

На правах рукописи

ПЛЯСУНОВА МАРИНА ПЕТРОВНА

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ПОВТОРНЫХ НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ
БЕРЕМЕННОСТЕЙ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доцент кафедры акушерства и гинекологии
ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук

Хлыбова
Светлана Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Боровкова
Людмила Васильевна

Заместитель директора по развитию
«НИИ акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д.О. Отта» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, доцент

Олина
Анна Александровна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт» материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (153045, г. Иваново, ул. Победы, д.20).

Защита диссертации состоится ”__” _____ 2018 г. в 13-00 часов по адресу г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru/> «__» _____ 2018 г.
Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д. 212.203.01,
кандидат медицинских наук, доцент

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в Российской Федерации доля неразвивающихся беременностей (НБ) среди всех самопроизвольных выкидышей на ранних сроках возросла до 45–88,6% (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018). Особую когорту формируют женщины с повторными НБ, рациональная реабилитация и лечение которых во многом определяют их перспективы на материнство. С учетом сохраняющейся в Российской Федерации практики хирургического аборта восстановление репродуктивной функции таких пациенток безусловно требует целенаправленных мер по лечению хронического эндометрита (ХЭ) (Радзинский В.Е., 2014). Это обусловлено тем, что наиболее существенную роль в генезе невынашивания играет персистирующий ХЭ, который выступает в два раза более значимой причиной, чем дефицит прогестерона, обнаруживаемый не чаще, чем у 12% женщин с ранними выкидышами (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2009; Стрижова Т.В., 2012; Овчарук Э.А. и соавт., 2013). Учитывая значимость этой проблемы, Всемирный конгресс акушеров-гинекологов (FIGO, 2006) принял постулат, что все НБ ассоциированы с ХЭ.

Хроническое воспаление эндометрия — одна из наиболее острых проблем современной гинекологии (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Гогсадзе Л.Г., 2014; Cicinelli E. et al., 2014). Это обусловлено не только высокой частотой данного заболевания у женщин репродуктивного возраста (Шуршалина А.В. и соавт., 2013; Cicinelli E. et al., 2014), но и значимостью повреждения эндометрия как причины нарушений менструальной и репродуктивной функции (Johnston-MacAnanny E.B., et al., 2010; Cicinelli E. et al., 2014; Гурбангельдыева Д.Ч., 2015).

Общеизвестно, что «золотым стандартом» верификации ХЭ является морфологическое исследование эндометрия (Ахметов Ж.Б., 2012; Palumbo M. et al., 2012; Kasius J.C. et al., 2012; Kitaya K. et al., 2014). Но наличие только одного-двух гистологических признаков заболевания порой ставит диагноз под сомнение. Это делает необходимым поиск других методик исследования, позволяющих его верифицировать.

Актуален также поиск методов терапии, способствующих восстановлению функциональной активности эндометрия. Традиционно для этой цели используют различные физиотерапевтические технологии (Силантьева Е.С., Волкова Е.Ю., 2014; Гизингер О.А. и соавт., 2015). Зачастую на практике отсутствует доказательная база по оценке влияния используемых методик на морфологию эндометрия, активность воспалительного процесса и гемодинамику матки. Все еще остаются неизученными аспекты влияния комплекса различных преформированных физических факторов на восстановление морфо-функционального состояния эндометрия. Вместе с тем «проблемой внутри проблемы», далекой от окончательного решения, остается восстановление морфологической структуры и функционального состояния эндометрия после повторных НБ (Радзинский В.Е., 2011).

Степень разработанности темы. В ходе проведенных ранее исследований оценено состояние репродуктивной системы женщин после НБ, описаны морфологические изменения эндометрия при ХЭ после НБ (Сидельникова В.М., 2013; Гомболевская Н.А., 2016). Тем не менее, различия изучаемых характеристик у пациенток с разным количеством НБ в анамнезе требуют углубленного исследования и осмысления, так как клиницисту необходимо своевременно принять решение о необходимом объеме терапии (Радзинский В.Е. и соавт., 2014).

В литературе описаны ультразвуковые признаки ХЭ (Буланов М.Н., 2014), подтверждена результативность сонографической диагностики ХЭ (Дубиле П.М., Бенсон К.Б., 2011; Адамян Л.В. и соавт., 2012; Петров Ю.А., 2012). Однако ультразвуковые показатели в динамике на фоне терапии, в том числе с использованием разных методов лечения, у пациенток с ХЭ после НБ, в том числе повторных, до настоящего времени не оценены. Гемодинамику матки с помощью доплерометрии и метода цветового доплеровского картирования (ЦДК) для оценки состояния эндометрия неоднократно изучали (Озерская И.А., 2013; Буланов М.Н., 2014), но в литературе отсутствуют данные об изменении этих показателей у пациенток с ХЭ после НБ, тем более после повторных НБ.

Структурные и функциональные нарушения эндометрия сопровождаются изменением состава тканевых белков и состояния местного иммунитета (Казачкова Э.А. и соавт., 2015; Agrawal D. et al., 2015). Логично предположить, что анализ этих показателей в динамике позволит оценить эффективность лечения.

Использование физических факторов на этапе реабилитации у пациенток с ХЭ дает положительные клинические результаты (Городецкая О.С., 2013; Обоскалова Т.А. и соавт., 2014; Гизингер О.А. и соавт., 2015), но это, как правило, монофакторное воздействие, эффективность которого в динамике зачастую не оценена.

Внедрение комплексного подхода к использованию преформированных физических факторов у пациенток с ХЭ после повторных НБ и разработка алгоритма ведения таких больных — актуальное направление научного поиска. Все это определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы лечения пациенток с хроническим эндометритом после повторных неразвивающихся беременностей.

Задачи исследования:

1. Дать медико-социальную характеристику пациенток с повторными неразвивающимися беременностями в анамнезе.
2. Оценить морфо-функциональное состояние эндометрия у пациенток после повторных неразвивающихся беременностей.
3. Выявить особенности морфологических изменений эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей.

4. Модифицировать и обосновать тактику лечения хронического эндометрита и реабилитацию пациенток после повторных неразвивающихся беременностей.

5. Разработать алгоритм ведения пациенток с хроническим эндометритом после повторных неразвивающихся беременностей и оценить его клиническую эффективность.

Научная новизна. Разработана научная идея, обогащающая концепцию обследования, лечения и реабилитации женщин с привычной потерей беременности.

Определены особенности регионарного кровотока матки после повторных НБ. Установлено, что оценка индекса резистентности (IR), систоло-диастолического отношения (S/D) и конечной диастолической скорости (V_{min}) в обеих маточных артериях — достаточный критерий для верификации нарушений маточного кровотока при ХЭ. Доказано, что субъективная визуальная оценка гемодинамики с помощью ЦДК может служить критерием эффективности восстановления состояния эндометрия. Впервые показано, что ультразвуковым диагностическим признаком ХЭ после повторных НБ является «значимая» асимметрия толщины стенок матки (разница в толщине стенок матки более чем в 1,4 раза).

Получены данные, подтверждающие противовоспалительное влияние комплексного ФТЛ при ХЭ после повторных НБ (снижение лимфоцитов с фенотипом CD16+, CD56+, CD20+, CD138+ и клеток, экспрессирующих антиген HLA-DR). Предложен и научно обоснован эффективный алгоритм, направленный на восстановление морфо-функционального состояния эндометрия у женщин с ХЭ после повторных НБ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены представления о патогенезе ХЭ после НБ, в том числе повторных. Определены клиничко-лабораторные характеристики ХЭ у пациенток после повторных НБ. Установлено, что морфологические, ультразвуковые, доплерометрические и лабораторные показатели у пациенток с двумя НБ в анамнезе не имеют достоверных отличий от аналогичных показателей у пациенток с тремя и более НБ, однако значительно хуже в сравнении с женщинами, имеющими в анамнезе одну НБ.

Практическому здравоохранению предложены результативные критерии оценки маточного кровотока с помощью доплерометрии и ЦДК для скрининга ХЭ. Установлено, что увеличение количества НБ приводит не столько к морфологическим изменениям, сколько к гемодинамическим нарушениям. Доказана эффективность использования доплерометрии только маточных артерий как достоверного критерия эффективности проведенной терапии, что значительно упрощает и удешевляет диагностический поиск. Обоснована целесообразность динамического определения факторов воспаления (лимфоциты с фенотипом CD16+, CD56+, CD20+, CD138+, а также клетки, экспрессирующие HLA-DR) в процессе лечения для оценки эффективности проведенной терапии.

Научно обосновано использование комплексного физиотерапевтического лечения при ХЭ. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение результативный алгоритм

ведения пациенток с ХЭ после повторных НБ, позволяющий ускорить сроки реабилитации в 2,0 раза ($p < 0,05$), добиться восстановления репродуктивной функции у 93,3% ($p < 0,05$) и завершить беременность срочными родами у 91,1% женщин.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в период 2011–2016 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н., доцент Хлыбова С.В.) – КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница» (гл. врач – к.м.н. Ефремов Д.Н.).

В ходе исследования обследованы и пролечены 97 пациенток с НБ в I триместре, заинтересованных в продолжении репродуктивной функции.

Все пациентки были стратифицированы на 3 группы в зависимости от количества НБ в анамнезе: первую группу ($n=45$), составили пациентки, имевшие в анамнезе три и более НБ (46,4%); вторую группу ($n=41$), составили пациентки, имевшие в анамнезе две НБ (42,3%); третью группу ($n=11$), составили пациентки, имевшие в анамнезе одну НБ (11,3%).

Критерии включения: репродуктивный возраст (18–45 лет); наличие в анамнезе НБ в I триместре (в сроке до 12 недель); морфологически верифицированный ХЭ по данным гистологического исследования; информированное добровольное согласие пациентки на выполнение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения: аденомиоз; тяжелые экстрагенитальные заболевания (в том числе коагулопатии); острые инфекционные заболевания (в том числе ОРВИ); онкологические заболевания; туберкулез; болезни эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ.

Программа исследования включала клинико-anamnestическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования (Рисунок 1).

На каждую женщину заполняли статистическую карту. Анализировали жалобы пациенток, возраст на момент обследования, экстрагенитальные заболевания, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства.

Изучали характер менструальной (возраст менархе, особенности менструального цикла) и репродуктивной функций (паритет, течение и исход предыдущих беременностей). Проводили общий осмотр, стандартные клинико-лабораторные исследования в соответствии с медико-экономическими стандартами.

Всем женщинам, включенным в исследование, были выполнены гистероскопия, гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов из полости матки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, доплерометрия, бактериологическое исследование содержимого цервикального канала, определение белка АМГФ в менструальной крови.

Забор биоптата для верификации ХЭ выполняли на 7-11 день менструального цикла (МЦ). Гистологическое исследование производили до и после окончания терапии, проводя

пайпель-биопсию эндометрия с помощью уrogenитального зонда типа С (Пайпель) после письменного согласия пациентки. Образцы эндометрия фиксировали 10% раствором формалина в течение 24 часов.

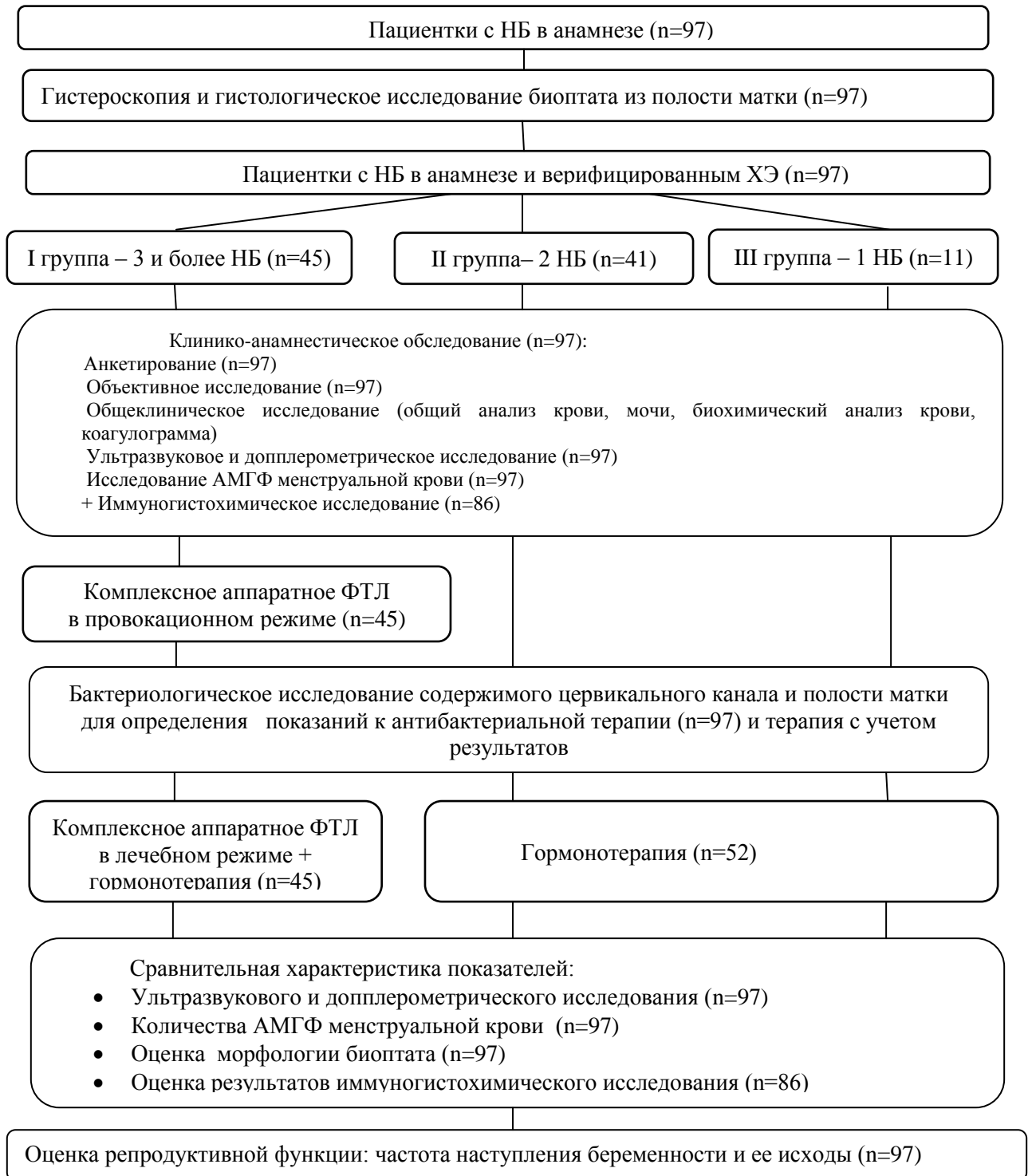


Рисунок 1 — Программа исследования

В дальнейшем использовали полученные после соответствующей обработки серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилин-эозином. Для верификации диагноза ХЭ применяли стандартизованные морфологические критерии: наличие воспалительных

инфильтратов, наличие в инфильтратах плазматических клеток, очаговое фиброзирование стромы эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия (Ахметов Ж.Б., 2012; Kitaya K. et al., 2014).

Исследования факторов воспаления в биоптатах эндометрия у пациенток с выявленными нарушениями кровотока в маточном древе (n=45) проводили в лаборатории клиники «Мать и дитя Санкт-Петербург» (гл. врач — к.м.н. Феоктистов А.А.). В биоптате оценивали субпопуляционный состав лимфоцитов с фенотипами CD16+, CD56+, CD20+ и CD138+ и клеток, экспрессирующих антиген HLA-DR. Исследование фенотипического состава лимфоцитов в эндометрии выполняли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания), подсчет лимфоцитов производили в световом микроскопе при увеличении $\times 400$ в трех полях зрения.

Для количественного определения АМГФ у всех пациенток, включенных в исследование, осуществляли забор менструальной крови на 2-3 день менструального цикла (МЦ) в сухую пробирку-эвакуэту и доставляли в лабораторию КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница». Концентрацию АМГФ определяли твердофазным иммуноферментным анализом, который включает иммунологическую реакцию антиген-антитело по сэндвич-принципу и ферментативную реакцию.

Для оценки количественного и качественного состава микрофлоры цервикального отделяемого материал получали с помощью специального стерильного урогенитального зонда со щеточкой. Зонд на 1,0-1,5 см вводили в цервикальный канал, осторожно ротировали по часовой стрелке на 360° , извлекали, не допуская контакта со стенкой влагалища. Биоптат из полости матки, полученный во время гистероскопии, также был исследован на состав микрофлоры. Материалы помещали в специальные транспортные контейнеры TRANSYSTEM AMIES W/O CH (производитель компания TRANSYSTEM, США). В лаборатории клинической бактериологии (КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница») производили посев материала на серию питательных сред для определения различных групп микроорганизмов: маннитсолевой агар для выделения стафилококков, 5% кровяной агар на основе бруцеллезного агара с добавлением витаминных ростовых факторов для выделения анаэробов, среду Сабуро для выделения грибов, среду Левина для выделения грамотрицательных бактерий. Для культивирования анаэробов использовали анаэроостаты фирмы «BectonDickinson» (США). Среды с кровяным агаром культивировали в термостате с повышенным содержанием углекислого газа (5-10%). Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам проводили с помощью бактериологического анализатора «Vitek» (производитель BioMerieux, Россия). Учет результатов проводили по стандартам Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS) (1999–2000 г.). Отрицательным считали результат при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72–96 часов.

Для диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) материал из цервикального канала получали с помощью стерильного урогенитального зонда, после чего его помещали в специальную пробирку типа «Эппендорф» с транспортным раствором и доставляли в лабораторию, где проводили выявление облигатно-патогенных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* и *Neisseria gonorrhoeae*).

УЗИ органов малого таза, ЦДК и доплерографию сосудов матки (n=97) проводили на стационарной ультразвуковой системе «MyLab 50» (Esaote S.p.A., Италия) на 7-11 день МЦ и в период «окна имплантации». Первичное исследование выполняли для выявления у пациенток ультразвуковых признаков ХЭ и нарушения кровотока в маточных сосудах. Далее исследования производили для динамической оценки эффективности проводимой терапии. При оценке структуры эндометрия ориентировались на выявление ультразвуковых признаков ХЭ, описанных в литературе (Силантьева Е.С., Волкова Е.Ю., 2014; Демидов В.Н., 2016).

У пациенток первой группы первоначально комплексное физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) проводили в провокационном режиме (5 процедур по 15 мин с 5 дня МЦ). Использовали одновременно режимы электростимуляции (частота 30 Гц), нейростимуляции (частота 30 Гц), магнитотерапии и лазеротерапии (наружное и внутреннее воздействие, синфазно) и цветоритмотерапии (непрерывное воздействие синего и красного цвета). Физическими факторами воздействовали для активации воспалительного процесса. Факт обострения подтверждали появлением болей внизу живота и/или повышением температуры тела до субфебрильных цифр и более и/или лейкоцитозом крови (количество лейкоцитов в крови более $9,0 \times 10^9/\text{л}$). При появлении вышеуказанных жалоб производили забор содержимого цервикального канала для бактериологического исследования, по результатам которого решали вопрос о целесообразности антибактериальной терапии. При отсутствии жалоб, указывающих на обострение ХЭ, забор содержимого цервикального канала для бактериологического исследования осуществляли в день последней процедуры курса провокации. Пациенткам второй и третьей групп антибактериальную терапию проводили с учетом результатов бактериологического исследования содержимого полости матки и цервикального канала, проведенного ранее.

Далее пациентки первой группы получали комплексное аппаратное ФТЛ в лечебном режиме 15 процедур и гормонотерапию (ГТ) комбинированным препаратом, содержащим дидрогестерон 10 мг + эстрадиол 2 мг, в течение 1 месяца, далее монотерапию препаратом дидрогестерона 20 мг в сутки во вторую фазу МЦ. Прием препарата продолжали до наступления беременности и далее непрерывно до 16 недели гестации. Пациентки второй и третьей групп получали ГТ комбинированным препаратом, содержащим дидрогестерон 10 мг + эстрадиол 2 мг, в течение 1 месяца, далее монотерапию препаратом дидрогестерона 20 мг в сутки на вторую фазу МЦ. Прием дидрогестерона продолжали до наступления

беременности и далее непрерывно до 16 недели гестации.

Комплексное аппаратное ФТЛ в лечебном режиме (15 процедур продолжительностью 20 мин с 5 дня МЦ) включало одновременно электростимуляцию (частота 80 Гц), нейростимуляцию (частота 10 Гц), магнитотерапию и лазеротерапию (наружное и внутреннее воздействие, синфазно) и цветоритмотерапию (непрерывное воздействие зеленого и оранжевого цвета).

Для оценки результатов лечения в динамике проводили УЗИ органов малого таза, ЦДК сосудов матки и доплерометрическое исследование, определяли уровень АМГФ в менструальной крови. Для подтверждения эффективности проведенной терапии повторно выполняли морфологическое исследование, у пациенток с повторными НБ в анамнезе (I и II группы) проводили иммуногистохимическое исследование биоптата из полости матки. После окончания лечения в сравниваемых группах изучали частоту наступления беременности и ее исходы.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациенток с двумя и более неразвивающимися беременностями в анамнезе морфологические, ультразвуковые, доплерометрические и лабораторные характеристики хронического эндометрита значительно хуже, чем у женщин, имеющих в анамнезе одну неразвивающуюся беременность ($p < 0,05$).

2. Основными ультразвуковыми признаками, свидетельствующими о нарушении структуры эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после повторных неразвивающихся беременностей, следует считать: уменьшение величины М-эха $< 7,0$ мм в «окне имплантации», неоднородность структуры эндометрия, асимметрию стенок матки, гиперэхогенные включения в эндометрии. Основными доплерометрическими критериями гемодинамических нарушений являются увеличение индекса резистентности (IR) $\geq 0,80$ и отсутствие его снижения во 2 фазу менструального цикла, увеличение систоло-диастолического отношения (S/D) $> 4,5$ и уменьшение конечной диастолической скорости (V_{\min}) $< 2,5$ см/с.

3. Ультразвуковыми критериями улучшения функционального состояния эндометрия и кровотока в сосудах матки ($p < 0,05$) при применении комплексного физиотерапевтического лечения следует считать увеличение толщины эндометрия $> 7,0$ мм в «окне имплантации», исчезновение неоднородности эндометрия, гиперэхогенных включений в эндометрии, асимметрии толщины стенок матки, а также уменьшение IR $< 0,80$, уменьшение S/D $< 4,5$ и увеличение $V_{\min} > 2,5$ см/с при доплерометрии кровотока в маточных артериях.

4. При хроническом эндометрите после повторных неразвивающихся беременностей использование комплексного физиотерапевтического лечения позволяет восстановить баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами в эндометрии и нормализовать функциональную активность маточных желез. У пролеченных женщин в

биоптатах из полости матки количество лимфоцитов с фенотипом CD16+ снижается в 2,5 раза, с фенотипом CD56+ снижается в 2,6 раза, с фенотипом CD20+ снижается в 2,4 раза, с фенотипом CD138+ снижается в 7 раз, а количество клеток, экспрессирующих HLA-DR, снижается в 3 раза ($p < 0,05$). Концентрация АМГФ в менструальной крови, напротив, возрастает в 2,4 раза ($p < 0,05$).

5. Комплексное физиотерапевтическое лечение способствует улучшению морфологии эндометрия ($p < 0,05$), на что указывает исчезновение плазматических клеток (до лечения выявлены у 31,1% пациенток, после терапии не выявлено), уменьшение лимфоидной инфильтрации (до лечения у 88,9% пациенток, после терапии у 30% пациенток, с уменьшением степени выраженности процесса) и фиброзных процессов (исчезновение диффузного фиброза, перигландулярного фиброза).

6. Внедрение предложенного модифицированного алгоритма ведения пациенток с хроническим эндометритом после повторных неразвивающихся беременностей с использованием комплексного физиотерапевтического лечения позволяет ($p < 0,05$) ускорить сроки реабилитации в 2,0 раза, добиться восстановления репродуктивной функции у 93,3% пациенток и способствует завершению беременности срочными родами у 91,1% женщин (в группах сравнения соответственно 24,4% и 63,6%).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическую обработку массива данных выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA® for Windows, Release 8.0 компании StatSoft® Inc., США. Каждому параметру карты выкопировки, описывающему атрибутивный признак статистической единицы, отводили одну переменную в созданной базе данных, позиции по которым шифровали традиционным способом (0, 1, 2, 3... и т.д.). Вычисляли среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m), средне квадратичное отклонение (CO) для количественных данных при нормальном распределении; медиану (Me), нижний и верхний квартили (LQ , UQ) для количественных данных при распределениях, отличных от нормальных. Различия между количественными нормально распределенными показателями оценивали по t -критерию Стьюдента, при сравнении непараметрических данных по критерию Mann-Whitney (U -тест), а между качественными — по критерию χ -квадрат. За критерий достоверности была принята величина $p < 0,05$.

В процессе обследования и лечения все пациентки находились под наблюдением автора. Автор лично проводила отбор пациенток в исследование, осуществляла контроль за соблюдением дизайна исследования и ведением первичной медицинской документации, производила ультразвуковое и доплерометрическое обследование пациенток на всех этапах, забор биоптатов из полости матки. Автором лично проведены проспективное наблюдение за исходом последующей беременности у пациенток, участвовавших в исследовании,

статистическая обработка и анализ результатов исследования, сделаны обобщения, научно обоснованы выводы, разработаны практические рекомендации, опубликованы полученные результаты.

Результаты исследований были доложены и обсуждены на: открытой межрегиональной XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2011); региональной научно-практической конференции «Невынашивание беременности – от классических истин к новым подходам» (Нижний Новгород, 2013); VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» (Сочи, 2014); V конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (Москва, 2015).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ИПО и кафедры внутренних болезней с курсом ультразвуковой диагностики ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России; используются в практической деятельности врачей гинекологического отделения КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница».

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 — в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, получен патент на изобретение № 2564792 от 09.09.2015 «Способ лечения хронического эндометрита».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что все обследованные пациентки находились в репродуктивном возрасте, средний возраст составил $31,4 \pm 0,75$ года в первой, $30,7 \pm 0,75$ во второй и $28,8 \pm 1,49$ лет в третьей группах соответственно ($p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$).

Среди женщин, включенных в исследование, 28,9%, 26,8% и 27,3% по группам соответственно не состояли в браке ($p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$), более половины пациенток (48,9%, 56,1% и 54,5% соответственно) имели высшее образование ($p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$). В среднем каждая седьмая женщина (11,1%, 14,6% и 18,2% соответственно) не работала ($p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$). Курила каждая третья в группах с повторными НБ (37,8% и 34,1% соответственно), что достоверно выше в сравнении с пациентками третьей группы (9,1%, $p < 0,05$), при этом треть пациенток в первой и второй группах ($p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$) страдали «пассивным» курением, что подтверждает мнение других авторов о табакокурении как факторе риска, увеличивающем частоту потерь беременности (Гурбангельдыева Д.Ч., 2015). Социальная характеристика обследованных пациенток не отличалась от данных, представленных в литературе (Городецкая О.С., 2013; Гурбангельдыева Д.Ч., 2015), в нашем исследовании преобладали служащие пациентки (55,6%, 58,5% и 54,5% соответственно, $p_{1-2; 1-3; 2-3} > 0,05$).

При анализе частоты соматических заболеваний установлено, что они встречались у каждой 26,7%, 26,8% и 27,3% в группах соответственно ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Приоритетное положение занимали болезни почек и мочевыводящих путей (15,6%, 14,6% и 9,1% соответственно $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Представленные данные не превышали средние общепопуляционные значения, которые составляют 12,3–18,8% (Городецкая О.С., 2013; Гурбангельдыева Д.Ч., 2015). Частота прочих заболеваний была не более 10,0%.

При изучении менструальной функции пациенток значимых межгрупповых отличий также не было выявлено ($p>0,05$). У обследованных женщин возраст менархе составлял $13,2\pm 0,11$, $13,4\pm 0,08$ и $13,0\pm 0,10$ лет соответственно, что созвучно данным Городецкой О.С., (2013), Гурбангельдыевой Д.Ч. (2015). Половой дебют пациенток состоялся в $19,1\pm 0,35$, $17,9\pm 0,35$ и $18,1\pm 0,19$ лет соответственно ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Установлено, что во всех группах большинство женщин (44,4%, 41,5% и 45,5% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$) использовали естественные методы контрацепции, треть (31,1%, 36,6% и 36,4% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$) пациенток применяли барьерный метод. Самым непопулярным оказалось применение ВМК (6,7% в первой группе, 4,9% во второй группе, в третьей группе не выявлено). Высокая частота использования неэффективных методов контрацепции, которую отмечают и другие исследователи (Айламазян Э.К. и соавт., 2014), логически ассоциируются с риском появления нежеланных беременностей и, как следствие, искусственных абортов либо отсутствия прегравидарной подготовки с последующими репродуктивными неудачами у женщин изучаемой когорты.

Анализ репродуктивной функции не выявил достоверных различий в группах. Соотношение искусственных родов и абортов в анамнезе составило 1:2 ($p>0,05$). Среднее количество внутриматочных вмешательств у пациенток первой группы составило $1,74\pm 0,02$, во второй группе - $1,11\pm 0,01$, в третьей группе - $0,68\pm 0,01$ ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). У всех пациенток первой и второй групп имели место внутриматочные вмешательства для эвакуации плодного яйца при НБ. В III группе у каждой второй прерывание НБ проводили медикаментозно ($p<0,05$). Частота искусственных абортов между группами не различалась (15,6%, 17,1% и 18,2% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Реабилитацию после внутриматочных вмешательств получала только каждая пятая женщина в первой и второй группах (20,0% и 19,5% соответственно) и 63,6% в третьей группе ($p_{1-3;2-3}>0,05$).

При оценке гинекологических заболеваний отмечена довольно высокая частота бактериального вагиноза (22,2%, 19,5% и 18,2% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$) и неспецифического вагинита (22,2%, 21,9% и 18,2% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Воспалительные заболевания шейки матки встречались у каждой шестой пациентки (15,6%, 17,1% и 18,2% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Полученные нами результаты согласуются с точкой зрения ряда авторов, считающих воспалительные заболевания половых органов одной из ведущих причин НБ (Cicineli E. Et all., 2012; Довлетханова Э.Р., 2013; Радзинский В.Е. и соавт., 2015).

В результате комплексного обследования у некоторых пациенток, включенных в исследование, были выявлены *Chlamydia trachomatis* (2,2% в первой группе и 2,4% во второй группе, в третьей группе не выявлено) и *Mycoplasma genitalium* (8,9%, 7,3% и 9,1% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Эти пациентки получили этиотропную терапию с учетом выявления причинно-значимого инфекта.

Результаты бактериологического исследования позволили сделать вывод, что у подавляющего большинства обследованных пациенток полость матки практически стерильна. Бактериальная обсемененность у всех женщин не выходила за пределы терапевтически значимого титра 10^5 КОЕ/мл, что позволило не применять антибактериальную терапию.

Морфологическая картина эндометрия пациенток с повторными НБ в анамнезе существенно отличалась по многообразию признаков ХЭ от пациенток с одной НБ в анамнезе. У пациенток первой и второй групп выявляли преимущественно умеренную очаговую лимфоцитарную инфильтрацию (37,8% и 36,6% соответственно), плазматические клетки (31,1% и 39,0% соответственно). Также у них определялся выраженный диффузный фиброз (33,3% и 17,1% соответственно, $p>0,05$) и периваскулярный фиброз (31,1% и 26,7% соответственно). У каждой четвертой пациентки (26,7% и 24,4% соответственно, $p>0,05$) обнаружена умеренная диффузная лимфоцитарная инфильтрация, у каждой пятой пациентки в первой группе (20,0%) и у каждой восьмой во второй группе (12,2%) — склероз спиральных артерий ($p>0,05$). Из комбинаций нескольких признаков чаще встречалось сочетание умеренной диффузной лимфоцитарной инфильтрации и перигландулярного фиброза, как в первой группе - 26,7%, так и во второй группе - 36,6% ($p>0,05$), а также сочетание умеренной очаговой лимфоцитарной инфильтрации и склероза спиральных артерий (13,3% и 9,8% соответственно, $p_{1-2}>0,05$).

Результаты нашего исследования подтвердили данные Мальцевой Л.И. (2014), согласно которым лимфолейкоцитарная инфильтрация при ХЭ встречается у 54,6% пациенток, а фиброз стромы — у 34,5%. В третьей группе с одной НБ в анамнезе основными морфологическими признаками были умеренная диффузная лимфоцитарная инфильтрация (81,8%, $p<0,05$) и умеренная очаговая лимфоцитарная инфильтрация (90,9%, $p<0,05$). У этих пациенток не было выявлено морфологических признаков склероза и фиброза.

Согласно данным УЗИ до начала лечения величина М-эхо у пациенток всех групп достоверно увеличивалась в секреторную фазу МЦ ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$), но при этом у 40,0% во вторую фазу МЦ она не превышала 7,0 мм, что принято считать критическим значением для успешной имплантации плодного яйца (Сидельникова В.М., 2013; Силантьева Е.С., Волкова Е.Ю., 2014).

При сравнении результатов УЗИ органов малого таза неоднородная структура эндометрия в 1 фазу МЦ была выявлена у трети пациенток (35,6%, 36,7% и 36,4% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$), во 2 фазу МЦ (44,4%, 48,7% и 36,4% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$), во 3 фазу МЦ (44,4%, 48,7% и 36,4% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$).

$_{3;2-3}>0,05$). Асимметрия толщины стенок матки в 1 фазу МЦ встречалась у 40,0%, 41,5% и 27,3% пациенток соответственно. $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$), динамики во 2 фазу МЦ выявлено не было ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Мы впервые при ХЭ оценили «значимую» асимметрию, за критерий которой принимали разницу в толщине стенок в 1,4 раза и более. Ранее этот признак оценивали только для аденомиоза (Демидов В.Н., 2016). Данный критерий выявлен в 1 фазу МЦ у каждой четвертой пациентки (26,7%, 26,8% и 27,3% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$), динамики по фазам не имел. Асимметрию стенок матки при ХЭ можно объяснить отеком ткани на фоне продуктивного воспалительного процесса с преобладающим поражением одной из стенок матки, и чем выше активность процесса, тем этот признак более выражен. Гиперэхогенные включения в эндометрии были обнаружены в 1 фазу МЦ у 28,9%, 26,8% и 27,3% пациенток соответственно ($p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$). Во 2 фазу МЦ частота встречаемости несколько возросла (35,6%, 36,6% и 27,3% соответственно, $p_{1-2;1-3;2-3}>0,05$).

Проведенное исследование позволило установить, что визуализация сосудов миометрия во 2 фазу МЦ у пациенток с ХЭ после повторных НБ (первая и вторая группы) значительно хуже на всех уровнях в сравнении с данными других авторов (Озерская И.А., 2013). В изучаемой когорте радиальные артерии визуализировались в 2 раза реже (54,3% и 48,8%), базальные артерии — в 1,8 раза реже (46,7% и 46,3%), спиральные артерии — также в 1,8 раза реже (28,7% и 24,4%). В третьей группе (с одной НБ в анамнезе) визуализация кровотока в радиальных артериях соответствовала норме (81,8%, что достоверно выше в сравнении со второй группой, $p<0,05$), в базальных артериях — в 1,5 раза реже ($p>0,05$), в спиральных — 1,4 раза реже ($p>0,05$). Нами, как и другими авторами (Шишканова О.Л., 2008), установлено, что ухудшение визуализации кровотока чаще выявляют у пациенток, величина М-эхо у которых во 2-ю фазу МЦ не превышала 7,0 мм. По результатам доплерометрии маточных сосудов определено, что уголнезависимые индексы IR и S/D у пациенток с ХЭ после повторных НБ выше, чем аналогичные показатели здоровых женщин (IR<0,80, S/D<4,5), в то же время скоростной показатель V_{min} у этих пациенток ниже, чем V_{min} здоровых женщин ($V_{min}>2,5$ см/с). Достоверных отличий по группам не обнаружено ($p>0,05$).

Установлено, что количество АМГФ у пациенток всех групп не превышало референсных значений и составило $11216,33\pm 637,57$ нг/мл в первой группе, $11356,36\pm 498,98$ нг/мл во второй группе и $14569,45\pm 512,32$ нг/мл в третьей группе. Уровень АМГФ в третьей группе был выше, чем в остальных группах ($p<0,05$), что, возможно, связано с более низкой активностью ХЭ у пациенток с одной НБ в анамнезе.

Для решения вопроса о необходимости антибактериальной терапии пациенткам с ХЭ после трех и более НБ (первая группа) после ФТЛ в провокационном режиме проводили забор содержимого цервикального канала для бактериологического исследования, считая неоспоримым назначение антибактериальной терапии только при наличии инфекта (Радзинский В.Е., 2012). Манипуляцию проводили в день появления болей внизу живота. При отсутствии болей материал брали в день последней (пятой) процедуры. Рост культур

микроорганизмов был отмечен у 68,9% пациенток. Качественный состав микрофлоры представлен в Таблице 1. Антибактериальную терапию проводили с учетом чувствительности выявленных штаммов. У пациенток второй и третьей групп при назначении антибактериальной терапии ориентировались на результаты, полученные ранее.

Таблица 1 — Степень обсемененности цервикального канала после ФТЛ в режиме провокации (n=45)

Возбудитель	Титр	Абс.	%
E. coli	$>10^5$	7	15,5
Candida alb.	$>10^5$	1	2,2
Streptococcus spp.	$>10^5$	21	46,6*
Staphylococcus spp.	$>10^5$	16	35,6
Другие	$>10^5$	2	4,4

Примечание — *достоверные различия с другими микроорганизмами ($p<0,05$)

Результаты нашего исследования в целом совпадают с данными других авторов, исследовавших флору цервикального канала (Балханов Ю.С., 2009; Довлетханова Э.Р., 2013).

После прохождения полного курса лечения результаты УЗИ органов малого таза показали, что в 1 фазу МЦ величина М-эхо в первой группе возросла в 1,4 раза и составила $7,0\pm 0,17$ мм ($p<0,05$), в третьей группе в 1,3 раза и составила $6,3\pm 0,10$ мм ($p<0,05$). В обеих группах показатель был достоверно выше, чем во второй группе ($5,6\pm 0,12$ мм, $p<0,05$). Во 2 фазу МЦ величина М-эхо в первой группе возросла в 1,3 раза и составила $11,4\pm 0,10$ мм ($p<0,05$) и оказалась достоверно выше аналогичного показателя во второй и третьей группах ($9,6\pm 0,12$ мм и $10,7\pm 0,08$ мм, $p<0,05$).

При оценке структуры эндометрия было отмечено, что неоднородный эндометрий во всех группах после лечения встречался реже ($p<0,05$), во второй группе этот показатель был выше, чем в первой группе ($p<0,05$). Во всех группах в 1 фазу МЦ выявлено достоверное снижение асимметрии стенок матки и «значимой» асимметрии. Во 2 фазу МЦ достоверной динамики обоих признаков не выявлено во второй группе (24,4% и 19,5% соответственно, $p>0,05$). Но во 2 фазу МЦ отмечено достоверное снижение доли пациенток с гиперэхогенными включениями в эндометрии в первой группе после применения комплексного ФТЛ (с 35,6% до 4,4%, $p<0,05$), во второй и третьей группах (не получивших ФТЛ) разница недостоверна ($p>0,05$). Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей, констатировавших нормализацию структуры эндометрия при местной терапии (Городецкая О.С., 2013; Силантьева Е.С., Волкова Е.Ю., 2014).

В процессе терапии отмечена положительная динамика доплерометрических показателей у пациенток всех групп. Следует подчеркнуть, что улучшение визуализации артерий матки в режиме ЦДК произошло во 2 фазу МЦ и только в первой группе, получившей ФТЛ: на уровне радиальных артерий у 100% (n=45) и на уровне базальных

артерий у 86,7% (n=39), $p<0,05$. Подобные изменения можно объяснить повышением эластичности стенок сосудов матки в результате терапии и, как следствие, улучшением перфузии тканей матки. При регистрации скоростных показателей и индексов после лечения установлено, что в 1 фазу МЦ во второй группе значения показателей IR (0,79-0,81), S/D отношения (3,99-5,26) и V_{min} (3,09-2,41 см/с) выходили за пределы показателей, представленных в литературе для здоровых женщин (Озерская И.А., 2013). Значения IR во второй группе достоверно отличались от аналогичных показателей первой и третьей групп ($p<0,05$), значение V_{min} достоверно отличалось от показателя первой группы ($p<0,05$). Во 2 фазу МЦ во второй группе значения показателей IR (0,78-0,80), S/D отношения (4,20-5,00) также были выше референсных, кроме этого S/D отношение было выше, чем в других группах ($p<0,05$).

Нельзя не согласиться с мнением авторов, указывающих на важность повышения уровня АМГФ как показателя восстановления деятельности маточных желез (Балханов Ю.С., 2009; Bastu E. et al., 2015). Результаты контрольного исследования уровня АМГФ менструальной крови показали, что у всех обследованных пациенток уровень АМГФ увеличился ($p<0,05$). В первой группе (3 и более НБ в анамнезе) это был прирост в 2,5 раза ($27237,6\pm 564,76$ нг/мл), во второй группе (2 НБ) - в 2,0 раза ($22191,65\pm 512,36$ нг/мл), в третьей группе (1 НБ) - в 1,7 раза ($24042,43\pm 463,23$ нг/мл). Итоговые показатели во всех группах достигли референсных и достоверно различались ($p_{1-2;1-3;2-3}<0,05$).

Оценка факторов воспаления в биоптатах из полости матки показала, что применение комплексного ФТЛ в первой группе сопровождалось уменьшением количества лимфоцитов с фенотипом CD16+ в 2,5 раза ($p<0,05$), CD56+клеток в 2,6 раза ($p<0,05$), плазматической инфильтрации (CD138+ клетки) в 7 раз ($p<0,05$), количества В-лимфоцитов (лимфоцитов с фенотипом CD20+) в 2,4 раза ($p<0,05$), клеток, экспрессирующих HLA-DR, уменьшилось втрое ($p<0,05$). Во второй группе после лечения количество всех определяемых клеток было выше, чем в первой группе ($p<0,05$). Полученные данные подтверждают снижение активности воспалительного процесса в эндометрии после использования комплексного ФТЛ, что согласуется с результатами других исследований (Колмык В.А. и соавт., 2015; Мальцева Л.И. и соавт., 2015).

После проведенной терапии во всех группах уменьшилась лимфоидная инфильтрация и степень выраженности фиброза эндометрия, в первой и третьей группах исчезли плазматические клетки, во второй группе они были обнаружены у одной пациентки (2,4%). Основным морфологическим критерием в первой группе (66,7%) и во второй группе (78,0%) осталась незначительная очаговая лимфоцитарная инфильтрация ($p<0,05$). Во второй группе определялась умеренная очаговая (19,5%) и диффузная (17,1%) лимфоцитарная инфильтрация, которой не было обнаружено у пациенток других групп. В третьей группе

единственным морфологическим критерием была незначительная очаговая лимфоцитарная инфильтрация (27,3%, $p < 0,05$). Нормальная морфологическая картина была выявлена у 6,7% женщин в первой группе ($n=3$), в 2,4% во второй группе ($n=3$) и в 72,7% в третьей группе ($n=8$, $p < 0,05$).

Эффективность комплексной терапии оценивали по частоте наступления беременности (Таблица 2), которое было возможно уже в первом цикле после лечения.

Таблица 2 — Анализ частоты наступления беременности после лечения за период 2-12 МЦ после окончания беременности

Оцениваемый показатель	Группа I (n=45)		Группа II (n=41)		Группа III (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	Абс.	%	Абс.
Наступление маточной беременности	42	93,3*	22	53,7*	8	72,7
Доношенная беременность	41	91,1*	10	24,4*	7	63,6
Преждевременные роды (22-36 недель гестации)	2	4,4	4	9,8	0	0*
Выкидыш в раннем сроке беременности	0	0	3	7,3*	0	0
Повторная НБ в I триместре (4-12 недель гестации)	0	0*	5	12,2	1	6,7
Беременность в течение контрольного периода не наступила	3	6,7*	19	46,3	3	27,3

Примечание — достоверность различия в группах $p < 0,05$

Это связано с отсутствием периода последствий преформированных факторов, используемых в аппарате для комплексного ФТЛ. Частота восстановления репродуктивной функции среди пациенток, получавших ФТЛ (первая группа) в период 2-12 МЦ после окончания беременности, составила 93,3%. В группах, не получавших ФТЛ, аналогичный показатель оказался ниже: во второй группе — 53,7% ($p < 0,05$), в третьей группе — 72,7% ($p > 0,05$). Важно заметить, что доношенная беременность, закончившаяся срочными родами здоровым ребенком в первой группе, получавшей ФТЛ, отмечена в 91,1%, а во второй и третьей — в 24,4% и 63,6% наблюдений.

Эти данные продемонстрировали эффективность применения алгоритма ведения пациенток с ХЭ после НБ (Рисунок 2) с использованием двухэтапного комплексного ФТЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время неопровержимым постулатом является понятие о НБ как состоянии, которое сопровождается хронической воспалительной реакцией эндометрия. Каждая последующая НБ только усугубляет течение этого процесса. Вот почему так важно проведение обязательных восстановительных лечебных мероприятий после НБ, вот почему

каждая повторная НБ подразумевает реабилитацию с акцентом на ХЭ.

В настоящее время лечение ХЭ должно сочетать в себе методы, направленные на восстановление и морфологии эндометрия, и его функции. Использование только медикаментозной терапии не приводит к достижению такого результата. Применение различных физиотерапевтических методов в виде монотерапии также не всегда эффективно в связи с однонаправленностью этих воздействий. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование алгоритма восстановления морфо-функционального состояния эндометрия у женщин с ХЭ после повторных НБ с использованием комплексного ФТЛ значительно улучшает результаты лечения, повышает частоту наступления беременности и улучшает ее исход ($p < 0,05$).

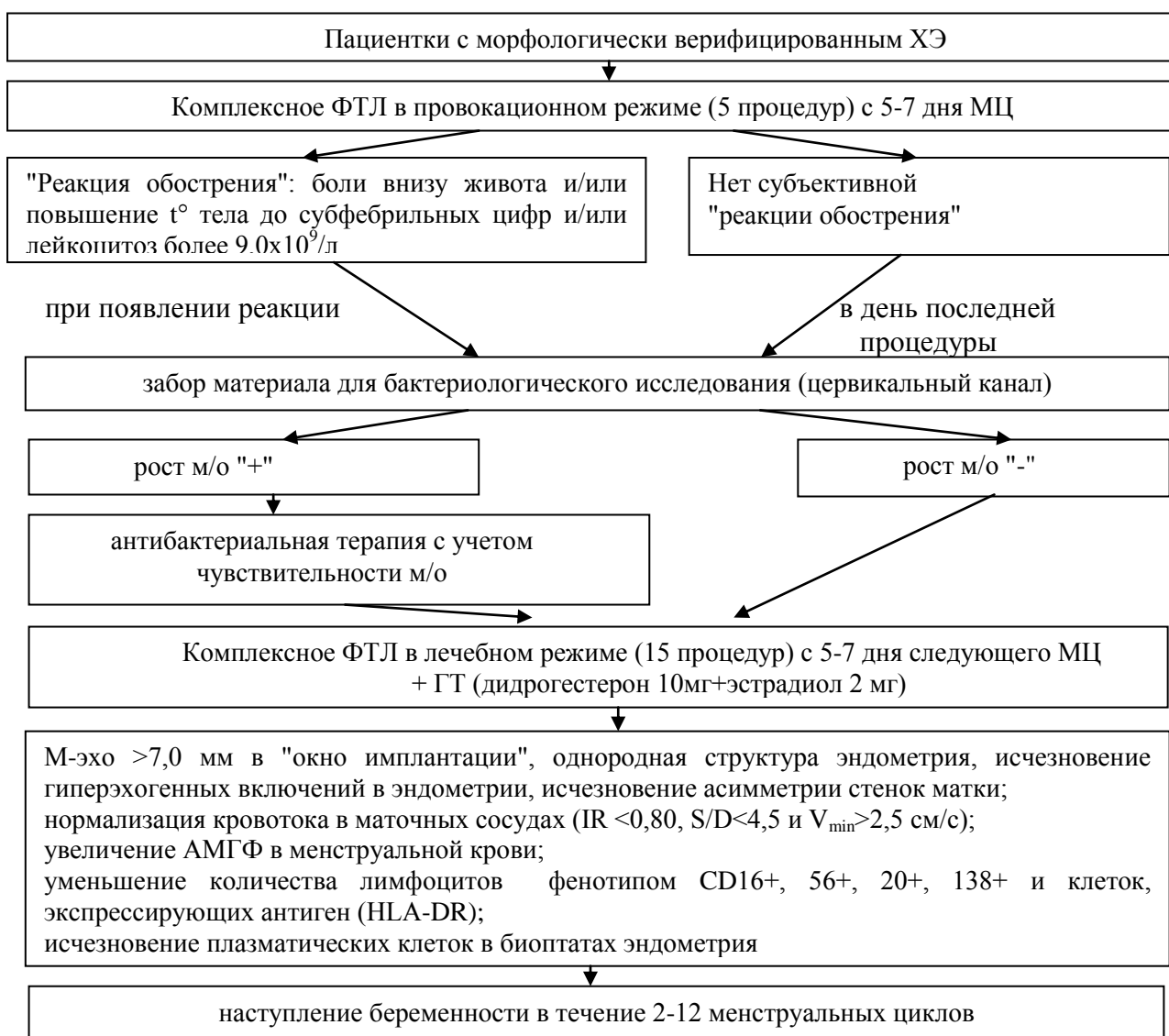


Рисунок 2 — Алгоритм ведения пациенток с хроническим эндометритом после неразвивающихся беременностей

На основе полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Среди пациенток, имеющих повторные неразвивающиеся беременности в анамнезе, преобладают женщины в возрасте 26 - 35 лет (32,6%, средний возраст - $30,3 \pm 0,5$ лет), служащие (57,1%), не имеющие профессиональных вредностей (65,2%). Большинство из них состоит в браке (55,9%). Соматические заболевания выявляются у 26,8%, в том числе болезни почек и мочевыводящих путей - 13,1%. Каждая вторая (48,5%) имеет гинекологические заболевания в анамнезе, в том числе 19,2% - невоспалительные заболевания шейки матки и влагалища (10,2% - бактериальный вагиноз). От пациенток, перенесших одну неразвивающуюся беременность, их отличает более высокая ($p < 0,05$) частота указаний в анамнезе на выскабливание стенок полости матки (100,0% против 54,5%), на отсутствие реабилитационной терапии после прерывания беременности (80,0% против 36,4%), и на табакокурение, в том числе «пассивное» (35,9% против 9,1%).

2. Для всех пациенток с неразвивающимися беременностями в анамнезе характерны морфо-функциональные изменения, затрудняющие успешную имплантацию плодного яйца: нарушение структуры и рецептивности эндометрия, ухудшение гемодинамики матки. Это подтверждается визуализацией ультразвуковых признаков хронического эндометрита, повышением уголнезависимых индексов при доплерометрии и снижением количества $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в менструальной крови ниже референсных значений. У пациенток с двумя и более неразвивающимися беременностями в анамнезе эти изменения выражены значительнее ($p < 0,05$): снижена визуализация радиальных артерий в режиме цветового доплеровского картирования (51,2% против 81,8%), снижено количества $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в менструальной крови на 29,1% (11286 нг/мл против 14569,45 нг/мл), превышены нормативные значения в биоптатах из полости матки количества лимфоцитов с фенотипом CD16+, CD56+, CD20+, CD138+ и клеток, экспрессирующих человеческий лейкоцитарный антиген (HLA-DR).

3. Основным морфологическим изменением после двух и более неразвивающихся беременностей является дезорганизация базального слоя эндометрия, выражающаяся в появлении плазматических клеток (39,0%), умеренной очаговой лимфоцитарной инфильтрации (37,8%), выраженном диффузном фиброзе (33,3%), периваскулярном фиброзе (31,1%) и сочетании умеренной диффузной лимфоцитарной инфильтрации и перигландулярного фиброза (36,6%). У пациенток с одной неразвивающейся беременностью отсутствуют склеротические и фиброзные изменения в эндометрии, основным морфологическим изменением является умеренная лимфоцитарная инфильтрация (86,4%, $p < 0,05$).

4. Модификация тактики лечения пациенток после повторных неразвивающихся беременностей с использованием комплексного физиотерапевтического лечения повышает

ее эффективность (улучшение морфологической структуры эндометрия - в 100%; улучшение кровотока в эндометрии - 86,7%; улучшение рецептивности эндометрия - 100%). Это подтверждается: увеличением М-эхо (до $11,4 \pm 0,10$ мм, $p < 0,05$), уменьшением неоднородности эндометрия в 6,6 раза (6,7%, $p < 0,05$), а также асимметрии толщины стенок матки в 4,7 раза (8,9%, $p < 0,05$), «значимой» асимметрии в 3,0 раза (8,9%, $p < 0,05$); способствует улучшению визуализации кровотока в радиальных артериях (в 1,8 раза, $p < 0,05$), базальных артериях (в 1,9 раза, $p < 0,05$), снижению S/D отношения до 4,18-4,29 (в 1,5 раза, $p < 0,05$), снижению IR до 0,71-0,76 (в 1,2 раза, $p < 0,05$) и увеличению Vmin до 3,07-3,10 см/с (в 1,5 раза, $p < 0,05$); снижению количества лимфоцитов с фенотипом CD16+ (в 2,5 раза, $p < 0,05$), CD56+ (в 2,6 раза, $p < 0,05$), CD20+ (в 2,4 раза, $p < 0,05$), CD138+ (в 7 раз, $p < 0,05$) и клеток, экспрессирующих антиген HLA-DR (в 3 раза, $p < 0,05$), в биоптатах из полости матки; повышению количества белка $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в менструальной крови до референсных значений (в 2,4 раза, $p < 0,05$).

5. Алгоритм мероприятий, направленных на восстановление морфо-функционального состояния эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей, должен включать использование комплексного физиотерапевтического лечения. Это позволяет у 93,3% женщин ($p < 0,05$) восстановить репродуктивную функцию (наступление беременности в ближайшие 2-12 менструальных циклов) с благоприятным исходом (срочные роды у 91,1%), что в 2,1 раза чаще ($p < 0,05$), чем в группах без физиотерапевтического лечения (соответственно восстановление репродуктивной функции у 53,7% и 72,7%, срочные роды в 24,4% и 63,6%, $p < 0,05$).

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. Вне зависимости от количества неразвивающихся беременностей в анамнезе каждой пациентке должна проводиться комплексная реабилитация, предусматривающая восстановление морфо-функционального состояния эндометрия.

2. Для восстановления морфо-функционального состояния эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей целесообразно применение комплексного физиотерапевтического воздействия, включающего электростимуляцию, нейростимуляцию, магнитотерапию, лазеротерапию и цветоритмотерапию, которое необходимо проводить в 2 этапа с 5-7 дня менструального цикла: провокация обострения хронического эндометрита комплексным физиотерапевтическим воздействием (5 процедур) и основной (лечебный) курс (15 процедур) в режимах электростимуляции, нейростимуляции, магнитотерапии, лазеротерапии и цветоритмотерапии. Процедуры продолжительностью 20 минут следует проводить ежедневно.

3. Оценка результатов физиотерапевтического лечения (контрольное ультразвуковое исследование с доплерометрией маточных сосудов) показана в следующем после лечения

менструальном цикле на 7–10 и 22–24 дни цикла. Планирование беременности следует рекомендовать при положительных результатах повторных исследований в ближайших менструальных циклах.

К перспективам дальнейшей разработки темы, на наш взгляд, следует отнести использование эффективного комплексного физиотерапевтического лечения в гинекологической практике после перенесенных острых гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств с целью профилактики возникновения морфологических и функциональных нарушений в эндометрии, сравнение нескольких методик комплексного физиотерапевтического лечения при хроническом эндометрите и оценку их эффективности и целесообразности с учетом экономической составляющей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хлыбова, С.В. Социально-биологическая характеристика и особенности анамнеза женщин с угрозой невынашивания беременности / С.В. Хлыбова, М.П. Плясунова, В.В. Михайленко // *Мать и дитя: Матер. XI Российского науч. форума* - М., 2010. — С. 266–267.
2. Плясунова, М.П. Социально-биологическая характеристика и особенности анамнеза женщин с неразвивающейся беременностью / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова. // *Мать и дитя: Матер. V рег. науч. форума*. — Геленджик, 2011. — С. 105-106.
3. Плясунова, М.П. Хронический эндометрит как актуальная проблема современной гинекологии / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова // *Вятский медицинский вестник*. — 2013. — №1. — С.44-52.
4. Плясунова, М.П. Факторы риска при неразвивающейся беременности: медико-социальный аспект / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова // *Вятский медицинский вестник*. — 2013. — №4. — С.23-26.
5. Оценка лабораторных показателей у пациенток с неразвивающейся беременностью / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Н.Н. Козмодемьянова [и соавт.] // *Мать и дитя: Матер. XIV Всероссийского науч. форума*. — М., 2013. — С. 158-159.
6. Плясунова, М.П. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: ультразвуковая и доплерометрическая оценка / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Н.Л. Рева // *Медицинский альманах*. — 2013. — №6 (30). — С. 78-82.
7. Плясунова, М.П. Сравнительная оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей при хроническом эндометрите / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Е.Н. Чичерина // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2014. — №2. — С. 57–62.

8. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: динамика активности воспалительного процесса / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, А.А. Феоктистов [и соавт.] // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16. — №6. — С. 587–592.

9. Плясунова. М.П. Патент № 2564792 от 09.09.2015 на изобретение «Способ лечения хронического эндометрита» / Плясунова М.П., Хлыбова С.В., Рева Н.Л.

10. Plyasunova, M.P. Social and biological characteristics and peculiarities of history cases of women facing habitual miscarriage / M.P. Plyasunova, S.V. Khlybova // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Матер. XII открытой итоговой научно-практич. конференции молодых ученых-медиков. — Киров, 2011. — С. 217-218.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
ПОСЛЕ ПОВТОРНЫХ НЕРАЗВИВАЮЩИХСЯ БЕРЕМЕННОСТЕЙ

Плясунова Марина Петровна

Россия

Работа посвящена проблеме реабилитации пациенток с повторными неразвивающимися беременностями в анамнезе. На основе изучения ультразвуковых и доплерометрических характеристик эндометрия, морфологии, функциональной активности и количества провоспалительных факторов в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом после повторных неразвивающихся беременностей разработан и научно обоснован алгоритм восстановления морфо-функционального состояния эндометрия, эффективность которого выражается в восстановлении функциональной активности эндометрия и в повышении частоты наступления самопроизвольной беременности в ближайшие после окончания терапии МЦ (2-6 МЦ) в 2,0 раза с благоприятным исходом.

REDUCED MORFO-FUNCTIONAL STATE ENDOMETRIAL AFTER REPEATED NOT
DEVELOPING PREGNANCY

Plyasunova Marina Petrovna

Russia

The work is devoted to the problem of rehabilitation of patients with repeated undeveloped pregnancies in anamnesis. On the basis of ultrasound and dopplerometric characteristics of endometrial morphology, functional activity and the number of pro-inflammatory factors in endometrium from patients with chronic endometritis after repeated developing pregnancy developed and scientifically based recovery algorithm morfo-functional state of the endometrium, the effectiveness of which is reflected in the restoration of the functional activity of the endometrium, and in increasing the frequency of the onset of spontaneous pregnancy coming after the end of treatment MC (2-6 MC) to 2,0 times with a favorable outcome.