

На правах рукописи

Львова Алёна Валерьевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ
МАТОЧНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург — 2018

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Руководитель научного отделения
сохранения репродуктивной функции
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ
кандидат медицинских наук

**Мелкозерова
Оксана Александровна**

Руководитель отделения иммунологии и микробиологии
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор

**Чистякова
Гузель Нуховна**

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

**Кузнецова
Ирина Всеволодовна**

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМУ
доктор медицинских наук, профессор

**Обоскалова
Татьяна Анатольевна**

Ведущая организация:

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (МОНИИАГ) (101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в ____ часов по адресу: 119333, 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

Лебедева Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Частота бесплодных браков в Российской Федерации составляет 10-15% по обращаемости, а с учетом активного выявления достигает 30% (Байбарина Е.Н., 2015; Радзинский В.Е., 2017).

Остается стабильно высокой частота самопроизвольного прерывания беременности в России – от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей, при этом около 50% выкидышей приходится на долю привычного невынашивания беременности (Статистический сборник «Здравоохранение в России», 2015).

Маточный фактор лидирует в структуре непреодоленных причин бесплодия. Отсутствие полноценной имплантации при переносе эмбрионов хорошего качества составляет до 70% причин неудач в программах ВРТ (Edwards RG, 2006; Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., 2013).

Актуальной проблемой является отсутствие единых клинических протоколов лечения заболеваний эндометрия, связанных с нарушением его рецептивности. Описанные в литературе способы воздействия на рецептивность эндометрия разрозненны, имеют низкую доказательную базу (Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Под ред. В.Е. Радзинский и др. — М.: Status Praesens, 2016).

Эффективность гормональной терапии «тонкого» эндометрия недостаточна: 52,2% (смешанная группа пациенток с тонким эндометрием как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) (Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., 2015) и 49,3% (пациентки с тонким эндометрием) (Межевитинова Е.А., 2016).

В многочисленных экспериментах показано, что низкочастотный ультразвук обладает потенциально важным эффектом воздействия на функциональную активность эпителиальных клеток, который может заметно влиять на восстановление тканей и процессы регенерации в естественных условиях (Сухих Г.Т., 2010; Антушева Т.И., 2013; Богданова А.М., 2017).

Степень ее разработанности. Трудности медикаментозного лечения больных с гипоплазией эндометрия обусловили поиск новых технологий и возможностей лечения данной патологии (Кузнецова И.В., 2015; Применение эстрогенов в программах ВРТ: научно-практические рекомендации РАРЧ, 2015; Радзинский В.Е., 2017). Низкая эффективность имеющихся на сегодняшний день лечебных мероприятий объясняется отсутствием конкретных этиологических факторов и понимания патогенетических механизмов.

Имеются единичные исследования, посвященные улучшению рецептивности эндометрия у пациенток с неразвивающейся беременностью с использованием ультразвукового кавитационного орошения полости матки (Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Погорелко Д.В., Чистякова Г.Н., 2015), применения метода в постабортной реабилитации (Плотко Е.Э.,

Ворошилина Е.С., 2014), при послеродовом эндометрите (Подольян О.Ф., Царегородцева М.В., 2015), что позволяет предположить его эффективность и в лечении заболеваний, обусловленных гипоплазией эндометрия.

Основной терапией гипопластических процессов эндометрия является назначение препаратов эстрогенов, в том числе и с применением альтернативных путей их доставки (трансдермальный и вагинальный) (Берестовой О.А.; 2012; Allahbadia G.A., 2012; Громова О.А.; 2013; Shao R., 2014). В литературе представлены данные о том, что аспирин в малых дозах (80 мг/сутки) может достоверно повышать частоту успешных имплантаций (Weckstein L. N., 1997). Некоторые авторы указывают на увеличение кровотока в сосудах матки у пациенток с необъяснимым бесплодием при терапии 100 мг аспирина, начиная с 3 дня менструального цикла (Алиева, К.У., 2011; Волкова Е.Ю., 2014). Для лечения пациенток с повторными импланационными неудачами использовали вагинальный силденафил цитрат. Предполагалось, что силденафил способен увеличить частоту имплантации за счет усиления кровоснабжения эндометрия (Sher G., 2002; Zinger M, 2006). Имеются исследования об успешном внутриматочном применении растворов колониестимулирующего гранулоцитарного фактора (GCF). По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза (Ziebe S.A, 2013). В работе Н.Г. Грищенко доказана эффективность внутриматочного введения оксида азота с целью оптимизации подготовки пациенток с ранее безуспешными программами ЭКО на фоне «тонкого» эндометрия (Грищенко Н.Г., 2012).

Наше внимание привлекла возможность использования орошения полости матки растворами, кавитированными ультразвуком низкой частоты, учитывая большой спектр его биологического и физического лечебного воздействия. Метод основан на потенции ультразвуковых колебаний в жидкостных средах (Милованов А.П., 2010; Радзинский В.Е., 2017).

Указанные эффекты низкочастотного ультразвука и накопленный опыт использования данного метода определил наш научный интерес в изучении возможностей применения энергии низкочастотного ультразвука с целью восстановления рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности.

Цель исследования: улучшить исходы лечения пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием.

Задачи исследования:

1. Определить клиничко-анамнестические особенности пациенток, страдающих маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием.

2. Изучить морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, ассоциированными с «тонким» эндометрием.

3. Оценить эффективность в составе комплексного лечения низкочастотного ультразвукового орошения полости матки у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием, в отношении улучшения его рецептивности.

4. Исследовать репродуктивные исходы у пациенток с репродуктивными неудачами, обусловленными «тонким» эндометрием, после комплексного лечения с использованием низкочастотного ультразвукового орошения полости матки.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, значительно обогащающая современную концепцию преодоления репродуктивных неудач и восстановления рецептивности эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия.

Выявлена зависимость маркёров рецептивности эндометрия и ангиогенеза от вида нарушения репродуктивной функции, обусловленной гипоплазией эндометрия.

Изучены эффекты кавитированных растворов в отношении восстановления морфологической и ультраструктурной картины «тонкого» эндометрия.

Доказан эффект низкочастотного ультразвука в отношении восстановления показателей рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, который заключается в увеличении уровней экспрессии маркёров ангиогенеза, фактора, ингибирующего лейкемию, рецепторов к прогестерону в строме эндометрия и снижении маркёров хронического эндометрита на фоне нормализации показателей локального иммунитета в эндометрии.

Определены маркёры рецептивности эндометрия, определяющие его имплантационный потенциал: наличие зрелых пиноподий, фактор, ингибирующий лейкемию, маркёры ангиогенеза - CD34, VEGF A.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании полученных данных существенно расширены представления о патогенезе «тонкого» эндометрия и его роли в нарушении репродуктивной функции. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования. Разработан и научно обоснован комплексный подход к восстановлению рецептивности эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности, который включает циклическую гормональную терапию и низкочастотное ультразвуковое орошение полости матки кавитированными растворами. Доказана перспективность его использования в клинической практике.

Практическая значимость полученных результатов исследования заключается в том, что предложенный комплекс лечебных мероприятий с использованием циклической гормональной

терапии и низкочастотного ультразвукового орошения полости матки кавитированными растворами при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности, обусловленных «тонким» эндометрием, позволяет в 2,2 раза повысить эффективность восстановления морфофункционального состояния эндометрия ($p < 0,05$), избежать использования ВРТ у 76,47% пациенток с бесплодием и у 80,00% пациенток с невынашиванием ($p < 0,05$), способствует восстановлению репродуктивной функции у 73,91% пациенток с бесплодием и у 79,55% пациенток с невынашиванием беременности, завершению у них беременности срочными родами соответственно в 88,24% и в 85,71% наблюдений ($p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Исследование проведено на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России с 2015 по 2017 г. Проведено проспективное когортное рандомизированое контролируемое исследование. Пациентки были рандомизированы слепым методом. Для решения поставленных задач в нашем исследовании все женщины с бесплодием и привычным невынашиванием были разделены на две когорты.

В исследование были включены 144 пациентки. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Первую когорту составили 90 пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными гипоплазией эндометрия, в лечении которых использовали комплексную программу, включающую циклическую гормональную терапию и применение ультразвукового орошения полости матки кавитированными растворами. Из них 46 пациенток с бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (первая группа) и 44 пациентки с невынашиванием беременности, обусловленным гипоплазией эндометрия (вторая группа).

Вторую когорту составили 26 пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными гипоплазией эндометрия, в лечении которых использовалась стандартная схема, включающая применение циклической гормональной терапии.

Контрольную группу составили 28 фертильных, условно здоровых пациенток репродуктивного возраста, у которых не было гинекологических заболеваний, были в анамнезе срочные роды, овуляторный цикл и не было случаев невынашивания беременности. Контрольной группе пациенток не применялось ни одного из видов лечения.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста 18-45 лет, невынашивание беременности в анамнезе (один и более самопроизвольный выкидыш, и регрессирующая беременность), маточная форма бесплодия, обусловленная гипоплазией эндометрия, гипоплазия эндометрия (М-ЭХО на 20-22 день менструального цикла менее 8 мм), овуляторный цикл, нормокоагуляция.

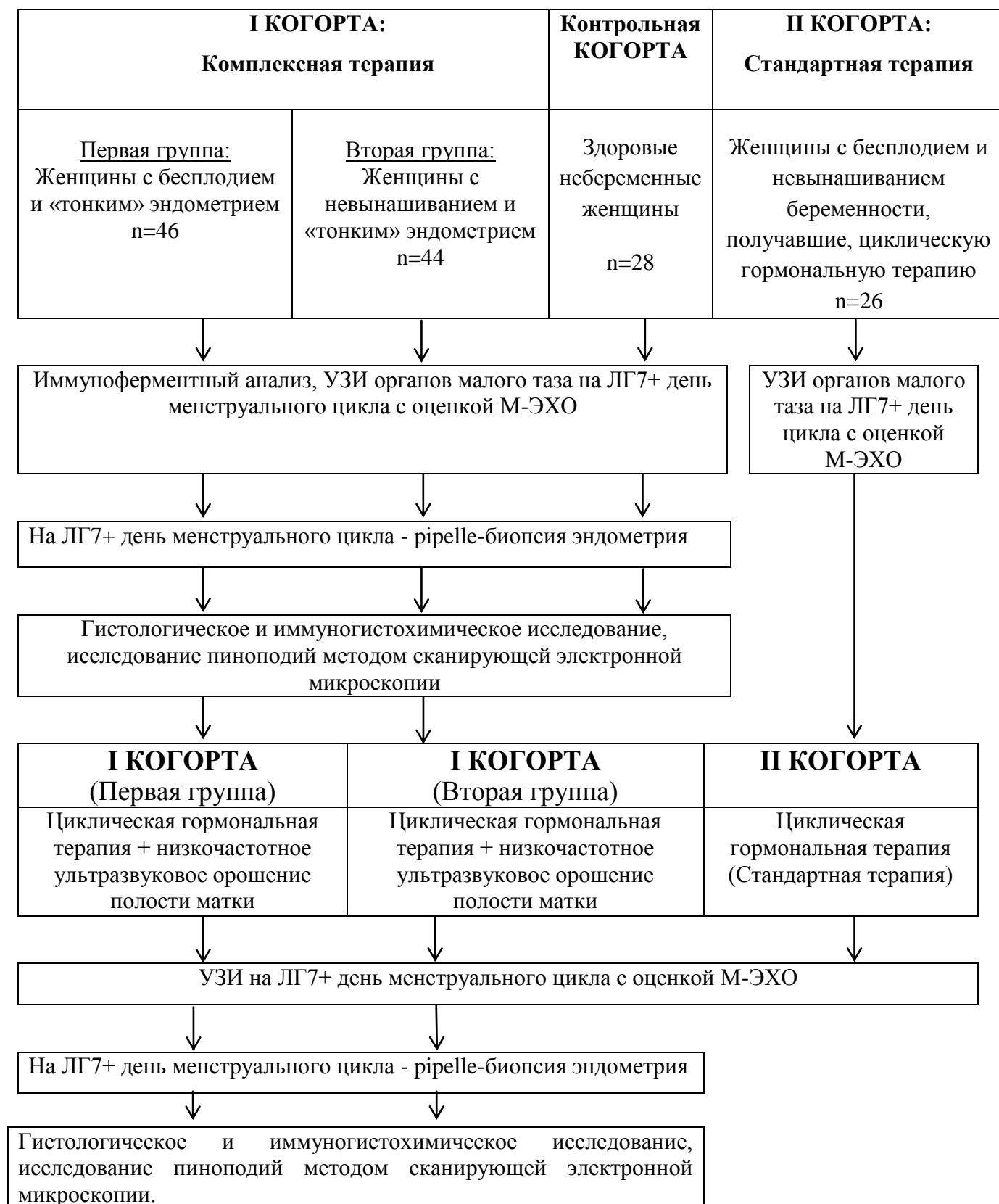


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии исключения: возраст более 45 лет, онкологические заболевания, тяжёлая экстрагенитальная патология, заболевания свёртывающей системы крови, бесплодие и невынашивание, не ассоциированное с гипоплазией эндометрия.

Под «тонким» понимаем эндометрий гипопластического типа, имеющий по данным ультразвукового исследования толщину М-ЭХО менее 8 мм на ЛГ7+ день менструального цикла. Диагноз хронического эндометрита устанавливали при наличии верификации в эндометрии маркера CD138+.

Циклическая гормональная терапия проводилась по схеме: с 3 по 25 день менструального цикла назначались препараты эстрадиола 17-β в дозе 1-4 мг в сутки, с 14 по 25 день дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки.

Низкочастотное ультразвуковое орошение проводилось в первую фазу цикла на 7-9 день менструального цикла кратностью №5 процедур, курсом №3. «Озвученной» средой являлся физиологический раствор. Для проведения кавитационного орошения использовался аппарат «Фотек» АК 100-25 с усовершенствованным маточным наконечником АА 211.

С целью обоснования эффективности комплексного подхода к улучшению рецептивности эндометрия использовались общенаучные и специальные методы исследования. Изучался соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Лабораторные методы включали микробиологическое исследование и иммуноферментный анализ.

Все пациентки были обследованы в соответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н.

Содержание маркеров функционального состояния эндотелия и регуляторов ангиогенеза в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с рекомендациями производителей наборов реагентов. Детекцию проводили на иммуноферментных анализаторах «Wallac 1420 (Victor2)» фирмы «PerkinElmer» (Финляндия) и «Multiskan MCC/340» фирмы Labsystems (Финляндия).

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Hawk 2102 EXL Ultrasound Scanner (Denmark) с использованием мультичастичного абдоминального датчика с частотой 3,5-5 МГц 3,5 и 5МГц и вагинального датчика 7 МГц. Определялась толщина М-ЭХО, трёхслойность структуры эндометрия. Исследование проводилось на ЛГ7+ день менструального цикла.

Материалы биоптатов эндометрия для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине, заключали в парафин, делали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования использовали двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирмы «Bond RTU Primary» и «ДАКО», США. Для визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer-HPR Detection System (Biogenex).

Экспрессию рецепторов к эстрогенам и прогестеронам оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). Для анализа результатов ИГХ реакций использовали метод гистологического счета H-score по формуле: $HS = 1a + 2b + 3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Экспрессию CD3 (клон LN10, США), CD20 (клон MJ1, США), CD138 (поликлональные, США), экспрессию CD34 (клон QBEnd/10, Дания) и VEGF (поликлональные, Дания), экспрессию LIF (поликлональные, США), LIFR (поликлональные, США) оценивали путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400 при подсчете не менее 10 полей зрения.

Вышеописанные исследования проводились на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., проф., заслуженный врач Р.Ф. Башмакова Н.В.)

Ультраструктурное исследование эндометрия методом сканирующей электронной микроскопии проводилось в период предполагаемого «окна имплантации» (ЛГ+7). Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме UltraCut11, окрашивали цитратом свинца (MiHoig, 1961) и изучали в электронном микроскопе JEM 100S. Для исследования в сканирующем электронном микроскопе часть материала после обезвоживания высушивали в критической точке возгонки углекислоты и просматривали в растровом электронном микроскопе «Hitachi-S350», Япония.

Исследование методом сканирующей электронной микроскопией проводилось совместно с «Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова», НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского (директор – академик РАН Скулачев В.П.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Предпосылкой формирования «тонкого» эндометрия у женщин с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности следует считать его ятрогенное механическое повреждение, которое приводит к развитию воспалительного ответа с исходом в хронический эндометрит ($p < 0,05$), а в дальнейшем - в гипоплазию эндометрия.

2. Морфологическими маркерами «тонкого» эндометрия являются дисхроноз созревания желёз эндометрия, обеднение сосудистой сети, уплотнение стромального компонента; его ультраструктурными маркерами следует считать асинхронность и акселерацию созревания пиноподий, плотные межклеточные контакты, гладкую апикальную поверхность и атипичные клетки микроокружения; иммуногистохимическими маркерами являются снижение экспрессии

LIF, LIF-R, CD34, VEGF A ($p < 0,05$), увеличение экспрессии CD3+, CD20+, CD138+ в строме и железах эндометрия ($p < 0,05$).

3. Включение в состав комплексной терапии орошения полости матки кавитированными растворами у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием, снижает частоту хронического эндометрита (на 80,00% в группе с бесплодием и на 76,94% в группе с невынашиванием, $p < 0,05$), приводит к элиминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры из половых путей (у 100% пациенток с бесплодием и у 97,72% с невынашиванием беременности), восстанавливает морфологическую структуру эндометрия и показатели его рецептивности ($p < 0,05$).

4. Комплексный метод лечения, включающий ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, по сравнению со стандартной терапией в 2,2 раза эффективнее способствует восстановлению рецептивности эндометрия ($p < 0,05$) и позволяет более результативно ($p < 0,05$) улучшить репродуктивные исходы у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием (самопроизвольная беременность – 76,47% и 80,00%, против 66,67%; срочные роды – 88,24% и 85,71%, против 44,44%).

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности и апробация работы. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statisticafor Windows 6.0» (Stat Soft, США), а также при помощи программы IBM SPSS Statistics 22.

Работа выполнена на базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ в рамках основного направления научной деятельности института «Разработка технологий восстановления рецепторного аппарата эндометрия на этапе предгравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности, бесплодием, в том числе при подготовке к проведению ВРТ» (регистрационный номер НИОКТР АААА-А16-116031810016-4). Степень достоверности полученных результатов подтверждается соблюдением принципов доказательной медицины. Об этом свидетельствует большой объем выборки клинического материала, широкий спектр методов исследования, поэтапно выстроенный дизайн исследования, адекватное применение статистических методов обработки полученных данных.

Основные материалы и положения диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции с международным участием IV Конгресса акушеров-гинекологов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, октябрь 2015г); на симпозиуме молодых ученых «Бенедиктовские чтения» (Екатеринбург, ноябрь 2016); на международной конференции «Неклассическое ЭКО: пути решения» (Екатеринбург, февраль 2017; на III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России:

уральские чтения» (Екатеринбург, март 2017); на международном форуме университетской науки 2017 года «Мультидисциплинарный подход к репродуктивному здоровью женщин. Возрастные аспекты» (Москва, май 2017).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский НИИ Охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 31 октября 2017 года, протокол № 17, на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и образования Российской Федерации 06 декабря 2017 года, протокол №7.

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Цель и задачи сформулированы лично автором. Дизайн исследования разработан лично автором. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме проведен лично диссертантом.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях осуществлялись соискателем лично. Диссертант лично курировал пациенток на стационарном этапе в гинекологическом отделении, проводил обследование женщин, изучение анамнеза жизни, акушерского и гинекологического анамнеза, проводил выполнение пайпель-биопсии эндометрия. Диссертантом лично проводились курсы низкочастотного ультразвукового орошения полости матки. Для анализа была разработана и создана электронная база данных, включающая результаты обследования пациенток.

Комплексный подход к восстановлению рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием, обусловленными гипоплазией эндометрия, с использованием низкочастотного ультразвукового орошения полости матки внедрён в работу гинекологического отделения и учебный процесс ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ.

По результатам исследования опубликовано 4 научных статьи, 3 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации материалов диссертации.

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственного исследования, главы обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Полученные

результаты иллюстрированы с помощью 44 таблиц и 10 рисунков. Список литературы представлен 175 источниками, из которых 80 - зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении данных анамнеза обследованных групп женщин установлено, что пациентки сопоставимы по возрасту (в группе бесплодия $33,11 \pm 1,43$ лет, в группе невынашивания $32,52 \pm 1,37$ лет, в контрольной группе $33,79 \pm 2,06$ лет; $p > 0,05$), среднего роста (бесплодие - $165 \pm 0,02$ см, невынашивание - $163 \pm 0,02$ см, группа контроля - $162 \pm 0,02$ см; $p > 0,05$) и имеют нормальные показатели индекса массы тела (группа бесплодия - $22,96 \pm 1,35$, группа невынашивания: - $23,85 \pm 1,74$, группа контроля - $23,04 \pm 1,86$; $p > 0,05$). Возраст менархе и продолжительность менструального цикла во всех группах наблюдения не имеют достоверных различий. Длительность менструации значительно меньше у пациенток с гипоплазией эндометрия ($p < 0,05$), характер менструации у этих женщин скудный, что объясняет наличие гипоменструального синдрома (Таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика менструальной функции у обследованных групп пациенток

Группа	Менархе, лет	Продолжительность цикла, дни	Длительность менструации, дни	Дисменорея, %	Скудный объём менструаций, %	КОК в анамнезе, %	ВМК в анамнезе, %
I группа	$13,39 \pm 0,4$	$29,61 \pm 1,6$	$3,80 \pm 0,3$	15,22%*	45,65%*	21,7%*	4,35%
II группа	$13,23 \pm 0,3$	$28,32 \pm 0,5$	$4,18 \pm 0,3$ *	29,55%*	29,55%*	56,8%*	-
Контрольная группа	$13,04 \pm 0,4$	$28,18 \pm 0,4$	$5,04 \pm 0,2$	50,00%	-	28,57%	-
Всего	$13,25 \pm 0,2$	$28,81 \pm 0,6$	$4,24 \pm 0,2$	28,81%	28,81%	36,44%	1,69%

Примечание — * Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

В структуре соматической патологии достоверно чаще у пациенток с «тонким» эндометрием встречаются гипотиреоз (15,22% в группе с бесплодием и 11,36% в группе с невынашиванием, не наблюдалось в контрольной группе, $p < 0,05$), гиперпролактинэмия (8,69% и 2,72% соответственно, не наблюдалось в контрольной) и генетическая тромбофилия (10,87% в группе бесплодия и 36,4% в группе невынашивания против 3,57% в контрольной группе, $p < 0,05$).

Размеры матки и яичников в группах наблюдения достоверно не различимы. Но по данным ультразвукового исследования у пациенток с бесплодием и невынашиванием достоверно меньше толщина М-ЭХО ($5,59 \pm 0,68$ и $5,02 \pm 0,34$ против $10,17 \pm 0,45$, $p < 0,05$) и чаще наблюдается неоднородность структуры эндометрия (34,78% и 22,73%) и синехии полости матки (10,87% в первой группе и 4,76% во второй).

Как видно на Рисунке 2, пациентки с бесплодием и невынашиванием беременности чаще начинали свою репродуктивную функцию с медицинских аборт (39,13% и 22,73% соответственно против 10,71% в контрольной группе; $p < 0,05$), в группе невынашивания в анамнезе соответственно две и более неразвивающихся беременности, самопроизвольные выкидыши. Доминирует в структуре репродуктивных потерь неразвивающаяся беременность (41,30% в первой группе и 86,36% против 7,14%; $p < 0,01$).

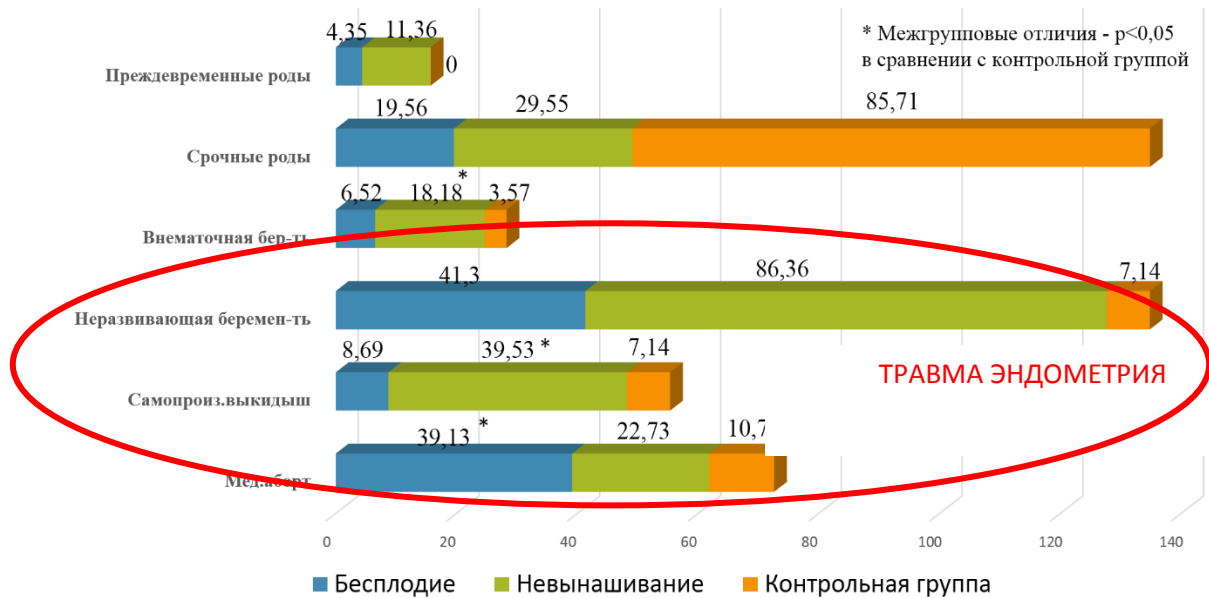


Рисунок 2 - Структура акушерского анамнеза (%)

Среди гинекологических заболеваний основное место занимают воспалительные заболевания органов малого таза ($56,52\%$ в группе бесплодия и $54,55\%$ в группе невынашивания против $21,43\%$ в контрольной группе, $p < 0,01$), хронический эндометрит ($67,39\%$ и $66,4\%$ соответственно против $7,14\%$ в контрольной группе, $p < 0,01$), инфекции, передающиеся половым путём ($30,43\%$ и $25,00\%$ против $7,14\%$, $p < 0,05$), полипы эндометрия в анамнезе ($6,67\%$ и $6,82\%$ соответственно), синехии полости матки ($23,9\%$ и $18,18\%$ соответственно, $p < 0,05$). Большая часть обследуемых женщин имели в анамнезе различные

вмешательства в полость матки, чем, возможно, и обусловлено формирование хронического эндометрита и нарушение рецептивности эндометрия (Рисунок 2).

При исследовании функции эндотелиальной системы и факторов ангиогенеза у пациенток групп наблюдения выявлено достоверное повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) в сыворотке крови в группе пациенток с невынашиванием беременности в сравнении с группой фертильных условно здоровых женщин. В первой группе с бесплодием и во второй группе с невынашиванием беременности показатель VEGF-R1 в 5 раз меньше, чем в контрольной группе, ($p < 0,05$) (Таблица 2).

У женщин с невынашиванием беременности, обусловленным гипоплазией эндометрия, отмечались более низкие значения фактора вазоконстрикции эндотелина-1 в периферической крови по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, не достигающие уровня достоверности (Таблица 2).

Концентрация ангиогенина в периферической крови достоверно снижена в группе пациенток с невынашиванием беременности против контрольной группы, $p = 0,008$ (Таблица 2).

Таблица 2 — Характеристики эндотелиальной системы у женщин обследуемых групп, МЕ (P25-P75)

Группа	Эндотелин-1, фмоль/мл	Ангиогенин, пг/мл	VEGF A, пг/мл	VEGF-R1, пг/мл
I группа	0,45 (0,13-0,68)	1222 (932,57-1445,9)	484,5 (300,55-698,42)	0,31* (0,21-0,46)
II группа	0,32 (0,17-0,90)	1156,25* (883,22-1398,88)	703,1* (266,8-1016,45)	0,34* (0,20-0,39)
Контрольная группа	0,47 (0,18-1,56)	1329,3 (1167,37-1466,85)	297,9 (175,65-451,5)	1,56 (1,52-1,79)

Примечание — * Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$)

Выявлено достоверно значимое повышение концентрации общего оксида азота (II) – NO₂ в периферической крови в группе пациенток с бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия ($p < 0,05$). В этой же группе пациенток отмечено статистически значимое снижение концентрации метаболита оксида азота NO₃. По результатам исследования уровня эндогенного NO₂ в периферической крови у женщин обследуемых групп достоверных отличий не выявлено.

В группе бесплодия 56,52% пациенток и 31,82% пациенток в группе невынашивания беременности прибегали к лечению бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, при этом у 36,96% пациенток в первой группе и у 20,45% пациенток во второй группе отмечаются повторяющиеся неудачи вспомогательных репродуктивных технологий. В связи с гипоплазией эндометрия причиной отсутствия наступления беременности являлось нарушение процесса имплантации эмбриона в полость матки.

При исследовании образцов «тонкого» эндометрия в период «окна имплантации» были получены достоверные различия в морфологической структуре и рецепторном аппарате в группах наблюдения. При гистологическом исследовании образцов эндометрия у пациенток в группе с бесплодием и в группе с привычным невынашиванием достоверно чаще встречались признаки хронического эндометрита (32,60% в первой группе, 29,54% - во второй, 7,14% в группе контроля, $p < 0,05$), такие как очаговое скопление лимфоцитов по типу «лимфоидных фолликулов», плазматические клетки, очаги фиброза и скопления коллагеновых волокон в строме и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Наблюдался относительный дисхроноз в созревании желёз эндометрия: встречались образцы эндометрия в раннюю стадию секреции (30,43% в первой группе, 52,27% - во второй, в группе контроля 28,57%; $p > 0,05$) и в позднюю стадию фазы секреции (19,56% в первой группе, 6,81% во второй группе, в контрольной группе 7,17%; $p > 0,05$). В группах пациенток с «тонким» эндометрием выражено нарушена архитектоника эндометрия, зачастую весь эндометрий представлен плотной стромой (73,91% и 81,81% против 21,42 в контрольной группе, $p < 0,01$), тогда как в контрольной группе в период «имплантационного окна» определялась рыхлая строма (23,91% и 22,72% соответственно против 85,71% в контрольной группе, $p < 0,01$). При морфологическом исследовании также выявлено снижение частоты встречаемости пиноподий в световой микроскопии (45,65% в первой группе, 29,54% - во второй, 64,28; - в контрольной, $p < 0,05$) в период имплантации эмбриона в сравнении с контрольной группой.

При изучении морфологии пиноподий было выявлено, что в группе бесплодия и в группе невынашивания беременности нарушен процесс созревания пиноподий, достоверно чаще встречается зона «спокойного» эпителия (67,39% и 43,18% в группах с «тонким» эндометрием против 14,28% в контрольной группе, $p < 0,01$), гладкая апикальная поверхность (52,17% и 38,63% соответственно против 14,28% в контрольной группе, $p < 0,01$), нарушение межклеточных контактов (69,23% и 84,09% соответственно против 14,28% в контрольной группе, $p < 0,01$), что говорит о сниженном имплантационном потенциале у пациенток в группах с бесплодием и привычным невынашиванием беременности.

Ультраструктурные показатели «окна имплантации» представлены в Таблице 3.

Таблица 3 — Результаты исследования пиноподий

Группа		Гипоплазия пиноподий (гладкая апикальная поверхность)	Зона «спокойного» эпителия	Атипичные ресничные клетки	Гетероморфные секреторные клетки	Асинхронность созревания пиноподий	Нарушение межклеточных контактов	Зрелые пиноподии	Созревающие пиноподии	Зона интенсивной секреции
I группа	абс.	24	31	23	7	8	32	16	38	11
	%	52,17*	67,39*	50,00*	15,22*	17,38	69,23*	37,76*	82,62*	23,91*
II группа	абс.	17	19	6	1	21	37	25	29	16
	%	38,63*	43,18*	13,63	2,27	47,72*	84,09*	56,81	65,91*	36,36*
Группа контроля	абс.	4	4	2	0	4	2	20	6	26
	%	14,28	14,28	7,14	0,0	14,28	7,14	71,42	21,42	92,85

Примечание — *Различия достоверны в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$)

При иммуногистохимическом исследовании получены данные о том, что в группе с бесплодием и в группе с невынашиванием беременности в сравнении с контрольной группой повышена экспрессия ER α (в строме: $117,18 \pm 10,05$ баллов и $129,12 \pm 10,96$ баллов против контрольной группы $95,56 \pm 15,30$ баллов $p > 0,05$; в железах $231,12 \pm 8,77$ баллов и $213,15 \pm 10,92$ баллов против $198,49 \pm 18,69$ баллов, $p < 0,05$) и наоборот снижена экспрессия PR (в строме: $265,48 \pm 5,14$ баллов и $247,97 \pm 10,16$ баллов против контрольной группы $263,47 \pm 17,15$ баллов $p > 0,05$; в железах $214,71 \pm 13,02$ баллов и $233,50 \pm 13,02$ баллов против $231,21 \pm 24,44$ баллов, $p > 0,05$), отсутствует пик прогестероновых рецепторов в секреторную фазу менструального цикла. По данным проведенного исследования нарушено соотношение рецепторов к половым стероидам в сравнении с контрольной группой и более выражено это нарушение наблюдается в железах эндометрия (в строме: $2,26 \pm 0,04$ баллов в группе с бесплодием, $1,92 \pm 0,34$ баллов в группе с невынашиванием против $2,76 \pm 0,06$ баллов в контрольной группе, $p > 0,05$; в железах: $0,92 \pm 0,08$ баллов и $1,09 \pm 0,48$ баллов против $1,16 \pm 0,29$ баллов, $p < 0,05$).

Против контрольной группы у пациенток с «тонким» эндометрием достоверно повышена экспрессия маркера иммунного ответа CD3+ как в строме, так и в железах (в строме:

78,18±6,88 кл. в п/зр. и 75,76±4,26 кл. в п/зр. против контрольной группы 3,01±1,51 кл. в п/зр., $p<0,05$; в железах 50,57±4,62 кл. в п/зр. и 39,10±2,27 кл. в п/зр. против 11,01±1,54 кл. в п/зр., $p<0,05$), повышен уровень экспрессии маркера иммунного ответа CD20+ в строме эндометрия (25,72±5,42 кл. в п/зр. и 20,39±4,94 кл. в п/зр. в основных группах против 0,80±0,41 кл. в п/зр. в контрольной группе, $p<0,05$). Экспрессия натурального киллера CD56+ в сравнении с группой контроля было ниже у пациенток с бесплодием и выше у женщин с невынашиванием беременности (в строме: 35,31±2,16 кл. в п/зр. в первой группе, 77,89±1,25 кл. в п/зр. во второй, 47,9±2,21 кл. в п/зр. в контрольной $p<0,05$; в железах: 7,33±1,13 кл. в п/зр. в первой, 28,75±1,17 кл. в п/зр. во второй, 14,58±2,15 кл. в п/зр. в контрольной группе, $p<0,05$). Маркер воспалительного ответа CD138+ экспрессируется только у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием (21,84±3,43 кл. в п/зр. в первой группе, 75,77±4,17 кл. в п/зр. во второй группе).

В эндометрии пациенток с бесплодием и невынашиванием снижена экспрессия фактора, ингибирующего лейкемию (LIF) и соответственно отмечено достоверное снижение рецепторов к нему (LIF-R), $p<0,05$. Также у пациенток с бесплодием и невынашиванием в сравнении с контрольной группой достоверно снижена экспрессия маркера ангиогенеза CD 34 (20,90±0,78 кл. в п/зр. и 27,90±3,15 кл. в п/зр. против 37,97±1,22 кл. в п/зр., $p<0,05$) и сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) (216,20±9,06 кл. в п/зр. и 240,87±8,17 кл. в п/зр. против 268,12±10,34 кл. в п/зр., $p<0,05$), что говорит о нарушении у этих пациенток процессов ангиогенеза и сниженном сосудобразовании.

Комплексная терапия, включающая низкочастотное ультразвуковое орошение полости матки, по сравнению со стандартной терапией способствовала статистически значимому регрессу клинической симптоматики и нормализации менструального цикла у пациенток с гипоплазией эндометрия, $p<0,05$. Достоверно значимо увеличилась толщина М-ЭХО у пациенток при использовании комплексной терапии, прирост эндометрия в обеих основных группах составил >3 мм ($p<0,05$) (Таблица 4).

В результате использования ультразвукового низкочастотного орошения полости матки в динамике лечения определяется у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности улучшение гистологической картины эндометрия, снижение числа пациенток с признаками хронического эндометрита (в первой группе с 32,60% до 6,52%, $p<0,05$; во второй группе с 29,54% до 6,81%, $p<0,05$), восстановление цитоархитектоники эндометрия (в первой группе с 48,39% до 82,61%, $p<0,05$; во второй группе с 48,15% до 86,36%, $p<0,05$), нормализацию процесса синхронного созревания желёз. Количество пиноподий при световой микроскопии в первой группе увеличилось от 45,65% до 84,78%, во второй группе от 29,54% до 84,09%,

$p < 0,05$. У пациенток с невынашиванием достоверно больше усилилась выраженность сосудистого компонента эндометрия от 36,36% до 65,91% ($p > 0,05$).

Таблица 4 — Ультразвуковая картина эндометрия в динамике лечения (II фаза цикла), $M \pm m$

Способ лечения		Толщина М-ЭХО, мм	Прирост М-ЭХО на фоне лечения, мм
Комплексное лечение, I группа	до лечения	5,30±0,39 ^{*#}	3,55±0,45
	после лечения	8,85±0,53 [#]	
Комплексное лечение, II группа	до лечения	5,06±0,34 [*]	3,60±0,46
	после лечения	8,71±0,51 [#]	
Стандартное лечение	до лечения	5,34±0,27	1,43±0,12
	после лечения	6,89±0,15	
Контрольная группа		10,17±0,45	-

Примечание:

* Различия достоверны в сравнении до и после лечения ($p < 0,05$)

Различия достоверны в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

При сравнении эффективности комплексного лечения и стандартной терапии в отношении ультраструктурных характеристик рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием отмечено статистически значимое уменьшение частоты гипоплазии пиноподий (с 52,17% до 36,95%, $p < 0,01$), снижение зон «спокойного» эпителия (с 67,37% до 37,77%, $p < 0,01$), нормализация морфологии клеток микроокружения (с 50,00% до 26,09%, $p < 0,05$) и увеличения в период «окна имплантации» частоты верификации зрелых пиноподий (с 37,76% до 60,88%, $p < 0,05$). Среди пациенток с невынашиванием статистически значимо в 2 раза снизилась картина нарушенных межклеточных контактов с 84,09% до 43,18%, ($p < 0,01$), и увеличилась с 36,36% до 59,09% зона интенсивной секреции в эндометрии, ($p < 0,05$). В группе пациенток с бесплодием атипичные ресничные клетки стали наблюдаться в 2 раза реже на фоне комплексного лечения (с 50,00% до 26,09%, $p < 0,05$), уменьшилось после лечения в образцах эндометрия количество гетероморфных секреторных клеток с 15,22% до 6,53%, ($p < 0,01$). В группе пациенток с бесплодием в эндометрии при ультраструктурном исследовании увеличилась зона интенсивной секреции с 23,91% до 73,92%, ($p < 0,05$). Зона интенсивной секреции в группе с привычным невынашиванием беременности после гормональной терапии и ультразвукового орошения полости матки увеличилась в 1,5 раза (с 36,36% до 59,09%, $p < 0,05$).

Достоверно значимо снизилось в 2 раза частота нарушенных межклеточных контактов в эндометрии пациенток с невынашиванием беременности с 84,09% до 43,18%, ($p < 0,01$).

Имуногистохимическое исследование образцов эндометрия у пациенток после комплексного лечения зафиксировало в обеих группах нормализацию уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам (ER α в строме: первая группа с 117,18 \pm 10,05 баллов до 101,56 \pm 18,75 баллов ($p > 0,05$), во второй – с 129,12 \pm 10,96 баллов до 99,0 \pm 6,28 баллов ($p > 0,05$); ER α в железах: в первой группе с 231,12 \pm 8,77 баллов до 222,76 \pm 14,23 баллов ($p > 0,05$), во второй - с 213,15 \pm 10,92 баллов до 204,43 \pm 12,47 баллов ($p > 0,05$); PR в строме: во второй группе с 247,97 \pm 10,16 баллов до 284,00 \pm 4,96 баллов ($p < 0,05$); PR в железах: в первой группе с 214,71 \pm 13,02 баллов до 231,12 \pm 21,16 ($p > 0,05$), во второй группе с 233,50 \pm 13,02 баллов до 234,86 \pm 23,96 баллов ($p > 0,05$)), увеличение экспрессии маркёров ангиогенеза CD34+ (первая группа: до – 20,90 \pm 0,78 кл. в п/зр., после – 33,84 \pm 3,64 кл. в п/зр ($p > 0,05$); вторая группа: до – 27,90 \pm 3,15 кл. в п/зр., после – 24,85 \pm 1,66 кл. в п/зр. ($p > 0,05$)), VEGF A (первая группа: до – 216,20 \pm 9,06 кл. в п/зр., после – 231,66 \pm 14,66 кл. в п/зр. ($p < 0,05$); вторая группа: до – 240,87 \pm 8,17 кл. в п/зр., после – 276,55 \pm 12,8 кл. в п/зр. ($p < 0,05$)) (Таблица 5), увеличения экспрессии LIF (первая группа: до – 120,25 \pm 5,93 кл. в п/зр., после – 144,34 \pm 6,32 кл. в п/зр., $p < 0,05$; вторая группа: до – 107,70 \pm 5,75 кл. в п/зр., после – 127,16 \pm 8,76 кл. в п/зр., $p > 0,05$), LIF-R (первая группа: до – 67,75 \pm 10,12 кл. в п/зр., после – 103,73 \pm 8,50 кл. в п/зр. ($p < 0,05$); вторая группа: до – 64,68 \pm 8,39 кл. в п/зр., после – 70,50 \pm 15,54 кл. в п/зр. ($p < 0,05$), и значительное снижение числа плазматических клеток (в первой группе с 21,84 \pm 3,43 кл. в п/зр. до 7,24 \pm 2,81 кл. в п/зр., $p < 0,05$; во второй группе с 75,77 \pm 4,17 кл. в п/зр. до 8,34 \pm 0,07 кл. в п/зр., $p < 0,05$).

Таблица 5 — Показатели иммуногистохимического исследования в динамике комплексного лечения (баллы H-score, M \pm m)

Группа		CD34 в эндотелии стромы	VEGF-A
I группа	до лечения	20,90 \pm 0,78 ^{*,#}	216,20 \pm 9,06 [#]
	после лечения	33,84 \pm 3,64	231,66 \pm 14,66
II группа	до лечения	24,85 \pm 1,66	240,87 \pm 8,17 ^{*,**}
	после лечения	27,90 \pm 3,15	276,55 \pm 12,84
Контрольная группа		37,97 \pm 1,22	268,12 \pm 10,34

Примечание:

* Различия достоверны в сравнении до и после лечения ($p < 0,05$)

Различия достоверны в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

У пациенток в группе с бесплодием доля *Lactobacillus spp.* возросла с 26,08% до 54,35% что является достоверно значимо, ($p < 0,01$). Условно-патогенная микрофлора после лечения не была обнаружена, ($p < 0,01$). Также положительно лечение сказалось и на облигатно-патогенной микрофлоре, до лечения в группе с бесплодием 26,08, после лечения не высевалась ни у одной пациентки, ($p < 0,01$). Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности после лечения наблюдался значительный рост *Lactobacillus spp.* с 13,64% до 43,18%, ($p < 0,01$). Доля колонизации условно-патогенной микрофлоры влагалища пациенток с привычным невынашиванием сократилось в 7 раз, ($p < 0,05$). Также лечение оказалось абсолютно эффективным в отношении облигатно-патогенной микрофлоры, после лечения высевок не обнаружено, ($p < 0,01$).

Оценивая репродуктивные исходы, получили такие результаты: на фоне комплексной программы лечения в группе пациенток с бесплодием беременность наступила у 73,91% (34) пациенток, в группе с привычным невынашиванием у 79,55% (35), а после стандартной терапии беременность зарегистрирована в 34,62% (9) случаях. При использовании стандартной терапии пациенткам чаще приходилось прибегать к применению вспомогательных репродуктивных технологий (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Структура репродуктивных исходов при сравнении стандартного и комплексного лечения (%)

Естественным путём, из числа наступивших беременностей, беременность наступила в первой группе в 76,47% случаях, во второй группе в 80,0% против 55,56% в группе сравнения. При использовании комплексной терапии в сравнении со стандартной в 2 раза чаще наблюдались срочные роды (в первой группе 88,24%, во второй группе 85,71%, в контрольной группе 44,44%, $p<0,01$), тогда как в группе сравнения был высок процент преждевременных родов (22,22%). Самопроизвольные выкидыши зарегистрированы только у пациенток, применявших стандартное лечение (11,11%, $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комплексный подход к восстановлению рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности с использованием низкочастотного ультразвукового орошения полости матки в отношении репродуктивных исходов оказался более чем в 2 раза эффективнее стандартной терапии (76,73% против 34,62%). Полученные результаты подтверждены клиническими наблюдениями за катамнезом пациенток, а также результатами ультразвукового исследования эндометрия в период «окна имплантации» после завершения терапии.

Применение низкочастотного ультразвукового орошения полости матки в комплексе с циклической гормональной терапией позволило добиться снижения частоты верификации хронического эндометрита и маркёров иммунного воспалительного ответа в эндометрии по данным морфологического и иммуногистохимического исследования, эрадикации условно-патогенной и облигатно-патогенной микрофлоры, улучшения кровоснабжения эндометрия, восстановления его цитоархитектоники с равномерным и своевременным созреванием пиноподий в период «имплантационного окна». Данные изменения могут свидетельствовать о восстановлении функциональной активности ткани эндометрия, улучшении его имплантационного потенциала за счет восстановления параметров рецептивности. Свидетельством тому являются высокие показатели частоты наступления беременности и репродуктивных исходов у пациенток, получавших комплексное лечение.

На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamnestическими особенностями пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленными «тонким» эндометрием, ($p<0,05$ в сравнении с группой контроля) являются более высокая частота медицинских абортов в анамнезе (соответственно 39,13% и 22,73%, против 10,71%), неразвивающейся беременности (соответственно 41,30% и 86,36%, против 7,14%), хронического эндометрита (соответственно 67,39% и 66,40%, против 7,14%). Клинически это выражается гипо- или олигоменореей (у

45,65% пациенток с бесплодием и у 29,55% пациенток с невынашиванием, против 3,57%) и дисменореей (соответственно 15,22% и 29,55% против 3,57%).

2. Эндометрий пациенток с репродуктивными неудачами, обусловленными его гипоплазией, характеризуется дисхронозом в созревании желез (60,00% у пациенток с бесплодием; 74,07% у пациенток с невынашиванием), уплотнением стромального компонента (73,91% и 81,81% соответственно) и обеднением сосудистой сети (47,83% и 36,36% соответственно). Особенности «тонкого» эндометрия, по данным электронной микроскопии ($p < 0,05$), являются более высокая частота выявления участков гладкой апикальной поверхности (52,17% и 38,63% соответственно), асинхронности и акселерации созревания пиноподий (17,38% и 47,72%), плотных межклеточных контактов (69,23% и 84,09%), атипичных ресничных клеток (50,00% и 13,63% соответственно). У женщин с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности в эпителии желез «тонкого» эндометрия снижен уровень экспрессии LIF (соответственно на 9,12% и на 18,60%, $p < 0,05$), LIF-R (на 25,37% и на 23,5%, $p < 0,05$), в строме эндометрия снижен уровень экспрессии CD34 (на 48% и на 27%, $p < 0,05$), VEGF A (на 19,49% и на 10,16% соответственно, $p < 0,05$).

3. Включение низкочастотного ультразвукового орошения полости матки в состав комплексной терапии приводит к улучшению рецептивности эндометрия ($p < 0,05$), что проявляется восстановлением его морфофункциональной структуры (более равномерное распределение желез эндометрия – у 82,61% женщин с бесплодием и у 86,36% женщин с невынашиванием беременности), увеличением М-эхо (прирост в первой группе на $3,55 \pm 0,45$ мм, во второй группе – на $3,60 \pm 0,46$), повышением имплантационного потенциала за счёт увеличения верификации зрелых пиноподий в период «окна имплантации» (на 23% в группе с бесплодием и на 17% в группе с невынашиванием), статистически значимым увеличением экспрессии LIF, LIF-R, CD34+, VEGF A в эндометрии ($p < 0,05$).

4. Комплексное лечение с использованием низкочастотного ультразвукового орошения полости матки способствует улучшению репродуктивных исходов у пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, обусловленных «тонким» эндометрием ($p < 0,05$). Беременность в результате комплексной терапии наступает у 73,91% пациенток с бесплодием и у 79,55% пациенток с невынашиванием беременности (после стандартной терапии - у 34,62%, $p < 0,05$), в том числе без применения ВРТ – соответственно 76,47% и 80,00%. Беременность завершается срочными родами с рождением живых детей у 88,24% пациенток, страдающих бесплодием, и у 85,71% пациенток, страдающих невынашиванием беременности. Преждевременные роды наблюдаются в 4 раза реже (соответственно в группах – 5,88% и 5,71%, после стандартной терапии – 22,22%, $p < 0,05$).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. При обращении пациенток, страдающих маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности, необходимо верифицировать «тонкий» эндометрий. С этой целью необходимо выполнить УЗИ органов малого таза влагалищным датчиком с измерением М-эхо и провести морфологическое и иммуногистохимическое исследование в период предполагаемого «окна имплантации».

2. Период предполагаемого «окна имплантации» (20-22 день условного 28-дневного менструального цикла) определяют от момента овуляторного пика ЛГ (определяется с помощью мочевого теста) + 7 дней.

3. При толщине М-эхо в период предполагаемого «окна имплантации» менее 8 мм необходимо выполнить пайпель-биопсию эндометрия с последующим его морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (определить экспрессию ER α , PR, LIF, CD3+, CD20+, CD34, VEGF).

4. Учитывая высокую распространённость у пациенток с «тонким» эндометрием хронического эндометрита, перед началом комплексной терапии необходимо выполнить бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, при выявлении патогенной микрофлоры в диагностически значимом титре целесообразно провести антибактериальную терапию курсом с учётом чувствительности с повторным контролем посева.

5. При подтверждении гипоплазии эндометрия комплексное лечение следует начать с циклической гормональной терапии. С 5 по 25 день менструального цикла необходимо принимать препараты эстрадиола в дозировке 1-4 мг (определяется индивидуально), с 14 по 25 день цикла - дидрогестерон в дозировке 20 мг в сутки.

6. В фазу пролиферации на 7-9 день менструального цикла дополнительно необходимо начать курс низкочастотного ультразвукового кавитационного орошения полости матки. Курс терапии составляет 5 процедур ежедневно продолжительностью 5 минут в режиме «Селект» с мощностью воздействия 25 кГц с использованием аппарата для ультразвуковой кавитации «Фотек АК 100-25» с усовершенствованным маточным наконечником АА 211 со скоростью потока лекарственного средства 100-150 мл/минуту. Озвученной средой для кавитации является физиологический раствор.

7. Критерием эффективности лечения и необходимости повторных курсов орошения полости матки следует считать толщину эндометрия более 8 мм в период предполагаемого «окна имплантации». При М-эхо менее 8 мм следует продолжить процедуры и гормональную терапию.

8. Планирование беременности целесообразно после повторного морфологического и

иммуногистохимического исследования при нормальном распределении желёз эндометрия, соответствии стадии развития эндометрия «окну имплантации», наличии пиноподий, рыхлой строме с богатой сосудистой сетью и нормализации показателей экспрессии маркёров рецептивности.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее эффективным направлением с целью улучшения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, обусловленными гипоплазией эндометрия, является дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования «тонкого» эндометрия, применение новых растворов для кавитационного орошения полости матки, исследование клеточных технологий в плане увеличения рецептивности эндометрия и повышения его имплантационного потенциала.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Есарева, А.В. Поиск точек терапевтического воздействия на рецептивность эндометрия при нарушении имплантации / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова // Материалы международного конгресса «Репродуктивный потенциал семьи – гарантия безопасности государства». – Екатеринбург, 2015. – С. 21-25.

2. Есарева, А.В. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении тканевого уровня рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова, Е.Е. Брагина // Материалы XII всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – Москва, 2016. - С. 159-160.

3. Мелкозерова, О.А, Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркёры нарушения и механизмы влияния / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, А.В. Есарева // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2016. - №5 – С.29-36.

4. Морфологические и ультраструктурные маркёры рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами, обусловленные гипоплазией эндометрия / А.В. Есарева, О.А. Мелкозерова, Г.Н. Чистякова, Е.Е. Брагина [и соавт.]// Материалы научно-практической конференции «Перинатальная медицина – от истоков к современности». - Екатеринбург, 2017. - С. 22-25.

5. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Г.Н. Чистякова, А.В. Есарева [и соавт.] // **Проблемы репродукции.** – 2017. – №5 – С. 76-86.

6. Ультраструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / О.А. Мелкозерова, Н.В.Башмакова,

А.В. Есарева, Г.Н. Чистякова [и соавт.] // **Уральский медицинский журнал** – 2017. - №08 – С. 79-88.

7. Local Immunity Status and Apoptosis Reactions in Endometrium of Women with a History of Non-Developing Pregnancy / Chistyakova GN, Remizova II, Melkozerova OA, Pogorelko DV [et al.]// **Annals of Clinical and Laboratory Research**. – 2017. Vol.5 No.3.: 198 P. 1-6.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ «ТОНКОГО» ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ МАТОЧНОЙ ФОРМЕ БЕСПЛОДИЯ И НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Львова Алёна Валерьевна

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме терапии «тонкого» эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия и невынашиванием беременности. В результате исследования получены убедительные данные о повышении эффективности лечения «тонкого» эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе. Впервые предложен комплексный подход к восстановлению рецептивности эндометрия у пациенток с «тонким» эндометрием на основании применения циклической гормональной терапии и низкочастотного ультразвукового орошения полости матки. Показано, что применение данного метода позволяет в 2,2 раза ($p < 0,05$) увеличить эффективность лечения пациенток с «тонким» эндометрием и улучшить их репродуктивные исходы.

THE EFFICIENCY OF "THIN" ENDOMETRIUM TREATMENT IN PATIENTS WITH UTERINE FORM OF INFERTILITY AND MISCARRIAGE OF PREGNANCY

Lvova Alena Valeryevna

(Russia)

The dissertation research is devoted to the problem of "thin" endometrium therapy in patients with uterine form of infertility and miscarriage of pregnancy. As a result of the study, convincing data were obtained on the increase in the effectiveness of "thin" endometrium treatment in patients with reproductive failures in the anamnesis. A complex approach to the restoration of endometrial receptivity in patients with "thin" endometrium was proposed for the first time on the basis of cyclic hormone therapy and low-frequency ultrasound irrigation of the uterine cavity. It was shown that application of this method allows to increase the treatment efficiency of patients with "thin" endometrium 2.2 times ($p < 0.05$) and improve their reproductive outcomes.