на фоне воспалительной инфильтрации стромы и эпителия (7,3%) – при гиперпластическом. Представительниц со смешанным макротипом ХЭ отличала низкая частота дисхроноза пролиферации железистого эпителия и очагового фиброза стромы (по 6,8%)($p<0,05$), зон дистрофически-атрофических повреждений эндометрия (8,2%)($p<0,05$). При КРТ подобного эндометриального «благополучия» удалось добиться в среднем у 92,4% женщин. Частичная реабилитационная терапия определяла большую частоту морфологических критериев ХЭ по результатам контрольной биопсии.

Морфологическая верификация ХЭ после традиционной реабилитационной терапии определила наибольший его показатель (40%) - при гипопластическом макротипе, после КРТ его частота сократилась до 7,3%. Гистологические находки, свидетельствующие в пользу смешанного и гиперпластического вариантов ХЭ, констатированы у трети (в среднем, 31,1%). Показатели ХЭ в когортах с КРТ оказались разительно меньше – 8,2% ($p<0,05$) и 7,3% ($p<0,05$).

Очевидна обусловленность индуцированных на уровне эндометрия изменений выбором соответствующей схемы лечения. Восстановление кооперативных связей в эндометрии возможно только за счет подключения патогенетически направленного воздействия при каждом из макротипов ХЭ после коррекции системных иммунных изменений.

Так, при фрагментарном варианте реабилитации не удалось добиться дономативных значений иммуногистохимических, доплерометрических показателей – маркеров структурно-функциональной полноценности эндометрия, подтверждение чему установлено при аспирационной пайпель-биопсии.

Иммуноцитохимическое подтверждение восстановления эндометриальной рецептивности в наибольшей степени прослеживалось в когорте с КРТ (спустя 2 месяца). Некомпенсированное снижение пластических ресурсов ткани на фоне неполного курса реабилитации подтверждает патологическая экспрессия рецепторов:

- сохранность истощения рецепторного аппарата при гипопластическом макротипе (эпителии желез и стромы) - эстрогеновых (в среднем, 43,3%)($p<0,05$) и прогестероновых (в среднем, 36,6%)($p<0,05$);
- резко разнонаправленная реакция (в эпителии и строме) в сравнении с таковой при патогенетически обоснованной реабилитации;
 - при смешанном макротипе ХЭ (эстрогеновых рецепторов - в два раза больше (17,3% в среднем), прогестероновых – в три (26,9%)($p<0,05$)) и четыре раза (19,2%)($p<0,05$), соответственно),
 - гиперпластическом (эстрогеновых рецепторов - в пять раз больше (по 36,8%)($p<0,05$), прогестероновых – в шесть (31,6%)($p<0,05$) и три раза (21%), соответственно);

Восстановление экспрессии маркеров, управляющих пролиферативными клеточными каскадами и запрограммированной клеточной гибелью, до нормативных значений отличало представительниц с патогенетически обоснованным в зависимости от макротипа реабилитационным курсом. Случаи регистрации отклонений маркеров пролиферации и апоптоза от нормы (в эпителии и строме) при его изолированном варианте в сравнении с КРТ встречались:

- реже прочих – при смешанном макротипе ХЭ (уровень Ki-67 – в три раза больше (в среднем, 21,1%)($p<0,05$), CRR-32 – в три и два раза, соответственно (по 15,4%));
- при гиперпластическом (уровень Ki-67 – в три (26,3%)($p<0,05$) и шесть (31,6%)($p<0,05$) раз больше, CRR-32 – в четыре раза (34,2% в среднем) ($p<0,05$));
- гипопластическом – в наибольшей степени (уровень Ki-67 – более чем в семь (46,7%)($p<0,05$) и шесть (33,3%)($p<0,05$) раз больше, CRR-32 – в шесть раз (в среднем, 36,6%)($p<0,05$)).

Следствием КРТ оказалось эффективное подавление роста УПМ за счет снижения на пару порядков количества факультативно-анаэробных грамположительных бактерий и грамотрицательной флоры с достижением адекватной концентрации лактобактерий 10^7 - 10^8 у 86% женщин в сравнении с 35% ($p<0,05$) в когорте с частичной реабилитацией.

Мероприятия по восстановлению эубиоза в рамках КРТ способствовали достоверному улучшению клинической картины: число пациенток, излеченных по показателю «патологические выделения», оказалось больше, чем при ее изолированном варианте (93% против 76%)($p<0,05$).

Важным показателем эффективности КРТ женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе была положительная динамика клинических симптомов:

- сокращение числа пациенток с меноррагиями (6,4%), что практически в шесть раз реже, чем при изолированном его варианте (36,7%);
- болезненных ощущений внизу живота; после реабилитации таковые фигурировали в отчетах 9,2% женщин после КРТ ($p<0,05$) и 41,7% женщин – после неполной ее модификации.

В результате КРТ определено восстановление продукции АМГФ в менструальной крови практически до нормативных значений, что превосходило показатели в когорте с частичной терапией ($p < 0,05$), с наибольшей разницей значений при гипопластическом макротипе ХЭ ($p < 0,05$).

Наиболее ярким подтверждением нивелирования многоуровневых поломок выступает показатель восстановления репродуктивной функции, удостоверяющий значимость заключений, что именно аутоиммунный ХЭ остается причиной невынашивания более значимой, чем дефицит прогестерона. Анализ исходов реализации репродуктивной функции через 12-18 месяцев в зависимости от факта наличия реабилитационных мероприятий и их объема показал наибольшую частоту самопроизвольного прерывания беременности при игнорировании необходимости реабилитации - у половины (50%), при изолированной терапии - более чем в три раза реже (14,9%) ($p < 0,05$), дополнении комплекса СКЭНАР-терапией, плазмаферезом и УФО аутокрови - только у 7,4% ($p < 0,05$), что коррелировало с эпизодами НБ (7,4%). В остальных группах разница встречаемости НБ оказалась значительной: в отсутствие реабилитационных мер - практически в два раза чаще, чем после выполнения даже неполного комплекса процедур (18,5% и 10,4%, соответственно). Роды достоверно чаще - в два раза наступали после КРТ в сравнении с его неполной модификацией (69,5% и 35,8%, соответственно) ($p < 0,05$), а в отсутствие оных - практически в пять раз реже (14,8%) ($p < 0,05$). В зависимости от варианта репродуктивных потерь определены сопоставимо высокие показатели родов в когортах с СВ, АА, неудачах ЭКО (72,7%, 76,9% и 70,8%, соответственно), несколько реже - при НБ (61,3%); макротипа - реже - при гипопластическом варианте (66,3%).

Демонстрация основных патогенетических «поломок» при ХЭ представлена на рис.1. Показано, что вследствие микробной агрессии наблюдается преобразование морфоструктурного архетипа слизистой матки с различной степенью нарушений его регенераторно-пластического потенциала и заинтересованностью надзорных систем (нейро-иммuno-гуморальных).

Расширенно представлена схема основных патогенетических механизмов формирования различных макротипов ХЭ с многоуровневыми повреждениями и четкой корреляцией патоморфологической изменчивости слизистой с конкретным ответом иммунной системы (табл. 1).



Рис.1. Схема общих системных и локальных изменений при ХЭ.

Таблица 2

Многоуровневая схема вовлеченности основных патогенетических механизмов при различных макротипах ХЭ

Группы		Гиперпластический	Смешанный	Гипопластический
Инфект		Хламидии, ВПГ2, хламидии+ВПГ2/+УПМ	УПМ, микоплазмы + ВПГ2, бактериально - вирусные инфекции	УПМ (энтерококки, кишечная палочка, анаэробы, бактеройды, бактериальные миксты)
Морфологические «стигмы»		Очаговая гиперплазия базального слоя и гладкомышечных клеток	Структурный «мозаицизм» - атрофия и фиброз эндометрия	Дистрофически-атрофические изменения слоев эндометрия, фиброз стромы и стенок спиральных сосудов
Дисбаланс пролиферация/апоптоз		ПРОЛИФЕРАЦИЯ /апоптоз	ПРОЛИФЕРАЦИЯ/ АПОПТОЗ	Пролиферация/ АПОПТОЗ
Нарушение рецептивности	Эстрогеновые рецепторы	↑ железы, ↓ строма	↑ железы, ↓ строма	↓ железы и строма
	Прогестероновые рецепторы	Железы и строма - в норме	↓ железы, строма - в норме	↓ железы и строма
Уровня АМГФ		↓		↓↓
Допплерометрия маточного кровотока		↓		↓↓ на уровне базальных и спиральных артерий
Иммунореактивность по ЭЛИ-П тесту		Гиперреактивность		Гипореактивность
Адаптационные реакции		РТ>РХС	РТ	РХС
Иммунные нарушения	Снижение	CD3, CD4, CD95, лимфоцитов, нейтрофилов, БА лейкоцитов, Аф нейтрофилов, НСТ-тест спонт., Ig M	CD95, моноцитов, БА лейкоцитов, НСТ-тест спонт., Ig G,	CD4,CD16, лейкоцитов, нейтрофилов, БА лейкоцитов, Ig G, Ig M
	Резкое снижение	-		Аф моноцитов, Аф нейтрофилов, НСТ-тест спонт.
	Увеличение	CD16, НСТ-тест стимул, Ig G, Ig A ЦИК	CD3,CD4, CD16, НСТ-тест стимул, лимфоцитов, нейтрофилов, Ig M, Ig A, ЦИК	CD95, НСТ-тест стимул., Ig A, ЦИК

ВЫВОДЫ

1. Частота хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями в анамнезе составляет: при самопроизвольном выкидыше – у 90%, 91,7% - с неразвивающейся беременностью, 83,3% - с несостоятельными попытками ЭКО, 85,7% женщин с искусственным абортом. Констатация хронического эндометрита на фоне остатков плацентарной ткани после искусственного аборта достигает 25,8%, самопроизвольного аборта – 28,3%!
2. Несостоятельность иммунного ответа при гипопластическом макротипе реализуется в доминанте стрессовых реакций (реакция хронического стресса), гипореактивности, угнетенностью клеточно-опосредованных реакций (снижение уровня CD4+, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, натуральных киллеров C16+, IgG, IgM, выраженное – фагоцитарного звена на фоне индукции CD95+ и повышенных значений IgA и ЦИК).
3. Векторизация иммунного гомеостаза в сторону избыточной продукции эмбриотропных аутоантител, пассивного повышения неспецифической резистентности (РТ) – выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, возрастания уровня CD3+, CD4+, NK, IgM и ЦИК на фоне угнетения CD95+, бактерицидной активности лейкоцитов, IgG, IgA является отличительной особенностью при смешанном макротипе хронического эндометрита.
4. Аутоиммунный характер иммунного ответа – наибольшее угнетение клеточного звена с выраженным снижением количества NK, индукторов апоптоза CD95+ и фагоцитарной активности (БА лейкоцитов, АФ нейтрофилов и моноцитов), НАДФ – оксидазной активности нейтрофилов, Ig M и ЦИК на фоне уровней повышенных значений IgA и IgG выступает маркером адаптивного дисбаланса при гиперпластическом макротипе хронического эндометрита.
5. Деструктивный характер изменений архитектоники слизистой, хронизацию воспалительного процесса при хроническом эндометрите и неполноценность регенерации определяет формирование аутоиммунной агрессии эндометрия у 67,8% женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.
6. Морфологической основой гиперпластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного - чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического - индукция микрополиповидных разрастаний на фоне единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой.
7. Темпы клеточного обновления слизистой матки при хроническом эндометрите детектированы активностью персистирующих в эндометрии инфектов: при эндометриальной дистрофии – диагностически значимых титров условно-патогенных микроорганизмов (кишечной палочки, энтерококка, анаэробов и бактероидов), при «мозаицизме» слизистой –

микоплазм, их ассоциаций с ВПГ2 и УПМ, гиперпластическом макротипе – хламидиями, ВПГ2 и их сочетанием.

8. Стратегия оптимизации диагностики хронического эндометрита базируется на выделении гистероскопических макротипов, подтверждаемых морфологически в 87,5% - 94,1%. Традиционная диагностическая тактика при хронического эндометрита является неадекватной: частота диагностических ошибок достигает 13%, в 14,9-27,5% диагноз оказывается неполным.

10. Алгоритмизированный подход к диагностике хронического эндометрита предполагает стратификацию по гистероскопическим макротипам, дополнением морфологического исследования иммуногистохимией (CD 138) при сомнительной морфологической картине.

Степень выраженности иммунных нарушений при хронического эндометрита детектируют на основании оценки типа иммунореактивности, адаптационных реакций, уровня CD3+-лимфоцитов, продуцирующих цитокины; эндометриальной дезинтеграции – изучения сбалансированности про- и антиапоптотических реакций слизистой, характера внутриматочной гемодинамики и пластических ресурсов (рецептивный профиль, уровень гликоделина).

11. Информационная значимость оценочно-прогностических предикторов расстройств универсальных адаптивных механизмов в ответ на хронический очаг воспаления хронического эндометрита определяет эффективность патогенетической стратификации реабилитационной терапии за счет иммунокорректирующей терапии: УФО аутокрови – при смешанном макротипе, плазмафереза – при гиперпластическом, СКЭНАРа – при гипопластическом макротипе.

Высокая вероятность сохранения стрессовых адаптационных реакций, преобладания аномальной продукции эмбриотропных аутоантител и иммунной разбалансировки при традиционной терапии хронического эндометрита документирована у 25,1% женщин.

12. Результативность предложенных методов реабилитации женщин с хронического эндометрита определяет высокая вероятность реализации репродуктивной функции в 69,5%.

Комплексная система профилактики развития хронического эндометрита после ранних репродуктивных потерь, основанная на приоритете медикаментозного аборта, при невозможности – визуального контроля (УЗИ/гистероскопии) опорожнения полости матки, перабортной санации, немедленной послеабортной реабилитации, цитологическом исследовании метроаспираатов позволяет оздоровить женщин в два раза больше, чем традиционный курс, в четыре-пять – чем его отсутствие.

13. Патогенетическую обоснованность таргетного многозвеньевое воздействия при различных патогенетических вариантах хронического эндометрита доказывает восстановление структурного гомеостаза и гомеокинеза ткани эндометрия в 92,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Совершенствование мероприятий по реабилитации женщин с репродуктивными потерями беременности в анамнезе предполагает этапность диагностических мероприятий:

Выполнению гистероскопии предшествуют:

- комплексное микробиологическое исследование (бактериоскопия, рН-метрия вагинального отделяемого, бактериологический посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам).
- ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией сосудов матки на 5-9 и 22-24 день менструального цикла;
- определение уровня АМГФ в менструальной крови на 2-3 день менструального цикла;

Выбор патогенетической терапии ХЭ определяют результаты исследований:

- аспирационная биопсия с гистологическим исследованием эндометрия осуществляется на 7-10 день менструального цикла
- иммуногистохимического исследования для уточнения неполной морфологической картины (CD 138), детализации его состояния – выделение рецепторов к эстрогену, прогестерону, Ki-67, СРР-32;
- бактериологического посева эндометрия на флору и чувствительность к антибиотикам;
- профиля адаптационных реакций, типа иммунореактивности, отдельных иммунных показателей (параметры гуморального и клеточного звеньев).

Алгоритм обследования женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе представлен на рис. 2.

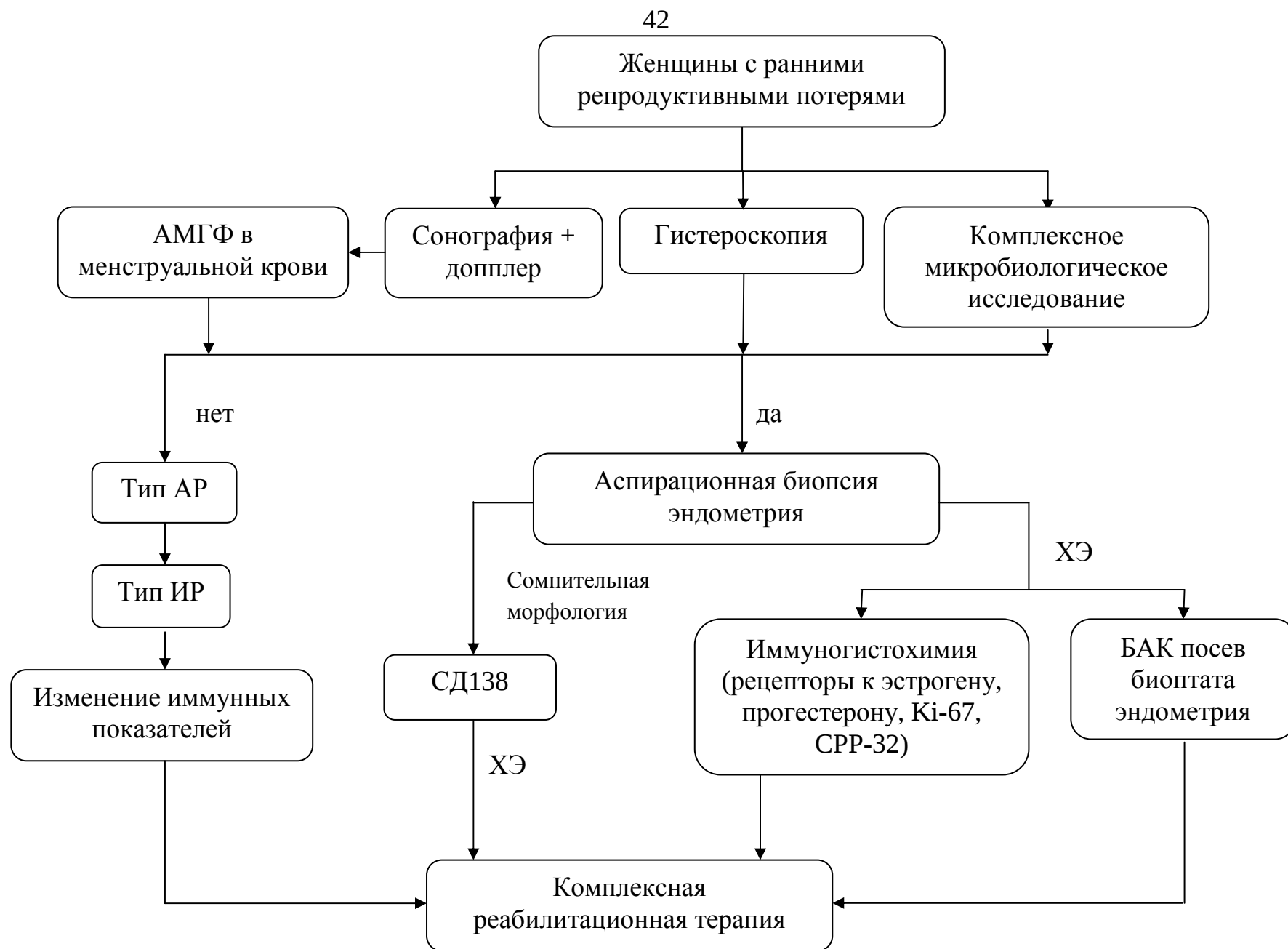


Рис.2.Алгоритм обследования женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петров Ю.А. Информативность эндоскопической и морфологической верификации хронического эндометрита//Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». - М., 2011. - С. 53-55.
2. Петров Ю.А. Некоторые аспекты диагностики хронического эндометрита//Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы». - М., 2011. - С. 296-297.
3. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2011. – №5. – С. 243-247.
4. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики ХЭ // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2011. – №5. – С. 248-254.
5. Петров Ю.А., Сидеропулос Н.Х. Иммуноморфологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний гениталий // Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2011. – С. 148.
6. Петров Ю.А., Сидеропулос Н.Х. Эффективность комплексной терапии в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2011. – С. 149.
7. Петров Ю.А., Алеев И.А. Иммунологические и генетические аспекты хронического эндометрита // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2010 - С. 475 – 476.
8. Петров Ю.А. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями//**Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. - 2011. - № 6. – С. 274-281.
9. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. - 2011. - №6. – С. 282-289.
10. Петров Ю. А. Иммуно-микробиологические параллели в патогенезе хронического эндометрита // Материалы V Российского регионального научного форума «Мать и дитя». - М, 2011. - С. 259.
11. Петров Ю. А. Аспекты патогенетического лечения хронического эндометрита // Материалы V Российского регионального научного форума «Мать и дитя» - М., 2011. - С. 260.
12. Петров Ю.А. Воздействие СКЭНАР терапии на характер адаптационных реакции у женщин с хроническим эндометритом // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине – М., 2012. –С. 161-162.
13. Петров Ю.А. Реализация репродуктивной функции после лечения хронического эндометрита // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2012. – С. 140-141.

14. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит в современной перспективе // **Казанский медицинский журнал.** – 2012. - Т. 93. - №1. - С. 178-181.
15. Петров Ю.А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита // **Вестник ВолгГМУ.** – 2011. - Т. 92. - №3. - С.50-52.
16. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // **Казанский медицинский журнал.** – 2011. - Т. 92. - №4. - С. 522-525.
17. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // **Валеология.** – 2011 - №4. - С. 44-50.
18. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // **Фундаментальные исследования.** – 2012. - №1. -С. 85-88.
19. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // **Фундаментальные исследования .** - 2011 - №11(часть 3). –С. 563-565.
20. Петров Ю.А., Орлов В.И., Бакарасс В.В. Эффективность электроимпульсной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов с помощью аппарата СКЭНАР // Материалы VI Всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2004. - С. 434-435.
21. Петров Ю.А., Бакарасс В.В. СКЭНАР-терапия воспалительных заболеваний женских половых органов // Материалы VII Международной конференции «современные технологии восстановительной медицины». – Сочи. – 2004. –С. 512-513.
22. Петров Ю.А. Современные подходы к лечению хронического эндометрита у женщин с ранними репродуктивными потерями. // **Владикавказский медико-биологический вестник.** – 2011 – Т.13. - Выпуск. 20. - С. 23-24.
24. Петров Ю.А.К вопросу патогенеза хронического эндометрита // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2011. - №6 – С.282-289.
25. Рымашевский Н.В., Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Внутриматочная контрацепция (монография). Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета. - 1990. – 176 с.
26. Петров Ю.А. Технология третьего тысячелетия – электроимпульсное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов // **Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии.** – Красноярск : изд КрасГМУ, 2011. - Выпуск 17. – С.268-276.
27. Петров Ю.А. Воздействие СКЭНАР-терапии на гематологические показатели крови у женщин с хроническим эндометритом. – Красноярск: изд. КрасГМУ, 2011. - Выпуск 17. – С. 277-279.
28. Петров Ю.А., Алеев И.А. Хронический эндометрит: генетические и иммунологические аспекты. – Красноярск : изд КрасГМУ, 2011. - Выпуск 17. – С.274-276.
- 29.Петров Ю.А. СКЭНАР-терапия – новая технология в лечении гинекологических заболеваний // **Диагностические аспекты в вопросах перинатологии.** – Краснодар. - 2004. – С. 269-272.

30. Петров Ю.А., Рымашевский Н.В. Лечение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, сочетающихся с бесплодием // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности». – Нальчик, 2002. – С.57-58.
 31. Петров Ю.А., Бердичевская Л.Г., Романова И.А. Полифакторное лечение воспалительных заболеваний женских половых органов // Материалы Международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». - М., 2003. – С. 84-85.
 32. Петров Ю.А., Гребцова Е.Н. Роль СКЭНАРА в лечении воспалительных заболеваний женских половых органов // Тезисы докладов 4 научной сессии Рост. ГМУ. – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 226-227.
 34. Петров Ю.А. Новые технологии в лечении гинекологических заболеваний // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии». - Ростов-на-Дону, 2004. – С. 52-55.
- Примечание: жирным шрифтом выделены издания, рекомендованные ВАК для публикации материалов докторской диссертации.**

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CD20+ – рецептор, определяющий В-лимфоциты
 CD3+ – рецептор, определяющий Т-лимфоциты
 CD4+ – рецептор, определяющий Т-хелперы
 CD8+ – рецептор, определяющий цитотоксические Т- лимфоциты
 IFN γ – гамма интерферон
 IgA – иммуноглобулины А
 IgG – иммуноглобулины G
 IgM – иммуноглобулины М
 IL2 – интерлейкин 2
 IL4 – интерлейкин 4
 NK (CD16+) – натуральные киллеры
 АА – искусственный аборт
 АМГФ – альфа-2-микроглобулин фертильности
 АР – адаптационная реакция
 АФмн – активность фагоцитоза моноцитов
 АФнф – активность фагоцитоза нейтрофилов
 БА – бактерицидная активность
 ВМК – внутриматочный контрацептив
 ИГХ – иммуногистохимия
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ИР – индекс резистентности
 КРТ – комплексная реабилитационная терапия
 НАДФ – никотин-аденин-динуклеотид-фосфат
 НБ – неразвивающаяся беременность
 НСТ - тест – тест с нитросиним тетразолием
 ПИ – пульсационный индекс
 ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
 ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты
 РА - реакция активации
 РН – репродуктивные неудачи

РОС – реакция острого стресса
 РПА – реакция повышенной активации
 РСА – реакция спокойной активации
 РТ – реакция тренировки
 РХС – реакция хронического стресса
 СВ – самопроизвольные выкидыши
 СДО – систоло - диастолическое отношение
 СКЭНАР – самоконтролируемый энергонейроадаптивный регулятор
 УПМ – условно-патогенные микроорганизмы
 УПФ – условно-патогенная флора
 ХЭ – хронический эндометрит
 ЦИК – циркулирующие комплексы
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 ЭЛИ-П-тест (ELI-P) – ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy

Хронический эндометрит: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика

Петров Юрий Алексеевич

Россия

Расширено представление о группах риска развития ХЭ и научно обоснована необходимость оздоровительных мероприятий у женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.

Показано, что гистероскопическая стратификация по макротипам ХЭ (гиперпластический, гипопластический и смешанный) имеет патоморфологическую основу и доказывает существование самостоятельных вариантов ХЭ, оптимизирует эффективность диагностического поиска заболевания.

Мультифакториальный генез ХЭ предполагает изучение типа иммунореактивности, адаптационных реакций, уровня CD3⁺ -лимфоцитов, продуцирующих цитокины, антиапоптотических реакций слизистой, характера внутриматочной гемодинамики и пластических ресурсов (рецептивный профиль, уровень гликоделина) с целью таргетного многозвеньевоего воздействия при его различных патогенетических вариантах.

Смена концептуального подхода ведения женщин с ХЭ после репродуктивных неудач доказывает его патогенетическую обоснованность на основании восстановления структурного гомеостаза и гомеокинеза ткани эндометрия в 92,3% и успешной реализации репродуктивной функции у 69,5%.

Chronic endometritis: etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment and prevention**Petrov Yury Alexeevich**

Russia

Representation of CE development risk groups is expanded and necessity of health-improvement measures for women suffering early-term pregnancy losses is scientifically founded.

It is shown that hysteroscopic stratification by CE macrotypes (hyperplastic, hypoplastic and mixed) has pathomorphological basis, proves existence of independent CE variants and optimizes efficiency of diagnostic disease search.

Multifactorial CE genesis specifies studying of immune reactivity type, adaptive responses, level of CD3+ lymphocytes that generate endoplasmic cytokines, antiapoptotic responses of uteri mucous, nature of intrauterine hemodynamics and plastic resources of uteri (receptive profile, level of glycodeclin) for the purpose of targeted multi-element influence at its diverse pathogenetic variants.

Change in conceptual approach to management of women suffering CE after reproductive failures proves its pathogenetic validity based on restoration of structural homeostasis and homeokinesis of endometrium tissues in 92,3% of cases as well as successful realization of reproductive function in 69,5% of cases.