

На правах рукописи

Базина Марина Ивановна

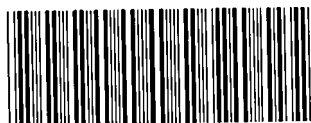
**ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН
ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧАХ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

30 НОЯ 2016



006660764

Москва

2016

На правах рукописи

Базина Марина Ивановна

**ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН
ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧАХ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва

2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

| | |
|--|----------------------------------|
| Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно- Ясенецкого МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор | Егорова Антонина Тимофеевна |
| Профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии РУДН, доктор медицинских наук | Ходорович Надежда Анатольевна |

Официальные оппоненты:

| | |
|---|------------------------------------|
| Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ИППО ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Федерального медико-биологического агентства России (г. Москва), доктор медицинских наук, профессор | Серова Ольга Федоровна |
| Профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, доктор медицинских наук | Соколова Татьяна Михайловна |
| Профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, доктор медицинских наук | Серебренникова Клара Георгиевна |

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64).

Защита состоится «14» дек 2016 г. в « » часов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при РУДН.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6), на сайте www.rudn.ru.

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru «17» сен, 2016 г.

Автореферат разослан «09» нояб 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.01
кандидат медицинских наук

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время стабилизация демографической ситуации в России – одна из самых важных и сложных задач государства и общества, далекая от окончательного решения (Фролова О.Г. и соавт., 2011; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014). В последние десятилетия в стране сформировались реальные предпосылки для депопуляции: сокращение числа и ухудшение здоровья женщин репродуктивного возраста, высокая распространённость бесплодия и невынашивания беременности (НБ), ухудшение здоровья, уменьшение численности девочек и подростков – потенциальных матерей (Радзинский В.Е., 2011; Архипова М.П. и соавт., 2013).

По данным Росстата (2015), в период 2007–2014 гг., несмотря на активную демографическую политику и реформы здравоохранения, численность населения Российской Федерации (РФ) увеличилась всего на 0,3%, что было обусловлено как естественным, так и миграционным приростом населения. Коэффициент рождаемости с 11,3 на 1000 человек в 2007 году увеличился до 13,2 на 1000 человек в 2013 году. Однако суммарный коэффициент рождаемости в 2013 году достиг лишь 1,707, в 2014 году – 1,750, что ниже границы простого воспроизводства населения, равной 2,15. Реализованные в последние годы в стране меры государственной поддержки семьи (родовой сертификат, поддержка рождения второго и третьего ребенка, продолжение реализации материнского капитала) способствовали увеличению рождения преимущественно второго и третьего ребёнка (Айламазян Э.К. и соавт., 2013; Радзинский В.Е., 2014).

При всей схожести происходящих процессов в сфере охраны здоровья женщины в РФ (Тулупова М.С. и соавт., 2012), анализ территориальных особенностей состояния здоровья населения и организации здравоохранения позволяют предположить, что ухудшение репродуктивного здоровья женщин России и Красноярского края связано с недостаточно развитой системой оздоровительных мероприятий для женщин репродуктивного возраста и недооценкой роли нарушений морфофункционального состояния эндометрия – ключевого звена в реализации репродуктивной функции, рост которых отмечают многие исследователи (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2010; Радзинский В.Е., 2011; Шуршалина А.В., 2011).

В последнее время в научной литературе широко используется термин «репродуктивные неудачи», под которым суммарно понимают: первичное и вторичное бесплодие, неудачи имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); невынашивание, неразвивающуюся беременность. Большинство авторов считают, что в их основе лежит бессимптомно протекающий хронический эндометрит (ХЭ),

распространённость которого в популяции женщин репродуктивного возраста варьирует от 2,5 до 85% (Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. 2009; Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., 2010; Fatemi H.M. et al., 2009). Анализ источников литературы и независимых баз данных указывает, что вектор репродуктивных неудач неоспоримо сходится на эндометрии (Шуршалина А.В., 2011; Johnston-Macananny E.B. et al., 2009). Наиболее часто наблюдаемое в структуре причин бесплодного брака трубное бесплодие (ТБ) – 37%, невынашивание беременности (НБ) – 10–12%, исследователи объясняют высокой распространённостью прерывания беременностей, в том числе путём острого кюретажа, необоснованными, порой многократными выскабливаниями слизистой полости матки и неполноценной реабилитацией травмированного эндометрия (Шестакова И.Г., 2009; Дикке Г.Б., 2013; Хамошина М.Б. и соавт., 2013). В стране с «абортным менталитетом» особую актуальность приобретает реабилитация женщин, перенёсших хирургический аборт, и подготовка к каждой последующей беременности (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Савельева И.С., 2011; Серебренникова К.Г. и соавт., 2011; Шувалова М.П. и соавт., 2011).

Вместе с тем в существующей ныне концепции преодоления репродуктивных неудач у женщин с ТБ и НБ не доминирует необходимость восстановления морфофункционального состояния эндометрия. В настоящее время нерешённой контраверсионной проблемой репродуктологии остается ХЭ. Существует необходимость определения его вклада в патогенез репродуктивных неудач, в том числе при ТБ и НБ. При отсутствии единой системы оказания помощи пациенткам с репродуктивными неудачами в анамнезе на фоне низкой обращаемости женщин для предгравидарного оздоровления, отсутствия чётких диагностических и лечебных алгоритмов для сети лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, представляется возможным выдвинуть научную гипотезу, что восстановление иммунной резистентности эндометрия, качества стероидной рецепции и ангиогенеза может повысить эффективность преодоления и улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами.

Степень научной разработанности темы. Решением проблемы предгравидарной подготовки и реабилитации женщин с репродуктивными неудачами занимались многие исследователи, и все они указывают на необходимость восстановления морфофункционального состояния эндометрия. Доказано, что вмешательства в полость матки могут провоцировать деструктивное воздействие иммунокомпетентных клеток на ткани эндометрия и развитие хронического аутоиммунного процесса (Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., 2009; Серова О.Ф. и соавт., 2010; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2010). Существует понятие рецептивности эндометрия, которую определяют как комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с чёткими временными и

пространственными константами, характеризующими способность эндометрия к имплантации и вынашиванию беременности (Радзинский В.Е., 2011; Шуршалина А.В., Демура Т.А., 2011; Трунов А.Н. и соавт., 2012; Gargett С.Е., Healy D.L., 2011). Однако всё ещё отсутствует единый взгляд на патогенез ХЭ, механизмы формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии, возможность их прогнозирования, что препятствует стандартизации терапии и усугубляет тем самым репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне.

Анализ литературы последних лет указывает на отсутствие акцентов на необходимость комплексной реабилитации пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, а это, в свою очередь, создаёт предпосылки к формированию ХЭ (Здановский В.М., Буравченко Н.В., 2010; Рогожина И.Е. и соавт., 2011; Волкова Е.Ю. и соавт., 2012; Токова З.З. и соавт., 2013; Силантьева Е.С., Спиридонова Е.И., Кутакова Ю.Ю., 2013).

В современном ракурсе ХЭ нельзя рассматривать как классический гнойно-воспалительный процесс, поэтому у подавляющего большинства пациенток терапия антибиотиками патогенетически не обоснована (Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В., 2011; Гульмухаммедова Д.Ч. и соавт., 2011; Радзинский В.Е., 2013; Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В., 2013; Cenksou P. et al., 2013), вместе с тем всё ещё отсутствуют чётко сформулированные показания для персонализированного назначения антибактериальных препаратов при выявлении различных инфекционных агентов при рутинном обследовании.

Хроническое воспаление в эндометрии сопряжено со структурными и функциональными изменениями ткани. Морфологическая перестройка покровного эпителия, желёз и стромы эндометрия может протекать по-разному, в связи с чем морфологи выделяют полную и неполную его формы. Клиницистами сделаны попытки выделения различных макротипов ХЭ с учётом применяемых диагностических методов (Казачков Е.Л. и соавт., 2010; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2010).

Объединяющим фактором при любом варианте ХЭ служат микроциркуляторные и склеротические изменения в зоне повреждения, которые вызывают ишемию ткани и активируют ангиогенез (Тапильская Н.И., 2014; Okada H. et al., 2010; Gellersen B. et al., 2010; Blois S.M., Klapp B.F., Barrientos G., 2011; Vacca P. et al., 2011). Продукция ангиогенных факторов в эндометрии находится в прямой зависимости от уровня экспрессии стероидных рецепторов и биологических эффектов стероидных гормонов. Данный механизм обеспечивает нормальное формирование сосудистой сети эндометрия и миометрия как вне

беременности, так и во время периода гестации, а также лежит в основе ангиогенных нарушений в условиях системного воспалительного ответа (Яманова М.В., Салмина А.Б., 2009; Dasa A. et al., 2009; Munro S.K. et al., 2010; Catalano R.D. et al., 2011; Silva L.A. et al., 2011).

Отсутствие научно обоснованной системы ведения женщин с репродуктивными неудачами на этапе прекоцепции и в период гестации определяет неблагоприятный прогноз исходов беременности на фоне предсуществующего ХЭ. Разнонаправленные иммунологические события, развивающиеся при различных вариантах ХЭ, создают предпосылки для назначения терапии, препятствующей отторжению эмбриона как генетически чужеродного, однако терапия, направленная на устранение иммунной дисфункции эндометрия на этапе прекоцепции, требует дифференцированного подхода (Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Полина М.Л., 2011; Шуршалина А.В., 2011). Разработанные критерии определения объективной готовности к беременности всё ещё не увеличивают результативность и не снижают стоимость ведения пациентов в условно фертильных циклах и в программах ВРТ. Рутинные оздоровительные мероприятия после наступления беременности существенно не влияют на перинатальный исход, и не подлежит сомнению, что они должны быть патогенетически обоснованы и начаты в период прекоцепции, что соответствует современным постулатам стратегии перинатального риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2009).

Всё вышеизложенное определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе на основе разработки и внедрения эффективной системы предгравидарных лечебно-оздоровительных мероприятий.

Задачи исследования:

1. Дать оценку состояния репродуктивного здоровья женщин Красноярского края и определить структуру репродуктивных неудач в современных социально-демографических условиях.

2. Выявить факторы риска репродуктивных неудач и развития морфофункциональных нарушений эндометрия у женщин изучаемой когорты.

3. Определить диагностическую значимость клиничко-анамнестических и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза в сочетании с цветным доплеровским картированием, гистероскопия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование) для оценки состояния эндометрия с учётом планируемой беременности.

4. Расширить представления о патогенезе хронического эндометрита у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе, определять критерии объективной готовности к беременности.

5. Разработать и внедрить систему дифференцированных лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий по предгравидарной подготовке и ведению периода гестации женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе при индуцированной и спонтанной беременности.

6. Оценить эффективность предложенной системы оздоровления женщин с репродуктивными неудачами при последующей реализации репродуктивной функции.

Научная новизна. Разработана научная идея, обогащающая концепцию преодоления трубного бесплодия (ТБ) и терапии невынашивания беременности (НБ), получены приоритетные данные, расширяющие существующие представления о патогенезе репродуктивных неудач.

Определён вклад ХЭ в формирования репродуктивного нездоровья при ТБ и НБ. Выявлены новые закономерности, лежащие в основе морфофункциональных нарушений эндометрия при репродуктивных неудачах: выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации эндометрия как основного проявления хронического эндометрита определяет дисбаланс уровней экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) и степень фибротической трансформации стромы эндометрия, что ограничивает возможности наступления беременности.

Получены новые сведения об ультраструктурных изменениях эндометрия, механизме каскадных изменений рецептивности в условиях системного воспалительного ответа, представляющих патогенетическую модель хронического эндометрита. Впервые показано, что ангиогенез и ремоделирование сосудов эндометрия определяется изменением соотношения уровня экспрессии кластера дифференцировки эндотелия сосудов (CD31), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), рецепторов 1 и 2 к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGFR1, VEGFR2). Установленная закономерность является фактором риска гестационных осложнений и должна быть учтена при разработке программы оздоровительных мероприятий в предгравидарном периоде и во время гестации.

Впервые разработаны модели прогнозирования различных макротипов ХЭ. Разработаны и внедрены критерии объективной готовности женщин с ХЭ к различным методам оплодотворения в предгравидарном периоде.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Разработана, научно обоснована и внедрена в практику здравоохранения система предгравидарной подготовки женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе. Доказана перспективность использования предложенной системы прогнозирования и поэтапного, дифференцированного оздоровления женщин с ТБ и НБ в зависимости от морфофункциональных изменений эндометрия.

Показано, что патогенетической основой репродуктивных неудач выступает ХЭ, гиподиагностика которого ограничивает успешность лечения ТБ методами ВРТ и способствует росту привычного невынашивания беременности. Определены значимые факторы риска морфофункциональных изменений эндометрия у женщин с ТБ и НБ.

Применительно к проблематике диссертации результативно показана целесообразность введения в практику обследования женщин с репродуктивными неудачами комплексной оценки эндометрия (морфологическое; иммуногистохимическое исследование (ИГХ); микробиологическое) и вагинального секрета (рН-метрия; характеристика биотопа) для выбора рациональных оздоровительных мероприятий.

Продемонстрирована эффективность дифференцированного выбора мер по оздоровлению женщин с репродуктивными неудачами, обоснованность назначения гормональной терапии, иммуномодулирующих препаратов, физиотерапевтических мероприятий. Показана высокая эффективность предложенных методов оздоровления, способствующих реализации фертильного потенциала. Эффективность лечения ТБ методами ВРТ составляет 46,0% в расчёте на число переносов эмбрионов, ведения естественных фертильных циклов у женщин с НБ – 97,0%. У пациенток с индуцированной беременностью (ИБ) показатель рождения живых детей, выписанных из родильного дома после лечения (take home baby), из расчёта на перенос эмбрионов составил 43,0%, при НБ 94,0%.

Разработаны и внедрены методические рекомендации по использованию в клинической практике мероприятий на основе системного подхода, направленных на сохранение и укрепление репродуктивного потенциала женщин, проживающих в г. Красноярске и Красноярском крае с ТБ, которые внесены в Приказ № 432-орг от 27.08.2013 МЗ Красноярского края «Об организации оказания медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий (далее – ВРТ) методом ЭКО».

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в период 2009–2013 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (зав. кафедрой – д. м. н., проф. Егорова А.Т.) в рамках проекта «Изучение особенностей эндотелиальной дисфункции в программах вспомогательных репродуктивных

технологий», поддержанного в результате реализации государственного задания на выполнение фундаментальных научных исследований. Часть исследований выполнена в ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца» (директор – Сыромятникова С.А.). В работе с пациентками соблюдали этические принципы, определённые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000).

В исследование методом сплошной выборки были включены 385 женщин, планирующих беременность, из них 155 пациенток с бесплодием, 140 с невынашиванием в анамнезе и 90 не имевших нарушений репродуктивного здоровья. У всех пациенток было получено информированное добровольное согласие на проведение обследования и предложенных лечебно-оздоровительных мероприятий. Для определения причин ТБ и потерь беременности использовали клинико-статистический анализ, диагностику инфекционно-воспалительных, генетических, анатомических, гормональных, а также иммунологических и тромбофилических нарушений. Критерием включения в исследование женщины с ТБ и НБ явилась необходимость оценки морфофункционального состояния эндометрия для выявления ХЭ, определённого ранее как изменения железистого и стромального компонентов, не соответствующие дню менструального цикла (д.м.ц); инфильтраты, состоящие из вариабельного числа лимфоцитов и плазматических клеток, расположенные вблизи кровеносных сосудов; лимфоидные фолликулы в функциональном слое эндометрия, плазматические клетки в составе лимфоидных фолликулов; утолщение стенки сосудов за счёт склероза и гиперплазии гладкомышечных клеток; очаговый склероз стромы эндометрия (Илизарова Н.А. и соавт., 2009; Лаура Н.Б. и соавт., 2009; Серова О.Ф. и соавт., 2010; Эллиниди А.Н. и соавт., 2011; Слюсарева О.А., Руднева О.Д., 2013; Ташильская Н. И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В., 2014).

Для определения прогностических переменных, позволяющих классифицировать пациенток исследуемых групп (с ТБ, НБ, группа контроля), использовали метод дискриминантного анализа, то есть пошаговый отбор информативных признаков на обучающей выборке с получением решающих правил в виде линейных классификационных функций и канонических дискриминантных функций.

Критериями исключения из групп исследования были: тяжёлые экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказанием для наступления и пролонгирования беременности, генетические и приобретённые значимые тромбофилии, аномалии развития матки, ановуляция, миома матки и эндометриоз. Из 155 пациенток с бесплодием из исследования исключены 55, таким образом, частота выявления ХЭ в данной группе

составила 64,5%. Из 140 пациенток с НБ из исследования исключены 40, частота выявления ХЭ в данной группе составила 71,4%. В группе контроля из 90 пациенток из исследования исключены 7, у 2 (2,2%) выявлены аномалии развития матки, у 5 (5,6%) отмечены эхографические признаки ХЭ.

После исключения ряда женщин из исследования для решения поставленных задач когорта пациенток была разделена на три группы. В 1-ю группу были включены 100 женщин с ТБ и ХЭ, у которых беременность наступила после проведения ВРТ (ЭКО и ПЭ) в 46 (46,0%) наблюдениях. Во 2-ю группу были отнесены 100 женщин с потерями беременности в анамнезе и ХЭ, у которых беременность наступила естественным путём в 97 (97,0%) наблюдениях. Группу контроля составили 83 женщины, не имевшие хронических соматических заболеваний и нарушений репродуктивного здоровья, беременность у которых наступила естественным путём в 80 (96,4%) наблюдениях, три пациентки отложили планирование беременности.

Критериями включения в 1-ю группу (женщины с ТБ и ХЭ) служили: возраст от 19 до 42 лет; наличие формы ТБ, требующей применения ВРТ; правильное анатомическое строение матки; овуляторный менструальный цикл; клинико-лабораторные признаки ХЭ; повышенный уровень экспрессии CD4, CD20, CD138, CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR2 в эндометрии пролиферативной фазы; изменённые соотношения уровня экспрессии ER и PR эндометрия в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла.

Критериями включения во 2-ю группу (женщины с НБ и ХЭ) явились: возраст от 19 до 42 лет; наличие потерь беременности в анамнезе; правильное анатомическое строение матки; овуляторный менструальный цикл; клинико-лабораторные признаки ХЭ; повышенный уровень экспрессии CD4, CD20, CD138, CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR2 в эндометрии пролиферативной фазы; изменённые соотношения уровня экспрессии ER и PR эндометрия в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла.

Критериями включения в группу контроля считали: возраст от 19 до 42 лет; отсутствие нарушений репродуктивного и соматического здоровья; правильное анатомическое строение матки; наличие овуляторных менструальных циклов; отсутствие клинико-лабораторных признаков ХЭ; нормальный уровень экспрессии CD4, CD20, CD138, CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR2 в эндометрии пролиферативной фазы; нормальные соотношения уровня экспрессии ER и PR эндометрия в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла.

В ходе обследования была разработана специальная программа I этапа исследования, позволяющая провести стратификацию форм ХЭ и дифференцированно применить предгавитарные оздоровительные мероприятия. На II этапе исследования были изучены

особенности течения периода гестации и проведена оценка эффективности оздоровительных мероприятий в период беременности и родов, перинатальные исходы.

Клинико-статистический анализ и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с доплерометрией на этапе диагностики ХЭ выполнены во всей выборке женщин (n=385). В 1-й группе женщин с ТБ (n=100), во 2-й группе с НБ в анамнезе (n=100), в группе контроля (n=83) в соответствии с поставленными целями и задачами выполнена программа исследований на 1 этапе (Таблица 1).

Таблица 1 – Методы обследования, предусмотренные программой исследования на первом этапе

| Методы обследования | Количество пациенток | |
|---|----------------------|-------|
| | абс. | % |
| УЗИ органов малого таза с доплерометрией в фертильных циклах 12-15 и 22-24 д.м.ц. | 283 | 100,0 |
| pH-метрия вагинального отделяемого | 283 | 100,0 |
| Бактериоскопическое исследование отделяемого влагалища | 283 | 100,0 |
| Бактериологическое исследование аспирата из полости матки | 240 | 84,8 |
| ДНК – диагностика возбудителей заболеваний генитального тракта, эндометрия | 283 | 100,0 |
| Гистероскопическое исследование на 7-11 д.м.ц. | 103 | 36,4 |
| Морфологическое исследование биоптатов эндометрия на этапе диагностики ХЭ на 7-11 д.м.ц. | 240 | 84,8 |
| Морфологическое исследование биоптатов эндометрия после оздоровительных мероприятий на 7-11 д.м.ц. | 200 | 70,7 |
| Иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением уровня экспрессии ER и PR на 7-11 д.м.ц. | 90 | 31,8 |
| Иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением уровня экспрессии ER и PR на 20-24 д.м.ц. | 90 | 31,8 |
| Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии CD4, CD20, CD138 эндометрия на 7-11 д.м.ц. на этапе диагностики ХЭ | 90 | 31,8 |
| Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии CD4, CD20, CD138 эндометрия на 7-11 д.м.ц. после оздоровительных мероприятий | 60 | 21,2 |
| Иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR2 эндометрия на 7-11 д.м.ц. на этапе диагностики ХЭ | 90 | 31,8 |

Для сравнения ряда показателей (УЗИ параметров, морфологических и иммуногистохимических (ИГХ)) аналогичные исследования выполнены у женщин группы контроля с наличием в анамнезе медикаментозного аборта, своевременных родов и меноррагий, с морфологически доказанной картиной отсутствия ХЭ (n=40).

В 1-й и 2-й группах после обследования и подтверждения диагноза ХЭ проведены оздоровительные мероприятия, которые включали: удаление патологических образований эндометрия из полости матки при гистероскопии (n=103); антибактериальную терапию при выявлении значимого инфекта (n=50); гормональную коррекцию при тонком эндометрии и физиотерапию при фибротических изменениях эндометрия (n=200). Контроль эффективности лечения через месяц после завершения I этапа оздоровительной терапии предусматривал микробиологическое исследование в когорте женщин, у которых были выделены инфекционные агенты. Через три месяца после завершения оздоровительных мероприятий выполнены повторные исследования: эходоплерометрическое; морфологическое и ИГХ – исследование субпопуляций лимфоцитов эндометрия. Пациенткам 1-й группы проведена программа ЭКО и ПЭ, пациенткам 2-й группы и группы контроля – УЗ-мониторинг трансформации эндометрия и овуляции в естественных фертильных циклах.

На II этапе мероприятия по организации оказания медицинской помощи женщинам в период беременности осуществляли в соответствии с утверждённым приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

В период беременности проведено обследование, предусмотренное программой исследования на II этапе (Таблица 2).

Таблица 2 – Методы обследования, предусмотренные программой исследования на втором этапе

| | Количество обследованных | | | | | | Всего | |
|--|--------------------------|-------|------------|------|------------|------|-------|-------|
| | 12-13 нед. | | 18-21 нед. | | 30-34 нед. | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| УЗИ-скрининг | 223 | 100,0 | 221 | 99,1 | 216 | 96,8 | 223 | 100,0 |
| Доплерометрия | - | - | 221 | 99,1 | 216 | 96,8 | 223 | 100,0 |
| УЗ-цервикометрия | - | - | 221 | 99,1 | - | - | 223 | 100,0 |
| Биохимический скрининг | 223 | 100,0 | - | - | - | - | 223 | 100,0 |
| Исследование параметров гемостаза | 223 | 100,0 | 221 | 99,1 | 216 | 96,8 | 223 | 100,0 |
| Клинико-антропологическое обследование новорождённых | - | - | - | - | - | - | 234 | 100,0 |
| Статистическая обработка полученных результатов | - | - | - | - | - | - | 283 | 100,0 |

Полученные результаты объективного осмотра, специального гинекологического и акушерского исследования, клинико-лабораторных методов исследования, а также данные выкопировки из первичной медицинской документации заносили в унифицированную индивидуальную карту обследованной женщины. Клинико-статистический анализ состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной автором статистической карты, которая включала: паспортные данные, указания на профессиональные вредности; информацию о менархе, характере менструаций; начале половой жизни, количестве половых партнёров, семейном положении; используемых методах контрацепции; репродуктивном анамнезе: паритете; сведения о каждой из предшествовавших беременностей – исход для матери и плода (число беременностей и родов, осложнения беременности и родов, способ опорожнения полости матки при самопроизвольном или искусственном аборте, количество внематочных беременностей и объём хирургического вмешательства).

Выявляли перенесённые гинекологические и экстрагенитальные заболевания, хирургические вмешательства на органах малого таза и брюшной полости. При наличии экстрагенитальных заболеваний заключение о возможности проведения ВРТ и вынашивания беременности давали профильные специалисты.

УЗИ органов малого таза в сочетании с цветным доплеровским картированием (УЗДК) проводили пациенткам всех исследуемых групп на I этапе. Исследование проводили с применением абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и мультисекторного трансвагинального датчика мощностью от 5 до 7,5 МГц на аппарате «Profocus-2202» (Дания) на 5-7, 12-15, 22-24 д.м.ц. Доплеровский метод исследования включал определение характера кровотока (артериальный или венозный). К признакам ХЭ относили выявленные в первую фазу менструального цикла: расширение полости матки; неоднородность структуры эндометрия; асимметрию передней и задней его стенок; гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия; деформацию срединной части М-эха. Во вторую фазу менструального цикла: «тонкий эндометрий» (менее 7 мм); несоответствие структуры эндометрия фазе менструального цикла (гомогенная структура, «незрелость»); неоднородную эхоструктуру эндометрия; асимметрию передней и задней его стенок; гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия (Демидов В.Н., 1990; Петров, Ю.А., 2011; Волкова Е.Ю. и соавт., 2012; Буланов М.Н., 2014; Ardaens Y. et al., 2002).

Микробиологические методы исследования включали: оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопии мазка, окрашенного по Граму; pH-метрию; культуральное исследование вагинального отделяемого; изучение микрофлоры цервикального канала и биопта эндометрия в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных

условиях культивирования; выявление генома возможных возбудителей ХЭ с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР Real-Time) (Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2011; Айламазян Э.К. и соавт., 2013; Костин И.Н., Куванкина Л.Ю., Симоновская Х.Ю., 2013; Радзинский В.Е., 2014).

Определение уровня гормонов в сыворотке крови – антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона – проводили радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с использованием стандартных наборов реактивов (Immunotech, Чехия), согласно приложенным к ним инструкциям на 5-7 и 20-22 д.м.ц. (Сухих Г.Т., Шуралина 2010; Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2011).

Гистероскопическое исследование выполняли с целью уточнения состояния полости матки и диагностики ХЭ на 7-11 д.м.ц., по стандартной методике с помощью жёсткого гистероскопа «ЭЛЕПС» H402718AB «Научно-производственной фирмы ЭЛЕПС», Россия, Казань, с диаметром тубуса 4,0 мм и фиброскопом STORZ фирмы «Karlstorz» (Германия), модель типа 111xx. Процедуру сочетали с аспирационной биопсией эндометрия и последующим морфологическим исследованием (Буравченко Н.Б., Здановский В.М., 2009; Губченко М.А., Литвинова О.А., Колесников Ю.Н., 2010; Луговая А., 2010).

Для морфологического исследования эндометрия материал фиксировали в течение одних суток в 10%-ном нейтральном формалине, проводили через спирты и заливали в парафин для приготовления серийных срезов. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином – эозином; для определения соединительной ткани – по Ван-Гизону. Исследование выполняли на световом микроскопе при самом малом и самом большом увеличении (25 и 40). Диагноз ХЭ ставили на основании общепринятых критериев (Кондриков Н.И., 2008; Казачков Е.Л. и соавт., 2010; Серова О.Ф. и соавт., 2010; Слюсарева О.А., Руднева О.Д., 2013; Тапильская Н.И., 2014).

Иммуногистохимическое исследование эндометрия производили согласно прилагаемому протоколу с применением двухшаговой полимерной системы визуализации «EnVision+DualLinkSystem-HRP» DakoCytomation (Дания). Спектр использованных в исследовании первичных антител включал: CD4, CD20, CD 138, CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ER, PR (Эллиниди А.Н. и соавт., 2011).

Пренатальную диагностику проводили всем беременным в КГБУЗ «Краевой межрайонный родильный дом № 4» на аппаратах УЗИ: «LOGIK-200 PROSERIAS», «LOGIK- 500 PROSERIAS», «LOGIK-700 PROSERIAS» (США). Программа включала в себя комплексное обследование беременных: скрининговое УЗИ плода в 12-13, 18-21, 30-

34 недель. При ИБ проводили дополнительные УЗИ в 5-6 и 8-10 недель для установления факта маточной, многоплодной и неразвивающейся беременности и выявления феномена саморедукции эмбриона при многоплодии. Биохимическое исследование подразумевало определение сывороточных маркеров хромосомных аномалий (ХА) PAPP-A и β -ХГЧ в день проведения экспертного УЗИ в 12-13 недель беременности (биохимический скрининг первого триместра). Беременным, вошедшим в группу риска по ХА (индивидуальный риск 1:100 и выше по результатам биохимического скрининга) и ВПР (выявленные при УЗ-скрининге), в период с 12 до 13 недель осуществляли медико-генетическое консультирование в течение 3 дней для проведения уточняющей (в т.ч. инвазивной) диагностики и определения тактики ведения беременности (Айламазян Э.К. и соавт., 2013; Радзинский В.Е., 2014).

Допплерометрию проводили всем беременным женщинам из группы риска по развитию плацентарной недостаточности (ПН) в 18-21, 26-28, 30-34 недели беременности для выявления отклонений в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке. Кардиотокографию (КТГ) проводили дважды в сроке 32 и 36 недель беременности, дополнительно – по показаниям. Исследование проводили с использованием кардиомонитора «OXFORD TEAM CARE» (США) (Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., 2011; Айламазян Э.К. и соавт., 2013).

После комплексной оценки эндометрия с учётом выраженности лимфоплазмочитарной инфильтрации, фибротических изменений эндометрия и уровня экспрессии ER и PR использовали разработанную систему мер по предгравидарному оздоровлению. Объём лечебно-диагностических мероприятий включал:

- удаление патологических образований эндометрия из полости матки при гистероскопии под оптическим контролем;
- антибактериальную терапию (строго по показаниям) при выявлении причинно значимой флоры в количественном выражении и с учётом чувствительности выделенных микроорганизмов;
- циклооксигеназа 2-го типа (ЦОГ-2) селективные нестероидные противовоспалительные препараты (целкоксиб для перорального приёма в дозе 200 мг в сутки, 5–10 дней);
- коррекцию метаболических и иммунологических нарушений полимерным иммуномодулятором, действующим на фагоцитарное и гуморальное звено иммунитета с антиоксидантной активностью (свечи азоксимера бромид 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней);

- реабилитационную терапию антисептиками с учётом обсеменённости генитального тракта патогенными инфектами;

- с целью восстановления и поддержания нормоценоза влагалища – зубютики (*L. casei ghamnosus Doderleini* в составе препаратов для перорального применения по 1 капсуле 1 раз в сутки 7-14 дней или для вагинального использования по 1 таблетке во влагалище 7 дней).

Для устранения фиброзирования стромы эндометрия и восстановления гемодинамики при всех макротипах ХЭ использовали лечебное действие низкочастотных, низкоинтенсивных магнитных полей. Лечение импульсными магнитными полями проводили с 5 по 15 день м.ц., ежедневно, аппаратом «ПОЛИМАГ-01» (Россия) на область пояснично-крестцового отдела позвоночника и малого таза. Полярность излучателей «N», вид МП «непрерывный» пульсирующий, частота 10-16 Гц, интенсивность магнитной индукции 4-6 мТл., продолжительность воздействия 20 минут (ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца», зав. физиотерапевтическим отделением Романюк В.И.).

Для восстановления рецептивности и адекватной трансформации эндометрия использовали индивидуализированную гормональную терапию в циклическом режиме с учётом выявленных макротипов ХЭ: при гиперпластическом макротипе ХЭ – дидрогестерон по 20 мг в сутки с 15 по 26 д.м.ц.; при гипопластическом макротипе ХЭ – 17 β -эстрадиол (1; 2; 4 мг в сутки трансдермально или перорально) и дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки с 14 до 25–26-го д.м.ц.; при ХЭ без гипер- и гипоплазии – 17 β -эстрадиол (1; 2 мг в сутки трансдермально или перорально) и дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки с 14 по 25–26-й д.м.ц.

Положения, выносимые на защиту:

1. В современных социально-демографических условиях состояние здоровья женщин репродуктивного возраста характеризуется высокой частотой аборт (34,97 на 1000 женского населения), предпочтением использования внутриматочной контрацепции, значительной распространённостью гинекологических заболеваний, создающих предпосылки к выполнению внутриматочных вмешательств и инфицированию органов малого таза, что предопределяет риск развития морфофункциональных нарушений эндометрия. При отсутствии успешных лечебно-оздоровительных мер это создаёт угрозу развития морфофункциональных нарушений эндометрия травматического (χ^2 60,428, $p < 0,001$, χ^2 58,337, $p < 0,001$) и инфекционного генеза (χ^2 47,568, $p < 0,001$), формирующих патогенетическую основу репродуктивных неудач в дальнейшем.

2. Эффективность лечебно-диагностических мероприятий на этапе предгравидарной подготовки предопределяется использованием комплекса высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов (ультразвуковое исследование органов малого таза в сочетании с цветным доплеровским картированием, гистероскопия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование, микробиологическое исследование вагинального секрета и биоптата эндометрия), позволяющих определить характер морфологических нарушений эпителия желёз, стромы и сосудов эндометрия, а также его рецептивность.

3. В основе патогенеза морфофункциональных нарушений эндометрия и ухудшения его рецептивности лежит механизм каскадных изменений в условиях системного воспалительного ответа, триггером которых служит нарастание лимфоплазмочитарной инфильтрации эндометрия, способствующей снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и ранней гиперэкспрессии рецепторов к прогестеронам и прогрессированию фиброза стромы с последующим вовлечением в процесс сосудистого компонента. Всё это определяет дифференцированный подход к выбору системы мер оздоровления в предгравидарный период и критерии объективной готовности к беременности.

4. Внедрение предложенной научно обоснованной системы лечебно-оздоровительных мер на этапе прекоцепции и в период гестации у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе способствует наступлению беременности при проведении программ ВРТ у 46,0%, при планировании естественного фертильного цикла у женщин с невынашиванием в анамнезе – у 97,0%, донашиванию беременности у 84,4% ($p > 0,05$) женщин с индуцированной беременностью и у 91,7% ($p > 0,05$) с невынашиванием беременности в анамнезе, а также снижению показателя перинатальной смертности в 2 и 3 раза соответственно в сравнении с популяционными показателями ($p > 0,05$).

Степень достоверности, апробация работы, внедрение результатов исследования в практику. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ (Statistica 6.1; SPSS 12.0). Статистическая обработка исследуемого материала включала дескриптивную статистику, анализ связей и различий. Для оценки значимости различий количественных признаков применяли критерии t-Стьюдента и F-Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$. В случае анализа числа групп более двух применяли поправку Бонферрони для множественного сравнения. Критерий U Манна-Уитни применяли для ненормально распределенных величин. Анализ сопряжённости изучаемых признаков проводили с помощью критерия Пирсона с поправкой Йетса на численность. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез

принимали $p < 0,05$. Для оценки связей между признаками определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Медик В.А., Токмачев М.С.). Проводился расчёт показателей относительного риска (ОР) по Mantel-Haensel по методу «случай-контроль». Для оценки диагностических методов (эхография, гистероскопия, морфологического исследования) вычисляли следующие характеристики: чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного результата, предсказательная ценность отрицательного результата, диагностическая точность (Петри А., Сэбин К. 2009).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I Международной научно-практической конференции «Иммунология репродукции» (Новосибирск, 2010); II, III, IV Международных научно-практических конференциях «От эмбриона к человеку» (Новосибирск, 2011; 2012; 2013); I и II Международных российско-германской конференциях (Красноярск, 2011; 2012); Всероссийском конгрессе «Человек и лекарства» (Красноярск, 2014, 2016); VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России, версии и контрверсии» (Сочи, 2014, 2016); Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием «Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы» (Иркутск, 2014); ежегодных межрегиональных научно-практических конференциях акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2010; 2012; 2013; 2015; 2016).

Апробация результатов исследования состоялась на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России «Педиатрия, акушерство и гинекология, детская хирургия, медицинская генетика» (Красноярск, 2015), на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 при РУДН (Москва, 2016).

Результаты исследования и разработанные на их основе методические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии ИПО, перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова, клинической иммунологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Предложенная система диагностики и дифференцированного выбора оздоровительных мероприятий у женщин с репродуктивными неудачами явилась основанием для создания моделей медицинских услуг, медико-экономических стандартов при лечении бесплодия и

невынашивания, которые внедрены в практическую работу учреждений Красноярского края и Республики Хакасия: КГБУЗ «Краевая межрайонная клиническая больница № 4»; КГБУЗ «Краевой межрайонный родильный дом № 2»; КГБУЗ «Краевой межрайонный родильный дом № 5»; КГБУЗ «Краевой межрайонный родильный дом № 1»; КГБУЗ «Краевой межрайонный родильный дом № 4»; КГБУЗ «Краевая межрайонная клиническая больница № 20, им. И.С. Берзона»; ООО «Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца».

Все научные положения, представленные в работе, автором получены лично. Автором самостоятельно обследованы и прокурированы все пациентки, вошедшие в исследование. По материалам диссертации опубликовано 38 печатных работ, из них 18 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, изданы 3 методические рекомендации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Проведённый анализ показал, что за исследуемый период 2009–2013 гг. демографическая ситуация в Красноярском крае отражает тенденции, характерные для всей территории РФ (Тулупова М.С. и соавт., 2012). Численность женского населения фертильного возраста в Красноярском крае уменьшилась на 8,3% с 807107 человек (52,3%) в 2009 г. до 740279 человек (48,7%) в 2013 г.. Показатель абортон на 1000 женщин фертильного возраста снизился на 9,7% (38,7 – 2009, 35,0 – 2013, 29,3 – РФ 2013 г., $p < 0,05$). На территории сохраняется «абортный менталитет», отмечается высокая частота внутриматочных вмешательств, низкая частота использования альтернативных и безопасных методов прерывания беременности. Как и во всей стране, отсутствует система оздоровительных мероприятий после репродуктивных неудач (Шувалова М.П. и соавт., 2012; Радзинский В.Е., 2014). Неутешительны цифры числа самопроизвольных абортов, которые выросли на 63,7% (3669 – 2009 г., 6009 – 2013 г.). Отсутствует тенденция к снижению частоты ПР – доля в исходах беременности ПР увеличилась на 0,7% и составила в 2013 году 5,2% (РФ, 2013 г. – 4,4%, $p < 0,05$). Показатель перинатальной смертности в 2012 г. составил 10,6‰, в 2013 г. – 9,5‰ (РФ, 2013 г. – 9,64‰, $p > 0,05$). Снижение данного показателя произошло за счёт уменьшения показателя ранней неонатальной смертности на 11,8% (2012 г. – 3,4; 2013 г. – 3,0 на 1000 родившихся живыми). В то же время в структуре перинатальной смертности показатель мертворождаемости возрос на 32,6% и составил 6,5 на 1000 родившихся живыми и мёртвыми (РФ, 2013 г. – 6,41, $p > 0,05$). За изучаемый период уменьшилось число осложнений в родах:

кровотечения в связи с предлежанием плаценты – на 26,9%, показатель составил 1,9% (РФ, 2013 г. – 2,16%, $p < 0,05$); кровотечения в послеродовом и послеродовом периоде – на 26,1%, показатель 8,8% (РФ, 2013 г. – 10,6%). Кровотечения в связи с отслойкой плаценты выросли на 17,5%, частота встречаемости составила 8,7% (РФ, 2013 г. – 8,6%, $p > 0,05$).

Наряду с этим гинекологическая заболеваемость на 100000 женского населения увеличилась: эндометриозом возросла на 20,8% (410,8 в 2009 г., до 496,3 в 2013 г., РФ, 2012 г. – 435,6, $p < 0,05$), расстройствами менструации – на 32,3% (1706,7 в 2009 г., 2257,8 в 2013 г., РФ 2012 г. – 2450,7, $p < 0,05$); бесплодием – на 67,8% (549,2 в 2009 г., 921,6 в 2013 г., РФ, 2013 г. – рост показателя на 12,6%, $p < 0,05$); ВЗОМТ уменьшились на 1,2 % (РФ, 2013 г. – снижение на 3,3%, $p < 0,05$). Учитывая значительный рост женского бесплодия, одним из резервов сохранения уровня рождаемости в регионе является увеличение объёмов медицинской помощи по лечению бесплодия с использованием ВРТ.

Анализ учтённой контрацептивной «истории» жительниц Красноярского края показал, что только 30,1% женщин фертильного возраста использовали какие-либо методы контрацепции. Наиболее распространена на территории внутриматочная контрацепция, что может способствовать росту ВЗОМТ, в том числе ХЭ. Гормональную контрацепцию использовали только 17,7% женщин фертильного возраста, что созвучно с данными ряда исследований, проведённых в других регионах (Рудакова Е.Б., Лобода О.А., 2012; Хамошина М.Б. и соавт., 2013).

В результате анализа факторов риска репродуктивных неудач и морфофункциональных нарушений эндометрия на предгравидарном этапе (I этап исследования) установлено, что риск развития репродуктивных неудач определяется:

1. Отсутствием чёткой системы планирования беременности и низким охватом женщин современными методами контрацепции, что способствует высокой частоте встречаемости доброкачественных новообразований яичников и эктопической беременности, наблюдаемых у пациенток 1-й и 2-й групп исследования. Выявленная частота функциональных кист и истинных опухолей яичников не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах, однако несколько преобладала у пациенток с ТБ – 11,0%, это в 1,5 раза больше, чем во 2-й группе при НБ – 7,0% и в 3 раза чаще в сравнении с группой контроля – 3,6% ($p_{1,3} < 0,05$). Частота внематочной беременности превалировала в 1-й группе с ТБ: однократно она наблюдалась у 28,4%, двукратно – у 14,8%, трёхкратно – 2,7% ($p_{1,2} < 0,001$). Во 2-й группе с НБ внематочная беременность в анамнезе в 6 раз реже (5,0%, $p_{1,2} < 0,05$), не приводя к утрате репродуктивной функции.

2. Высокая частота ВЗОМТ отмечена у пациенток с ТБ – 47,0%, что в 2 раза превышало этот показатель у женщин с НБ – 21,0%, $p_{1,2} < 0,001$. Тубооварпальные гнойные образования встречались только у пациенток с ТБ – 4,0%, тогда как воспалительные заболевания эндометрия в два раза чаще регистрировались с НБ – 65,0% против 38,0% в группе с ТБ, $p_{1,2} < 0,01$. Частота развития острого эндометрита среди пациенток 1-й и 2-й групп составила 5,0 и 6,0% соответственно ($p_{1,2} > 0,05$) и была обусловлена послеабортной реализацией инфекционного процесса.

3. Частота инфекций, передаваемых половым путём (ИППП), дисбиозов и воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта, которая отличала анамнез всех пациенток с ТБ и НБ. Наибольшие показатели определены у пациенток 2-й группы: ИППП регистрировали у 67,0% женщин, у каждой десятой пациентки регистрировали бактериальный вагиноз (БВ) – 9,0% и вагинит – 10,0% ($p_{2,3} < 0,05$). В 1-й группе ИППП отмечены у 63,0%, $p_{1,2} > 0,05$, в 2 раза чаще регистрировали БВ – 18,0%, $p_{1,2} < 0,05$, отличий встречаемости вагинита не выявлено – 10,0% ($p_{1,2} > 0,05$). В группе контроля: ИППП – 10,0% ($p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$), БВ – 10,0% ($p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$), вагинит – 7,2% ($p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$).

4. Высокая частота искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей (СВ), неразвивающейся беременности в анамнезе как проявление репродуктивного «неблагополучия», сопряжённого с применением острого кюретажа при опорожнении матки, было выявлено у представительниц обеих групп. В группе с ТБ однократное искусственное прерывание беременности фигурировало у 27,0%, двукратное – у 13,5%, многочисленные – у 16,2%, ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). В группе с НБ показатели были в 2 раза меньше, соответственно 17,0%, 7,0% и 6,0%. В группе контроля лишь каждая десятая пациентка (9,6%) указывала на перенесённый неосложнённый медикаментозный аборт. Количество абортов в среднем на одну женщину оказалось наибольшим в группе с ТБ (0,6, $p < 0,05$), в 2 раза меньше – в группе с НБ (0,3, $p < 0,05$). Частота однократного эпизода СВ у пациенток с НБ оказалась большей – 50,0%, $p < 0,05$, многочисленные эпизоды потери плода на раннем сроке выявлены у каждой пятой (21,0%, $p_{1,2} < 0,001$). В группе женщин с ТБ СВ отмечен в шесть раз реже, однократное прерывание беременности составило 8,1% и двукратное 1,4% ($p_{1,3} < 0,01$). В группе контроля самопроизвольных выкидышей закономерно отмечено не было.

5. Высокая частота всех видов хирургических вмешательств на органах малого таза и брюшной полости, равно как и хирургических гинекологических вмешательств, наблюдалось больше у женщин с ТБ. В 1-й группе лапароскопии были ранее проведены у 60,0%, лапаротомии – у 62,0%, при этом у каждой пятой женщины (22,0%) операции выполнены повторно, среднее число операций в расчёте на 1 пациентку составило $1,2 \pm 0,06$.

Во 2-й группе частота лапароскопий и лапаротомий оказалась в 6 раз реже – 10,0% ($p_{1,2} < 0,001$) и 13,0% ($p_{1,2} < 0,001$) соответственно, среднее число операций в расчёте на 1 пациентку составило $0,2 \pm 0,01$. Аналогичные показатели у женщин группы контроля – 4,8% ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Операции на маточных трубах преобладали в 1-й группе с ТБ: односторонняя тубэктомия по поводу внематочной беременности была ранее проведена каждой пятой пациентке – (21,0 %, $p_{1,2} < 0,001$); двухсторонняя – 13,0% ($p_{1,2} < 0,001$); удаление маточных труб по поводу сактосальпинксов было проведено каждой пятой женщине (18,0 %, $p_{1,2} < 0,001$); одностороннее удаление придатков – 4,0 % ($p_{1,2} < 0,001$). В группе с НБ при внематочной беременности проведена туботомия у 4,0 % ($p_{1,2} < 0,001$). Аппендикулярные перитониты отмечены были в сравниваемых группах у 4,0 и 3,0% соответственно ($p_{1,2} > 0,05$).

Многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми факторами риска ХЭ в исследуемых группах являются острый послеабортный эндометрит $OR=1,439$ ($p=0,029$) и послеоперационный перитонит, который был обусловлен осложнениями аппендэктомии – $OR=1,430$ ($p=0,084$). Значимого влияния воспалительных заболеваний придатков матки на реализацию ХЭ нами не выявлено ($OR=45,132$, ДИ (6,151-331,167), $p=0,001$), однако установлено, что это значимый фактор риска развития ТБ (Элдер К., 2008; Сухих Г.Т., 2010; Devroey P. et al., 2009).

Анализ репродуктивных неудач как фактора риска ХЭ у женщин с ТБ и НБ позволил выявить значимый относительный риск: при ПР в анамнезе – $OR=1,44$, $p=0,039$, при повторных искусственных абортах – $OR=1,5$, $p < 0,001$, СВ – $OR=1,572$, $p=0,001$. Более высокий относительный риск развития ХЭ имел место при неразвивающейся беременности – $OR=1,597$, $p=0,001$, которая преобладала в группе с НБ. Это подтверждает современное представление многих исследователей, согласно которому неразвивающуюся беременность рассматривают как проявление уже существующего ХЭ и, как правило, усугубляющее течение воспалительного процесса (Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., 2009; Агаркова И.А., 2010; Тотчиев Г.Ф., Барабашева С.С., Бучнева Н.В., 2014).

Расстройства менструации многими авторами рассмотрены в контексте клинических проявлений ХЭ (Сухих Г.Т., Шурпалина А.В., 2010; Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В., 2013; Тапильская Н.И., 2014; Zhang X., Qi C., Lin J., 2010). Анализ особенностей менструального цикла у женщин исследуемых групп выявил, что наличие обильных менструаций характерно для 32,0% женщин с ТБ и для 40,0% пациенток с НБ ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Скудные менструации были выявлены только в группе с НБ (2,0%). Межменструальные кровянистые выделения в два раза чаще наблюдали в группе с ТБ (35,0% против 15,5%), чем у женщин с НБ ($p_{1,2} < 0,001$).

Целесообразность комплексного подхода к диагностике ХЭ и других заболеваний эндометрия в когорте пациенток с репродуктивными неудачами включает неинвазивный эхографический метод исследования в сочетании с доплерометрической оценкой маточной гемодинамики, микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала и эндометрия, гистероскопию, морфологическое и ИГХ-исследование образцов эндометрия, полученных на 7-11 д.м.ц. не противоречат точке зрения ряда отечественных и зарубежных авторов (Келлэт Е.П. и соавт., 2011; Сидельникова В.М., 2011; Рудакова Е.Б., Лобода О.А., 2012; Буланов М.Н., 2014; Boudhraa K. et al., 2009; Magdoud K. et al., 2012).

Анализ эхографических характеристик при различных типах репродуктивных неудач показал, что нормальные эхографические картины были выявлены в группе с ТБ у (39,0%) и в группе с НБ у (29,0%) женщин ($p_{1,2} < 0,05$). Среди наиболее часто встречаемых признаков эхографического «неблагополучия» неоднородность М-эхо с преобладанием гиперэхогенных участков различной величины и формы в базальном слое отмечено в группах с ТБ и НБ соответственно у 54,0 и у 63,0%; несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе менструального цикла соответственно у 32,0 и у 33,0%, но без статистически значимых различий. Распределение эхографических характеристик в когортах с выделением макротипов ХЭ показало, что для ХЭ без признаков гипер- и гипоплазии характерна неоднородность эхоструктуры эндометрия, которую одинаково часто наблюдали у пациенток с ТБ (32,0%) и НБ (33,0%). Для гиперпластического типа ХЭ было характерно выявление очаговой гиперплазии и полипов эндометрия (12,0% при ТБ и 8,0% при НБ), при этом полипы эндометрия в 2 раза чаще наблюдали у пациенток с ТБ, чем у женщин с НБ (10,0% против 5,0%). Гипопластический тип ХЭ проявлялся наличием тонкого эндометрия, который в 2 раза чаще наблюдали в группе с НБ (30,0% против 17,0%, $p_{1,2} < 0,05$).

Допплеровское картирование присутствия кровотока в аркуатных и радиальных артериях матки в ранней пролиферативной фазе выявило оскуднение кровотока в миометрии в как у женщин с ТБ (29,0%), так и при НБ (34,0%) ($p_{1,2} > 0,05$). В группе контроля миометриальный кровоток присутствовал во всех наблюдениях (100,0%) ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$). Качественная оценка эндометриального кровотока (оценка кровотока в спиральных артериях) в 100,0% указывала на его отсутствие в группе контроля ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$), что соответствовало нормальным параметрам гемодинамики матки. В группах с ТБ и НБ отмечали единичные локусы эндометриального кровотока, но только при выявлении гиперпластических процессов в эндометрии.

Установлено, что для диагностики ХЭ трансвагинальная эхография у пациенток 1-й группы с ТБ и 2-й группы с НБ обладает высокой специфичностью (96,6%), чувствительностью

(55,2%) и диагностической точностью метода (68,2%). Диагностическая ценность метода эхографии возрастает при выявлении гиперпластических процессов эндометрия (12,0% при ТБ и 8,0% при НБ, $p_{1,2} < 0,05$) и тонкого эндометрия (17,0% при ТБ и 30,0% при НБ, $p_{1,2} < 0,05$). Эхография в сочетании с методом доплерометрии более эффективно обнаруживает очаги патологического кровотока и снижение маточной гемодинамики. В 1-й группе с ТБ и во 2-й группе с НБ у каждой второй пациентки отмечено снижение максимальной скорости кровотока в правой и левой маточных артериях в сравнении с группой контроля ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Показатели минимальной скорости кровотока в маточных артериях во всех группах находились в пределах возрастной нормы, но более низкие значения отмечены у женщин с ХЭ. В 1-й и 2-й группах у четверти пациенток минимальные значения составили 3,49–4,30 и 3,61–4,22 см/с, тогда как в группе контроля эти показатели были несколько выше, 4,22–6,00 см/с, но статистически значимых различий в группах исследования не получено. Аналогичная тенденция отмечена при исследовании показателей индекса резистентности (IR). При процентильном распределении в исследованных группах в 50,0 % медианные значения IR в маточных артериях составили в 1-й группе – 0,83/0,80, во 2-й группе – 0,84/0,83, в группе контроля – 0,90/0,90, и, хотя не были получены достоверные различия, у женщин с ХЭ они находились на нижней границе нормы. У 25,0 % (по 25 процентилю) пациенток в 1-й и 2-й групп с ХЭ значения IR – 0,70/0,78 и 0,70/0,69, что указывало на снижение маточного кровотока. Значения пульсационного индекса (PI) имели значимые различия между когортами женщин 1-й и 2-й групп с ХЭ – 2,20, 2,39 и группы контроля 2,81 соответственно ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$) и также характеризовали снижение маточной гемодинамики. Полученные данные соответствуют результатам исследования ряда авторов, представленных ранее (Озерская И.А. и соавт., 2010; Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., 2012; Силантьева Е.С., Спиридонова Е.И., Кутакова Ю.Ю., 2013; Буланов М.Н., 2014; Ardaens Y. et al., 2002).

Результаты комплексного исследования состояния вагинальной микробиоты подтверждают гипотезу превалирования восходящего пути проникновения микробного агента при ХЭ, обусловленную внутриматочными манипуляциями, особенностями проведения программ ВРТ, что созвучно ранее представленным научным данным (Зайнетдинова Л.Ф., 2010; Пересадка О.А. и соавт., 2010; Луговая А., 2010; Воронцова А.В., Звычайный М.А., 2011; Эллиниди А.Н. и соавт., 2011; Трунов А.Н. и соавт., 2012). Дефицит лактофлоры имели пациентки всех групп без статистически значимых различий (9,0%, 11,0% и 9,6% соответственно) ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Подтверждением элиминации лактобактерий влагалища выступала рН-метрия влагалищного отделяемого. Показатели рН 4,5–5,0 фигурировали у пациенток 1-й и 2-й групп с ХЭ 77,0 и 78,0% ($p_{1,2} < 0,05$), при этом

превалировал гипопластический макротип ХЭ, и у каждой третьей женщины группы контроля – 31,3% ($p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$), значения рН 5,0–7,5 были выявлены у каждой третьей пациентки 1-й группы с ТБ (31,0%) и у каждой второй пациентки 2-й группы с НБ (46,0%) ($p_{1,2} < 0,05$) при гиперпластическом макротипе и ХЭ без гипер- и гипоплазии.

При оценке инфицированности цервикального канала и эндометрия пациенток исследованных групп по данным ПЦР-диагностики у женщин 1-й и 2-й групп выявили: *M. genitalium* у каждой десятой (11,0%) и каждой пятой (21,0%) соответственно ($p_{1,2} > 0,05$) и *U. urealyticum* ($> 10^4$ КОЕ/мл) у каждой пятой (20,0%) и каждой четвертой пациентки (25,0%) ($p_{1,2} > 0,05$). *S. trachomatis* выявляли в 16,0 и 13,0% соответственно ($p_{1,2} > 0,05$). Микробные ассоциации преобладали в 1-й группе с ТБ (26,8%) и в два раза реже выявлялись во 2-й группе с НБ (12,5%) ($p_{1,2} < 0,05$). В эндометрии обнаружили присутствие *M. genitalium* в 1-й группе с ТБ (9,0%) и во 2-й группе с НБ (15,0%) ($p_{1,2} < 0,05$). Для *S. trachomatis*, *U. urealyticum*, ВПГ 2-го типа, *C. albicans* отмечена тенденция уменьшения контаминации эндометрия в два раза в сравнении с инфицированностью цервикального канала (Эллинда А.Н. и соавт., 2011; Тапильская Н.И., 2014). Среди патогенных микробных возбудителей преобладал энтерококк у пациенток 1-й группы с ТБ (в цервикальном канале в 30,0%, в эндометрии – в 20,0%). Во 2-й группе с НБ энтерококк обнаружили в три раза реже в канале шейки матки – 10,0%, в эндометрии – 11,0%. Колонизацию (10^5 КОЕ/мл) цервикального канала кишечной палочкой выявляли у каждой пятой пациентки в 1-й и 2-й группах (23,0 и 26,0%) ($p_{1,2} > 0,05$). Контаминация эндометрия у этих пациенток встречалась в два раза реже (10,0% и 15,0% соответственно, $p_{1,2} > 0,05$), что в равной степени было при гиперпластическом и гипопластическом макротипах ХЭ. Стерильные образцы эндометрия были получены у 32,0% женщин при ТБ и у 30,0% при НБ, в группе контроля – у 97,5% женщин.

Анализ диагностической значимости гистероскопии показал, что по совокупности гистероскопических признаков диагноз ХЭ оказался правомочен у 80,0% пациенток с ТБ и у 81,1% пациенток с НБ. Гистероскопическая визуализация полости матки позволила выделить макротипы ХЭ у женщин с репродуктивными неудачами: гиперпластический, гипопластический и ХЭ без признаков гипер- и гипоплазии. В группе с ТБ преобладал гиперпластический макротип ХЭ – 34,0%, при НБ – ХЭ без признаков гипер- и гипоплазии (66,0%). Для гипопластического макротипа был характерен очаговый фиброз эндометрия и внутриматочные синехии (Губченко М.А., Литвинова О.А., Колесников Ю.Н., 2010; Сухих Г.Т., Шуршалова А.В., 2010). При постановке диагноза ХЭ и определении макротипа учитывали совокупность не менее четырёх эндоскопических признаков (De Wilde R. L., Brosens I., 2012; Cenksy P. et al., 2013).

Установлено, что гистероскопия при дифференциальной диагностике макротипов ХЭ обладает низкой специфичностью (33,3%), но высокой чувствительностью (91,1%) и диагностической точностью (89,4%). Диагностическая ценность метода гистероскопии оказалась выше при гиперпластическом макротипе ХЭ, что в свою очередь способствовало не только визуализации патологического процесса, но и рациональному удалению изменённых участков ткани. Результаты гистероскопического исследования подтвердили необходимость его проведения пациенткам с неудачами ЭКО перед повторным лечением методами ВРТ и пациенткам со значительной длительностью бесплодия (Boudhraa K. et al., 2009; Zolghadri J. et al., 2011; Suttrey E.S., 2012).

Анализ результатов морфологического исследования в группах женщин с репродуктивными неудачами позволил выявить ряд различий между пациентками с ТБ и НБ. Для группы с ТБ характерна неполная морфологическая форма ХЭ (81,0%), для группы с НБ – полная морфологическая форма ХЭ (68,0%, $p_{1,2} > 0,05$). В группе контроля сочетаний признаков, характерных для ХЭ, не отмечено. Установлено, что морфологическое исследование обладает высокой специфичностью (98,0%), чувствительностью (98,0%) и диагностической точностью метода (98,0%) в диагностике ХЭ. Анализ корреляций между основными морфологическими признаками ХЭ показал, что вслед за повышением уровня инфильтрации лимфоидными элементами стромы эндометрия формируется фибротическая реакция стромы, обусловленная формирующимся профибротическим цитокиновым каскадом, получена умеренно положительная корреляционная связь ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Данный феномен лежит в основе формирования всех макротипов ХЭ и может рассматриваться как ключевой патогенетический фактор.

При «неполной морфологической форме» ХЭ диагностическая ценность метода возрастает при иммуногистохимическом определении субпопуляций лимфоцитов эндометрия. В исследованных группах плазматические клетки с фенотипом $CD138^+$ в 1-й группе составляли $1,0 \pm 0,06$ в 1 мм^2 стромы, во 2-й группе – $2,9 \pm 1,2$ в 1 мм^2 , в группе контроля отсутствовали ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$). Показатель численной плотности Т-лимфоцитов $CD4^+$ эндометрия в группе контроля составлял $5,6 \pm 1,2$ в 1 мм^2 . В 1-й группе с ТБ и во 2-й группе с НБ данные показатели имели статистически более высокие значения ($10,9 \pm 1,1$ и $11,2 \pm 1,4$ в 1 мм^2 соответственно, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$). Численная плотность В-лимфоцитов $CD20^+$ в 1-й группе была низкой и сопоставима со значениями в группе контроля ($0,97 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,5$ в 1 мм^2 стромы соответственно ($p_{1,3} > 0,05$), во 2-й группе показатель имел статистически значимые различия $3,0 \pm 0,6$ в 1 мм^2 ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$).

При ИГХ-исследовании маркеров ангиогенеза был выявлен дисбаланс уровня экспрессии VEGF, VEGFR1, VEGFR2 в различных компонентах эндометрия и CD31 в

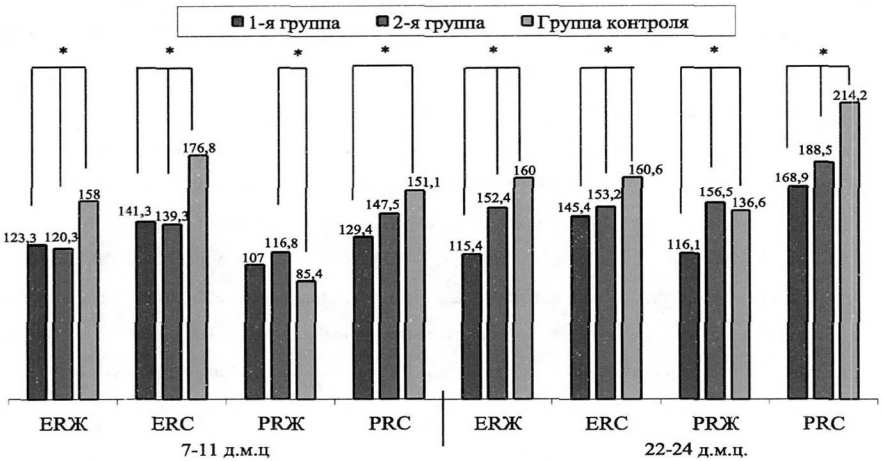
эндотелин сосудов стромы эндометрия, что способствует формированию патологического эндометриального ангиогенеза, что и отличается от ранее представленных исследований (Ходжаева З.С., Муспенко Е.В., 2011; Matteo M. et al., 2009; Plaisier M., 2009; Silva L.A. et al., 2011; Magdoud K. et al., 2012). Снижение уровня экспрессии VEGF в цитоплазме эпителия желёз и в цитоплазме стромальных клеток сопровождается склеротические изменения стенок спиральных артерий; повышение уровня экспрессии VEGFR2 во всех компонентах эндометрия способствует формированию сосудов стромы, а низкий уровень экспрессии VEGFR1 не обеспечивает ремоделирование сосудов и ведёт к формированию патологического ангиогенеза в эндометрии (Girling J.E., Rogers P.A.W., 2009; Laird S.M. et al., 2011); высокий уровень экспрессии CD31 при ХЭ обеспечивает выраженный ангиогенез в строме эндометрия (Fraser H.M., Duncan W.C., 2009; Okada H. et al., 2011; Maybin J.A. et al., 2012). Корреляционный анализ между уровнем экспрессии VEGF и CD31, определяющих степень васкуляризации эндометрия, показал, что минимально выраженная корреляционная положительная связь обнаружена в группе контроля. Оценка аналогичных корреляционных связей в группах с ТБ и НБ выявила отличия от группы контроля. При ТБ выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,38$, $p < 0,05$) между уровнем экспрессии VEGF и CD31, определяющих степень васкуляризации эндометрия. Более нарастающая отрицательная корреляционная связь ($r=-0,82$, $p < 0,05$) выявлена в группе с невынашиванием. Корреляционный анализ позволил предположить, что хронический воспалительный процесс в эндометрии способствует снижению экспрессии VEGF и ограничивает развитие сосудистой сети в эндометрии, что в большей степени наблюдали у пациенток с НБ.

Отличительной особенностью ХЭ при репродуктивных неудачах является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла (дисхроноз пролиферации железистого эпителия), которое выявили у 66,0% женщин с ТБ, у 94,0% пациенток с НБ, у 20,0% в группе контроля (с медикаментозным прерыванием предшествующей беременности) ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$). Формирование данного морфологического признака обусловлено снижением уровня экспрессии ER желёз и нарастанием инфильтрации эндометрия лимфоидными элементами (выявлена умеренно выраженная отрицательная корреляционная связь $r=-0,4075$, $p < 0,05$).

Фибротические изменения стромы способствовали изменению рецептивности эндометрия и определили формирование различных макротипов ХЭ. Сопоставление уровня экспрессии ER желёз (Рисунок 1) и степени выраженности фибротических изменений эндометрия показало, что формирование гипопластического макротипа ХЭ наблюдается при снижении уровня экспрессии ER желёз и нарастании степени фиброза стромы эндометрия

(выявлена умеренно выраженная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,2384$, $p < 0,05$). Снижение уровня экспрессии ER желез приводит к торможению процессов пролиферации эндометрия, посттравматическое фиброзирование стромы эндометрия более значимо влияет на снижение уровня экспрессии ER желез, чем воспалительные инфильтраты.

Формирование гиперпластического макротипа ХЭ обусловлено дисхронизмом пролиферации железистого эпителия и ранней гиперэкспрессией PR желез и стромы эндометрия (Дюжева Е.В. и соавт., 2011).



ERЖ – рецепторы к эстрогену желез, ERC – рецепторы к эстрогену стромы.

PRЖ – рецепторы к прогестерону желез, PRC – рецепторы к прогестерону стромы. * $p < 0,05$.

Рисунок 1 – Уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в клетках эпителия желез и стромы эндометрия в менструальном цикле в исследуемых группах (на 7-11 и 22-24 д.м.ц.)

Полученные результаты исследования позволили обосновать модель патогенеза ХЭ у женщин с репродуктивными неудачами, представленную на Рисунке 2. Можно заключить, что формирование процессов недостаточной регенерации эндометрия является результатом агрессивного влияния иммунокомпетентных клеток. Высокое содержание последних в различных компонентах эндометрия обусловлено постоянным присутствием повреждающего агента в ткани (повторный острый юретаж эндометрия и персистенция микробных агентов). Нарастание цитогенности эндометрия запускает каскад структурных изменений в железистом, стромальном и сосудистом компонентах ткани.

Нарушение рецептивности эндометрия связано со значительным снижением уровня экспрессии ER в железах и ранней гиперэкспрессией PR в железах и строме, что ведёт к формированию дисхроноза эпителия желёз и нарушает адгезивные способности ткани. Фибрирование стромы эндометрия запускает сложную цепочку патологического ангиогенеза, способствует ишемии ткани и усугубляет процессы активации фибробластов и в конечном итоге нарушает рецептивность эндометрия.



Рисунок 2 – Модель патогенеза хронического эндометрита при репродуктивных неудачах

Для определения объёмов оздоровительной терапии были составлены логистические регрессионные модели прогнозирования макротипа ХЭ по данным гистероскопии при помощи предикторных переменных. Модель прогнозирования гиперпластического макротипа ХЭ (Таблица 3) имеет высокую специфичность (предсказывает наличие гиперплазии эндометрия в 96,8% наблюдений), но низкую чувствительность (точность прогнозирования наличия гиперплазии 21,4%).

Таблица 3 – Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования гиперпластического макротипа ХЭ по данным гистероскопии в исследованных группах

| Предикторы | Козфф. регрессии (b) | Станд. ошибка | Статистика Вальда χ^2 | Значимость (p) | Exp (b) | 95 % доверительный интервал для Exp (b) | |
|----------------------|----------------------|---------------|----------------------------|----------------|---------|---|---------|
| | | | | | | нижняя | верхняя |
| Первый аборт | 1,370 | 0,586 | 5,467 | 0,019 | 3,936 | 1,248 | 12,413 |
| Повторные аборты | 1,366 | 0,610 | 5,004 | 0,025 | 3,918 | 1,184 | 12,962 |
| Тубэктомия | 2,158 | 0,539 | 16,050 | <0,001 | 8,651 | 3,010 | 24,859 |
| Преждевременные роды | 2,509 | 0,904 | 7,698 | 0,006 | 12,288 | 2,089 | 72,303 |
| Константа | -2,718 | 0,350 | 60,428 | <0,001 | 0,066 | | |

Общий процент корректных предсказаний составил 85,2%. В развитии гиперплазии эндометрия доказана роль искусственных абортов, ПР и ВЗОМГ. Для тубэктомии мы не получили предсказательных характеристик, но, на наш взгляд, в реализации воспалительного процесса имеет значение не сама операция, а сформировавшийся сактосальпинкс. Таким образом, мы получили подтверждение ранее проведённых исследований о роли сактосальпинкса в развитии ХЭ и необходимости его удаления у пациенток с ТБ перед проведением ВРТ (Квициани К.Д., 2009; Зайнетдинова Л.Ф., 2010)

Модель прогнозирования гипопластического макротипа ХЭ (Таблица 4) имела специфичность 100%, но низкую чувствительность (точность прогнозирования гипоплазии эндометрия 5,6%). Общий процент корректных предсказаний составил 90,7%. Данная логистическая модель указала на статистически значимую роль в развитии гипопластического макротипа ХЭ хирургической травмы эндометрия при элиминации неразвивающейся беременности и выполнении повторных искусственных абортов.

Модель прогнозирования ХЭ без гипер- и гипоплазии (Таблица 5) имела специфичность 86,9%, чувствительность – 63,5%, общий процент корректных предсказаний – 80,2%. При данной модели прогноза доказана роль инфекционного агента (*M. genitalium*) на развитие воспалительной реакции в слизистой матки, СВ и неразвивающейся беременности.

Таблица 4 – Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования гипопластического макротипа ХЭ по данным гистероскопии в исследованных группах

| Предикторы | Коэф. регрессии (b) | Станд. ошибка | Статистика Вальда χ^2 | Значимость (P) | Exp (b) | 95 % доверительный интервал для Exp (b) | |
|------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|----------------|---------|---|---------|
| | | | | | | нижняя | верхняя |
| Неразвивающаяся беременность | 1,264 | 0,579 | 4,761 | 0,029 | 3,540 | 1,137 | 11,020 |
| Повторные аборты | 1,853 | 0,640 | 8,389 | 0,004 | 6,380 | 1,821 | 22,360 |
| Константа | -2,815 | 0,369 | 58,337 | <0,001 | 0,060 | | |

Таблица 5 – Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ХЭ без гипер- и гипоплазии по данным гистероскопии в исследованных группах

| Предикторы | Коэф. регрессии (b) | Станд. ошибка | Статистика Вальда χ^2 | Значимость (p) | Exp (b) | 95 % доверительный интервал для Exp (b) | |
|--|---------------------|---------------|----------------------------|----------------|---------|---|---------|
| | | | | | | нижняя | верхняя |
| Самопроизвольный выкидыш | 2,580 | 0,548 | 22,131 | <0,001 | 13,198 | 4,505 | 38,667 |
| Неразвивающаяся беременность | 2,302 | 0,517 | 19,797 | <0,001 | 9,989 | 3,624 | 27,532 |
| Воспалительные заболевания придатков матки | 1,594 | 0,484 | 10,852 | 0,001 | 4,923 | 1,907 | 12,707 |
| Сальпинголизис | 2,136 | 1,132 | 3,561 | 0,059 | 8,463 | 0,921 | 77,793 |
| Mycoplasma genitalium | -1,371 | 0,639 | 4,595 | 0,032 | 0,254 | 0,073 | 0,889 |
| Константа | -2,173 | 0,315 | 47,568 | <0,001 | 0,114 | | |

В результате проведенного исследования была научно обоснована и применена система диагностики и оздоровительных мероприятий в период прекоцепции у пациенток 1-й и 2-й групп, алгоритм представлен на Рисунке 3. После этапа диагностики при гистероскопии аспирационное удаление эндометрия и полипэктомия проведены пациенткам 1-й группы с ТБ и 2-й группы с НБ, у которых были выявлены следующие гистероскопические признаки: неравномерная толщина слизистой: ТБ – 80,0%, НБ – 81,0% ($p_{1,2} > 0,05$); в том числе очаговая гипертрофия и полипы эндометрия: ТБ – 42,5%, НБ – 27,9% ($p_{1,2} < 0,05$).

При выявлении синехий и фибротических изменений эндометрия проведены: разделение синехий, которые в два раза чаще выполняли пациенткам 1-й группы с ТБ (4,0%) в сравнении со 2-й группой НБ (1,9%, $p_{1,2} > 0,05$); биопсия эндометрия.

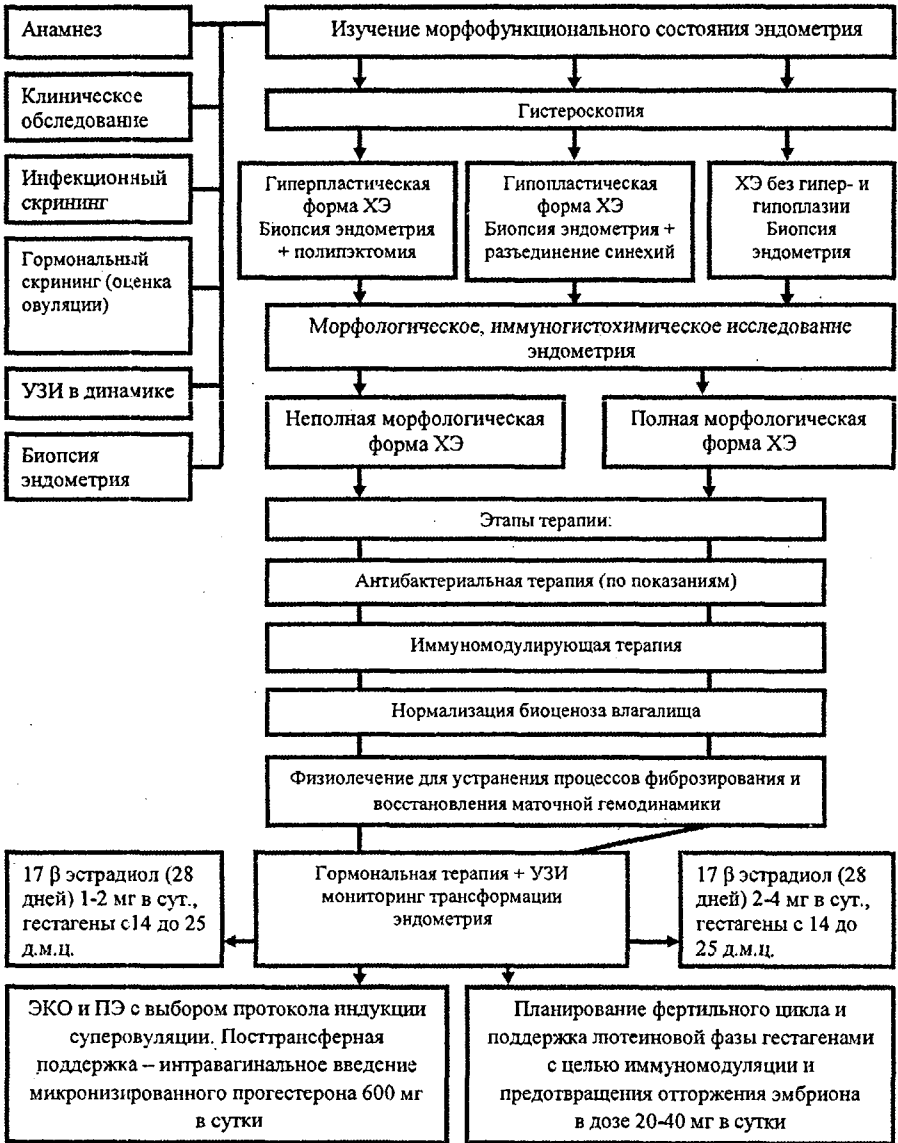


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики и оздоровительных мероприятий женщины с репродуктивными неудачами и ХЭ в предменопаузальный период

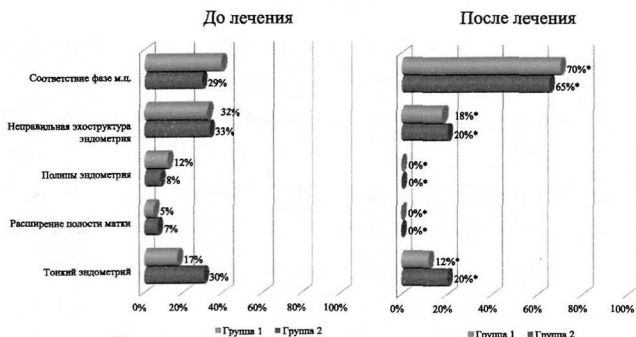
При нормальной гистероскопической картине и гипопластическом макротипе ХЭ проведена биопсия эндометрия в исследованных группах соответственно у 66,0 и 77,4% женщин. После гистероскопии использовали ЦОГ-2 – селективный нестероидный противовоспалительный препарат (целекоксиб для перорального приема в дозе 200 мг в сутки, 5 дней).

Антибактериальная терапия проведена у 20,0% женщин 1-й группы с ТБ и у 30,0% пациенток 2-й группы с НБ (при выявлении *C. trachomatis*, *M. genitalium*) в сочетании с интравагинальным использованием свечей азоксимера бромид в суточной дозе 12 мг, ежедневно 10 дней.

Необходимость гормональной терапии в период реабилитации определяли уровнем экспрессии ER и PR. Пациенткам 1-й и 2-й групп в 44,0 и 41,0% ($p_{1,2} > 0,05$) наблюдаемый назначали 17 β -эстрадиол в суточной дозе 1-2 мг с 5 по 25 дни м.ц., гестагены в дозе 20 мг в сутки с 14 по 25 д.м.ц. При тонком эндометрии у 17,0 и 30,0% ($p_{1,2} < 0,05$) пациенток суточную дозу 17 β -эстрадиола увеличивали до 4 мг в период с 10 по 25 д.м.ц., гестагены назначали в дозе 20 мг в сутки с 14 по 25 д.м.ц. С учётом гиперэкспрессии PR стромы эндометрия во второй фазе менструального цикла у 39,0 и 29,0% женщин использовали монотерапию дидрогестероном 20 мг в сутки.

Для устранения воспалительных изменений слизистой матки, фиброзирования стромы эндометрия и восстановления гемодинамики при всех макротипах ХЭ применяли лечебное действие низкочастотных, низконтентсивных магнитных полей аппарата «ПОЛИМАГ-01» с 5 по 15 д.м.ц. 10 процедур в двух менструальных циклах.

Эффективность оздоровительных мероприятий через три месяца определяли частотой эхографических признаков ХЭ в сочетании с доплерометрией, морфологическим и ИГХ-исследованием субпопуляции лимфоцитов, микробиологическим исследованием и pH-метрией влагалищного содержимого, результатами проведения фертильных циклов и исходов родов. При эхографическом исследовании нормальные эхографические картины в когорте 1-й группы (ТБ) и 2-й группы (НБ) выявлены в 2 раза чаще – 70,0 и 65,0% ($p_{1,2} > 0,05$) в сравнении с первичным исследованием. Неправильная эхоструктура эндометрия с преобладанием гиперэхогенных участков снизилась в 2 раза при ТБ (18,0%) и в 1,5 раза при НБ (20,0%) ($p_{1,2} > 0,05$) и сохранялась только при ХЭ без гипер- и гипоплазии. Не визуализировали расширения полости матки и синехии. При гиперпластическом типе ХЭ визуализации полипов и очаговой гиперплазии в 1-й и 2-й группах не отмечено. При гипопластическом типе ХЭ тонкий эндометрий при правильной эхоструктуре сохранялся в 1-й группе с ТБ у 12,0% пациенток и во 2-й группе с НБ у 20,0% ($p_{1,2} > 0,05$) (Рисунок 4).



* достоверность различий ($p < 0,05$)

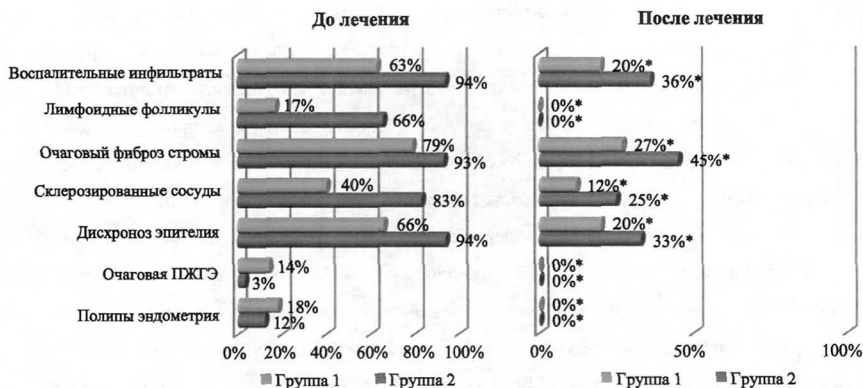
Рисунок 4 – Эхографические признаки после проведения оздоровительных мероприятий в 1-й группе (ТБ) и во 2-й группе (НБ), %

Допплеровское картирование в средней–поздней секреторной фазе выявило нормализацию кровотока в миометрии в 1-й группе с ТБ у 40,0% и во 2-й группе с НБ у 48,0% пациенток. В остальных наблюдениях показатели величины скорости кровотока были снижены, но не достигли критических нарушений. При гипопластическом макротипе ХЭ определено наименее выраженное восстановление внутриматочной гемодинамики.

Контрольное морфологическое исследование вакуумных биоптатов эндометрия на 7-11 д.м.ц. в 1-й и 2-й группах показало значительное снижение выявляемости ключевых признаков ХЭ: уменьшение лимфоплазмощитарной инфильтрации с диффузной до очаговой у каждой 2 пациентки в когорте ТБ и каждой 3 в когорте НБ, очаговый фиброз стромы эндометрия наблюдался в 3 раза реже при ТБ и в 2 раза реже при НБ, соответствие эндометрия ранней–средней фазе пролиферации отметили у каждой второй пациентки в обеих когортах исследования (Рисунок 5).

Контрольное ИГХ-исследование субпопуляций лимфоцитов эндометрия показало статистически значимое снижение численной плотности клеток: с фенотипом CD4⁺ в 1-й и 2-й группах – $1,8 \pm 0,6$ и $2,0 \pm 0,6$ в 1 мм^2 соответственно ($p < 0,05$); CD138⁺ $0,1 \pm 0,06$ и $1,0 \pm 0,6$ в 1 мм^2 ($p < 0,05$); CD20⁺ $1,0 \pm 0,6$ и $1,9 \pm 0,6$ в 1 мм^2 ($p < 0,05$), что в целом характеризовало уменьшение цитогенности эндометрия.

Контрольное микробиологическое исследование и рН-метрия влагалищного содержимого: нормобиоценоз влагалища выявлен у подавляющего большинства пациенток без статистической значимости различий, показатели рН-метрии 3,8–4,4. У 3,0 и 4,0% пациенток отмечена II степень чистоты влагалищных мазков и дефицит лактофлоры, показатели рН-метрии 4,6–4,8.



* статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

Рисунок 5 – Регистрация морфологических признаков ХЭ у пациенток с ТБ (1-я группа) и НБ (2-я группа) после проведения оздоровительных мероприятий

Проведённое исследование позволило обосновать критерии эффективности предгравидарной оздоровительной терапии, как то восстановление эхографической картины эндометрия со значением М-эхо > 7 мм; нормализация маточной гемодинамики ($RI < 0,9$, $PI < 3,0$); восстановление морфологической структуры эндометрия – соответствие строения ранней-средней фазе пролиферации; нормализация в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток; отсутствие значимых инфекционных агентов в отделяемом влагалища и цервикального канала; нормализация показателей влагалищной рН-метрии – 3,8–4,5.

Критериям готовности к фертильному циклу в 1-й группе с ТБ соответствовали 88,0% ($p_{1,2} < 0,05$) пациенток, у 12,0% ($p_{1,2} < 0,05$) выявляли тонкий эндометрий при правильной его эхоструктуре. Во 2-й группе с НБ критерии готовности к фертильному циклу были определены у 80,0% пациенток, у каждой пятой женщины (20,0%) обнаруживали тонкий эндометрий при правильной эхоструктуре. Сохранение тонкого эндометрия при правильной эхоструктуре можно рассматривать как норму его морфофункционального состояния.

После этапа предгравидарного оздоровления были определены особенности ведения фертильного цикла. Пациенткам 1-й группы с ТБ проведено лечение методом ЭКО и ПЭ. Применение коротких схем индукции овуляции с использованием антагонистов ГнРг оказалось наиболее патогенетически оправданным мероприятием с учётом показателей овариальных резервов (АМГ – $3,25 \pm 0,5$ нг/мл, $p_{1,3} < 0,05$). Частота наступления беременности на число эмбриопереносов по определению уровня ХГЧ составила 48,0%. При ультразвуковом

исследовании маточная беременность выявлена у 46,0%, из них у 30,0% женщин было выявлено многоплодие. Ранние эмбриональные потери составили 4,2%. Суммарная эффективность программ ВРТ у пациенток 1-й группы после предзавидарной подготовки составила 46,0%.

У женщин с НБ в цикле планируемой беременности был проведён мониторинг фолликулогенеза и трансформации эндометрия для гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла использовали дидрогестерон в дозе 20–40 мг в сутки, 14 дней. Тонкий эндометрий при УЗИ-мониторинге в фертильном цикле отмечен в 20,0% наблюдений, что явилось основанием к применению 17 β -эстрадиола в дозе 2–4 мг в сутки в интервале от 10 до 28 д.м.ц. Толщина эндометрия в перiovуляторный период составила 9,2 \pm 0,4 мм. На 14-й день после овуляции проводили биохимический тест определения ХГЧ, на 21-й день – УЗИ-диагностику маточной беременности. Беременность наступила у 97,0% женщин, в том числе у 3 женщины выявлена многоплодная беременность (3,1%), это были дихориальные диамниотические двойни, у двух пациенток отмечены дизиготные двойни, у одной пациентки – монозиготная двойня. В группе контроля беременность наступила у 80 женщин (94,6%), многоплодия зафиксировано не было.

В период гестации был использован алгоритм системы оздоровительных мероприятий, представленный на Рисунке 6.

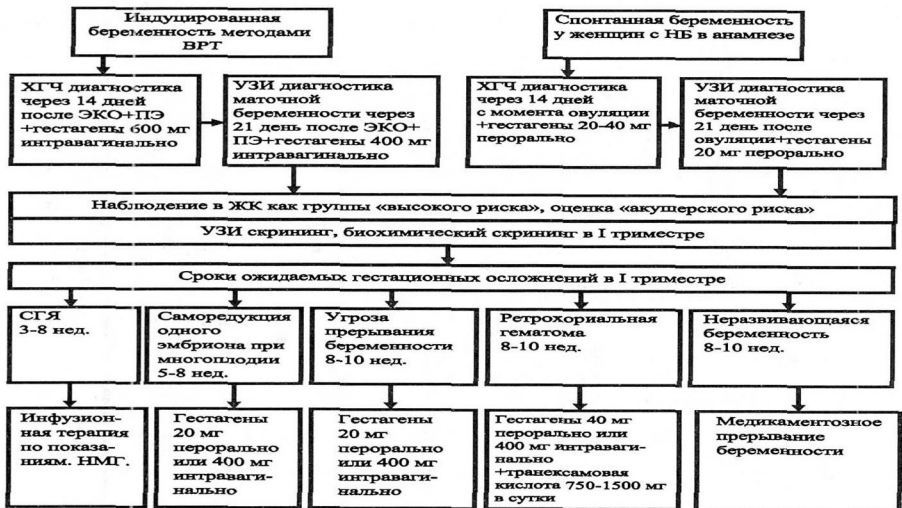


Рисунок 6 – Алгоритм системы оздоровительных мероприятий у беременных женщин с нарушением репродуктивной функции в I триместре

Сравнительный анализ течения беременности у женщин с репродуктивными неудачами и ХЭ в анамнезе на втором этапе исследования показал, что индуцированная беременность (ИБ) имеет ряд специфических особенностей. Частота синдрома гиперстимулированных яичников (СГЯ) составила 17,4%. Саморедукция одного эмбриона при многоплодии достигает 10,9%. После саморедукции одного эмбриона в группе с ИБ частота многоплодия составила 21,7%, и во всех случаях наблюдали наиболее благоприятный тип плацентации – дихориальный диамниотический, что обусловлено числом перенесённых эмбрионов.

Проведённый анализ показал, что ранние репродуктивные потери зависели от морфо- и макротипа ХЭ. Независающую беременность наблюдали при полной морфологической форме и гипопластическом макротипе ХЭ у 2,2% женщин 1-й группы и у 1,0% ($p_{1,2} < 0,05$) 2-й группы в гестационном интервале 9-12 недель. В контрольной группе ранние потери беременности не наблюдали. При полной морфологической форме и гиперпластическом макротипе ХЭ отмечали более высокую частоту формирования ретрохориальных гематом в группе с ИБ (11,3%), у женщин с ИБ это осложнение наблюдали в 5 раз реже (2,2%), в 2,2% наблюдений выявляли заоболочечные гематомы ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$), в контрольной группе данных осложнений беременности не было.

В структуре осложнений беременности у женщин с репродуктивными неудачами и ХЭ отмечали угрозу прерывания беременности; истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН); преэклампсию, ПР. Угроза прерывания беременности встречалась в когортах всех групп (Рисунок 7).

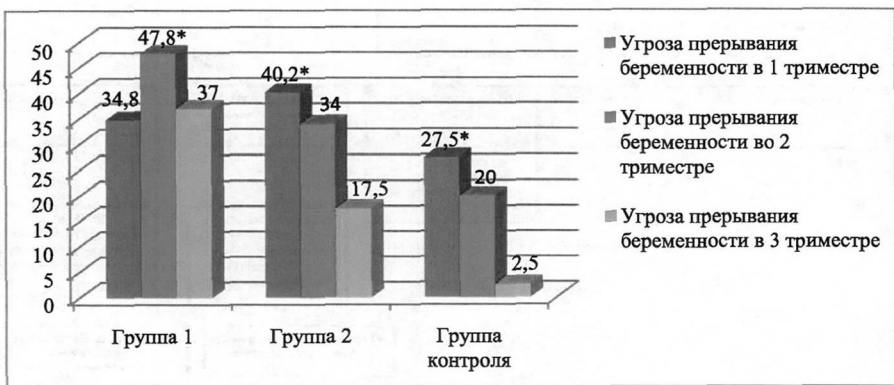


Рисунок 7 – Частота клинических проявлений угрозы прерывания беременности в исследованных группах, абс./%. * статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

В I триместре это осложнение развивалось у 34,8% женщин с ИБ и у 40,2% женщин с НБ против 27,5% в контроле ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Сроки развития угрозы прерывания беременности составили $8,88 \pm 0,84$ и $8,98 \pm 0,28$ недель гестации соответственно, а в контрольной группе – $10,73 \pm 0,68$ недель ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$). Во II триместре беременности частота данного осложнения статистически значимо выше у пациенток с ИБ – 47,8% против 34,0% с НБ и 20,0% в группе контроля ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,05$). Средний срок развития угрозы прерывания беременности во II триместре не имел статистически значимых различий: в группе с ИБ – $20,00 \pm 0,75$ недель, в группе с НБ – $20,24 \pm 0,61$ и в группе контроля – $20,42 \pm 0,89$ ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Аналогичная тенденция прослежена и в III триместре беременности: частота встречаемости данного осложнения в группе с ИБ составил 37,0% против 17,5% в группе с НБ и 2,5% в группе контроля ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Средний срок верификации составил $30,88 \pm 0,68$, $31,28 \pm 0,46$ и $34,00 \pm 3,00$ недели соответственно ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$).

Во II триместре беременности использовали алгоритм системы оздоровительных мероприятий, который представлен на Рисунке 8.

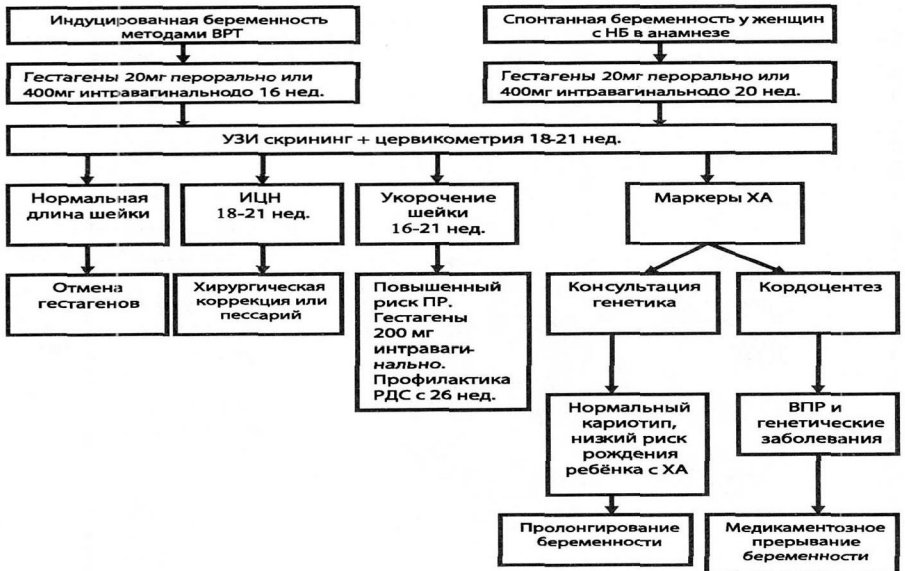


Рисунок 8 – Алгоритм системы оздоровительных мероприятий у беременных женщин с нарушением репродуктивной функции во II триместре

ИЦН выявляли у женщин с предшествующими внутриматочными вмешательствами, при многоплодии, длительно существующей угрозе прерывания беременности. Частота развития ИЦН в 1-й и 2-й группах при одноплодной беременности составила 22,2% и 16,0% соответственно ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). При многоплодной беременности ИЦН в 2 раза чаще наблюдалась у женщин 1-й группы: 60,0% наблюдений против 33,3% ($p_{1,2} < 0,05$). В 1-й группе срок развития ИЦН при одноплодной и многоплодной беременности не различался: $20,4 \pm 1,1$ и $20,4 \pm 1,8$ недели гестации соответственно. Во 2-й группе этот показатель составил $22,3 \pm 0,5$ недели беременности.

В исследовании нами использована методика трансвагинальной эхографической цервикометрии для прогнозирования угрозы прерывания беременности во второй половине и ПР (Celik E. et al., 2008; Campbell S. et al., 2011). Длина шейки матки при трансвагинальной эхографической цервикометрии в группах исследования не имела статистически значимых различий: $25,4 \pm 3,1$ мм в первой группе и $23,4 \pm 1,5$ мм во второй ($p_{1,2} > 0,05$) и указывала на высокий риск ПР. Следует подчеркнуть высокую эффективность предложенного алгоритма оздоровительных мероприятий с применением профилактических доз гестагенов (вагинальный микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг) в интервале 20–34 недель гестации при укороченной шейке матки и хирургической коррекции ИЦН, что созвучно с данными ряда исследований (Серова О.Ф. и соавт., 2014; Hassan S.S. et al., 2011). До срока своевременных родов пролонгировано 50,0% многоплодных беременностей и 97,1% одноплодных в 1-й группе. Во 2-й группе с ИБ у 68,8% пациенток были срочные роды, 31,2% родоразрешились преждевременно. Нами впервые показана эффективность данного алгоритма при многоплодной беременности, в ранее представленных работах не получено значимого влияния профилактических доз интравагинального прогестерона на исход многоплодной беременности (Romero R. et al., 2012).

В III триместре беременности использовали алгоритм системы оздоровительных мероприятий, который представлен на Рисунке 9. Получены данные по снижению частоты развития преэклампсии в исследуемых группах в результате использования препаратов прогестерона с ранних сроков беременности, что созвучно с данными ряда исследователей (Репина М.А., 2011; Ткачева О.Н. и соавт., 2011; Радзинский В.Е., 2014; Fan R. et al., 2011): в 1-й группе с ИБ тяжёлую преэклампсию на фоне гипертонической болезни при одноплодной беременности наблюдали у 2,8% беременных в сроке гестации 27 недель; при многоплодной беременности преэклампсию выявляли у каждой пятой пациентки (20,0%), с равной частотой наблюдали умеренную и тяжёлую преэклампсию в сроке 35 недель; во 2-й группе с ИБ умеренная преэклампсия развилась в два раза реже – 1,1% при одноплодной беременности.

ПР наблюдали в 1-й группе с ИБ в гестационном интервале 22–27 недель в 14,3%, при НБ в 10,0%, роды были индуцированы по показаниям со стороны матери и плода. В гестационном интервале 28–33 недели в 1-й группе частота ПР составила 28,6%, во 2-й группе с НБ – 20,0%. ПР в гестационном интервале 34–37 недель наблюдали в 1-й группе у более половины пациенток – 57,1% и у большинства пациенток во 2-й группе при НБ – 70,0%, операция кесарева сечения являлась преобладающим методом родоразрешения. Сравнительный анализ причин ПР показал, что доля индуцированных ПР в 1-й группе составила 28,6%, спонтанных – 71,4%, во 2-й группе – 20,0% и 80,0% соответственно ($p_{1,2} > 0,05$). В 1-й группе более чем у половины беременных причиной спонтанных преждевременных родов явилось многоплодие (57,1%) и ПРПО (57,1%), развитие спонтанной родовой деятельности отмечено у 14,3%. Во 2-й группе с НБ спонтанные ПР наблюдались при ПРПО у 70,0% и при многоплодии у 20,0%, спонтанная родовая деятельность развилась в 10,0% наблюдений ($p_{1,2} > 0,05$).

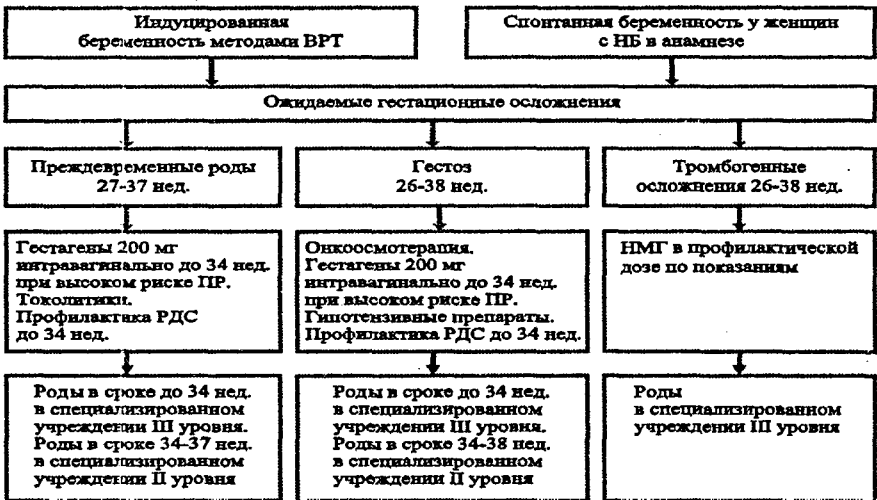
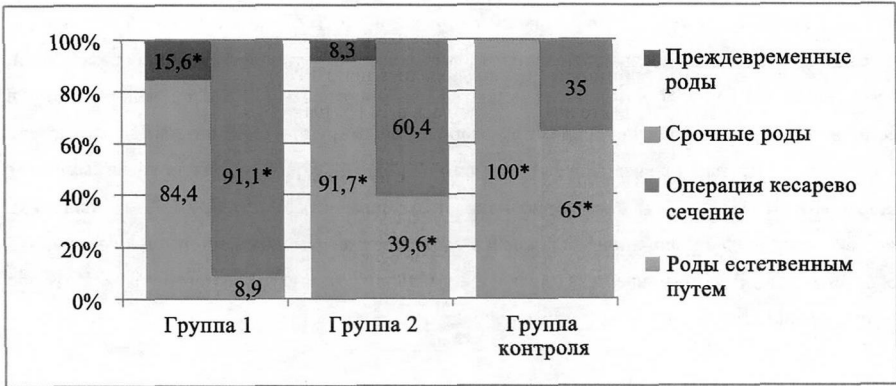


Рисунок 9 – Алгоритм системы оздоровительных мероприятий у беременных женщин

с нарушением репродуктивной функции во II триместре

Анализ сроков родоразрешения в исследуемых группах показал высокую долю своевременных родов в 1-й группе – 84,4%; в группе с ИБ – 89,6%; в группе контроля – 100,0% ($p_{1,3} < 0,01$, $p_{2,3} < 0,001$) (Рисунок 10). Средние сроки гестации к моменту родов составили $38,9 \pm 0,2$ недель, $39,4 \pm 0,1$ и $39,7 \pm 0,1$ недель соответственно. ПР у пациенток 1-й группы наблюдали с частотой 15,6%, что в 1,5 раза больше в сравнении со 2-й группой – 10,4%, в

контрольной группе ПР отмечено не было ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,001$): в 1-й группе при доношенной беременности роды естественным путём были только у 10,5%, тогда как оперативное родоразрешение – в 89,5%; во 2-й группе роды естественным путём наблюдали в 4 раза чаще – 44,2% ($p_{1,2} < 0,001$), а оперативное родоразрешение проводилось в 1,6 раз реже – 55,8% ($p_{1,2} < 0,01$); в группе контроля преобладали роды естественным путем у 65,0% рожениц ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$), операция кесарева сечения проведена в 35,0% ($p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,05$).



* статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

Рисунок 9 – Сроки и методы родоразрешения в исследованных группах, абс./%

Клинико-антропометрическая оценка 234 новорождённых исследованных групп показала, что в 1-й группе родились 55 новорождённых, из них недоношенные дети составили 20,0%, доношенные – 80,0%, при многоплодии родилось 36,4%. Во 2-й группе из 99 родившихся новорождённых недоношенных детей было 13,1%, доношенных – 86,9%, при многоплодии родилось 6,1% детей. В контрольной группе 100% детей родились доношенными при одноплодной беременности. Полученные различия в исследованных группах статистически значимы ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$).

Оценка состояния новорождённых в раннем неонатальном периоде показала, что нормальное состояние в периоде адаптации в 1-й группе имели более трети детей – 37,0%, во 2-й группе и в группе контроля каждый второй ребёнок – 47,9 и 50,0% соответственно ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). В структуре неонатальной заболеваемости у исследованных новорождённых недоношенность и ЗРП в 1-й группе встречалась в 2,4 раза

чаще – 14,8 и 22,2% соответственно против 6,1 и 9,1% во 2-й группе ($p_{1,2} < 0,05$). Частота встречаемости недоношенности и ЗРП обусловлена долей ПР и многоплодием в группе с ИБ. Такие неонатальные состояния и заболевания, как недоношенность, ЗРП, конъюгационная желтуха и церебральная ишемия, потребовали перевода детей в детский стационар для дальнейшего обследования и лечения в когорте новорождённых 1-й группы – 24,1%, в 2 раза меньше в когорте 2-й группы – 10,1% и в 5 раз реже среди новорождённых группы контроля – 5% ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$).

Перинатальную смертность наблюдали среди новорождённых группы с ИБ, показатель составил 3,6%. В структуре перинатальной смертности отсутствовали антенатальные потери. Интранатальную гибель плода наблюдали у 1,8% (1 роженица) при одноплодной беременности, и у 1 женщины имела место ранняя неонатальная смертность (1,8%) при многоплодии в гестационном сроке 30 недель. В когорте новорождённых группы с ИБ антенатальные потери не наблюдали. Интранатальная гибель плода при одноплодных ранних индуцированных родах составила 1,0% (1 женщина). Раннюю неонатальную смертность отметили у 1,0% (1 женщина), она была обусловлена неонатальным сепсисом при преждевременных многоплодных родах в сроке 33 недели. В этой группе показатель перинатальной смертности составил 2,0%. В группе контроля перинатальной смертности не наблюдали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сохраняющуюся в Красноярском крае, как и во всей РФ, неблагоприятную демографическую ситуацию – снижение в популяции численности женщин репродуктивного возраста, «абортный менталитет», отсутствие системы оздоровления пациенток после прерывания беременности и неудач имплантации в программах ВРТ, гинекологические заболевания и хирургические вмешательства – проблема преодоления бесплодия и невынашивания беременности не утратит своей актуальности в ближайшем будущем.

Полученные в ходе исследования результаты, уточняющие представления о патогенезе ХЭ у женщин с репродуктивными неудачами, позволяют результативно модифицировать алгоритмы проведения реабилитационных мероприятий на предзавидарном этапе. Комплексный подход к диагностике хронического эндометрита при репродуктивных неудачах должен предполагать стратификацию ХЭ по морфо- и макротипам в сочетании с иммуногистохимической оценкой рецептивности эндометрия.

Разработанные математические модели прогнозирования различных макротипов ХЭ могут успешно использоваться для определения риска развития осложнений на ранних сроках беременности, так как их формирование находится в прямой зависимости от морфологической

формы и макротипа ХЭ, факторов выявления и устранения патологического процесса в эндометрии на предгравидарном этапе.

Полученные результаты показали, что эффективное предгравидарное оздоровление женщины с репродуктивными неудачами способствует повышению частоты реализации репродуктивной функции как при индуцированной беременности, так и в случае естественного оплодотворения. Развитие специфических осложнений ИБ (СГЯ, многоплодие) требует оптимизации проведения программ ВРТ при ТБ: выбор протоколов индукции суперовуляции, ограничение переноса числа эмбрионов в полость матки, сегментирование программ с использованием технологии криоконсервирования эмбрионов.

Выявленные особенности развития гестационных осложнений, сроки и зависимость их развития от многоплодия позволили предложить алгоритмы оздоровительных мероприятий, значимо влияющих ($p < 0,05$) на благоприятный исход беременности. Комплексная предгравидарная подготовка, качественное диспансерное наблюдение беременных группы высокого акушерского риска, прогнозирование, мониторинг выявляемых осложнений и проведение оздоровительных мероприятий способствовали донашиванию беременности до срока жизнеспособного плода и улучшили перинатальные исходы.

По результатам проведённого исследования можно сделать следующие выводы:

1. Состояние репродуктивного здоровья женщин в Красноярском крае в современных социально-демографических условиях в целом отражает общероссийские тенденции. Особенностью региона следует признать (в сравнении с показателями РФ, $p < 0,05$) высокую частоту хирургического аборта (34,97 на 1000 женского населения, 29,3 – РФ 2013 г., $p < 0,05$), рост самопроизвольных абортов на 63,7%, заболеваемости расстройствами менструации – на 32,3% (2257,8 на 100000 в 2013 г., РФ 2013 г. – 2450,7, $p < 0,05$) и бесплодием – на 67,8% (РФ, 2013 г. – рост показателя на 12,6%, $p < 0,05$), отсутствие тенденции к снижению заболеваемости ВЗОМТ – 1,2% (РФ, 2013 г. – снижение на 3,3%, $p < 0,05$). Для женского населения региона характерна высокая распространённость внутриматочной контрацепции (13,4%), более низкая гормональной – 17,7%.

2. Факторами риска развития репродуктивных неудач и морфофункциональных нарушений эндометрия ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) являются острый послеабортный эндометрит (ОР=1,439); послеоперационный перитонит, обусловленный осложнениями аппендэктомии (ОР=1,430); преждевременные роды в анамнезе (ОР=1,44); повторные искусственные аборты (ОР=1,5); самопроизвольный выкидыш (ОР=1,572); неразвивающаяся беременность (ОР=1,597).

3. Дифференцированный подход к выбору комплекса высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования должен быть основан на выделении различных макро- и морфотипов хронического эндометрита и включать ультразвуковое

исследование органов малого таза в сочетании с цветным доплеровским картированием, гистероскопию, морфологическое исследование эндометрия. Трансвагинальная эхография обладает высокой специфичностью (96,6%), чувствительностью (55,2%) и диагностической точностью (68,2%). Гистероскопия имеет специфичность 33,3 %, чувствительность 91,1% и диагностическую точность 89,4%. При морфологическом исследовании специфичность достигает 98%, чувствительность и диагностическая точность – 98%. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия выявляет различные морфотипы хронического эндометрита по показателям численной плотности субпопуляций лимфоцитов – плазматических клеток с фенотипом CD138⁺, Т-лимфоцитов CD 4⁺, В-лимфоцитов CD20⁺ – и определяет рецептивность эндометрия.

4. Ключевым моментом в патогенезе хронического эндометрита и снижении рецептивности эндометрия следует считать нарастание лимфоплазматической инфильтрации эндометрия, которая способствует снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах (умеренно выраженная отрицательная корреляционная связь $r = -0,4075$, $p < 0,05$) и прогрессированию фиброза стромы ($r = -0,2384$, $p < 0,05$). Сверхэкспрессия CD31, снижение уровня экспрессии VEGF в цитоплазме эпителия желёз и в цитоплазме стромальных клеток, повышение уровня экспрессии VEGFR2 способствует формированию сосудов стромы эндометрия, а низкий уровень экспрессии VEGFR1 не обеспечивает их ремоделирование.

Предикторами ограничения реализации репродуктивного потенциала являются снижение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену, ранняя гиперэкспрессия рецепторов к прогестерону, патологический ангиогенез, определяющие преждевременное созревание эндометрия (дисхроноз пролиферации железистого эпителия) и смещение окна имплантации.

5. Разработанные математические модели формирования различных макротипов хронического эндометрита позволяют прогнозировать вероятность посттравматического и инфекционного генеза развивающихся нарушений эндометрия и должны учитываться при проведении гистероскопии. Предикторами гиперпластического макротипа являются хирургические аборты, преждевременные роды и тубэктомия в анамнезе (коэффициент регрессии $-2,718$, $\chi^2 60,428$, $p < 0,001$); гипопластического макротипа – неразвивающаяся беременность и хирургические аборты в анамнезе (коэффициент регрессии $-2,815$, $\chi^2 58,337$, $p < 0,001$), ХЭ без гипер- и гипоплазии – самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, ВЗОМТ, сальпинголизис, выявление *Mycoplasma genitalium* (коэффициент регрессии $-2,173$, $\chi^2 47,568$, $p < 0,001$).

6. Критериями объективной готовности женщин к беременности после предгравидарного оздоровления служат восстановление эхографической картины эндометрия

со значением М-эхо > 7 мм; нормализация маточной гемодинамики ($RI < 0,9$, $PI < 3,0$); восстановление морфологической структуры эндометрия – соответствие строения ранней-средней фазе пролиферации; нормализация в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток; отсутствие значимых инфекционных агентов в отделяемом влагалища и цервикального канала; нормализация показателей влагалищной рН-метрии – 3,8–4,5.

7. Разработанная система дифференцированных лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий способствует повышению эффективности ведения пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе. На предгравидарном этапе она должна включать комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, позволяющих оценить рецептивность эндометрия и определить окно имплантации, что в свою очередь определяет выбор таргетной терапии с учётом планируемой беременности и необходимости проведения программ ВРТ. Ведение периода гестации при индуцированной и спонтанной беременности должно соответствовать современным постулатам стратегии акушерского риска для улучшения перинатальных исходов.

8. Внедрение научно обоснованной системы оздоровительных мероприятий у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе способствует наступлению беременности при проведении программ ВРТ у 46,0% и при планировании естественного фертильного цикла у женщин с невынашиванием в анамнезе у 97,0%, позволяет снизить частоту развития преэклампсии (2,8% при ИБ и 1,1% при НБ), увеличить число своевременных родов и снизить ПР (84,4 и 15,6% при ИБ и 91,7 и 8,3% при НБ соответственно). Показатель перинатальной смертности в исследуемых группах снизился до 3,6 и 2,0% за счёт отсутствия антенатальных потерь соответственно.

Полученные результаты позволили дать следующие **практические рекомендации**:

1. Обследование пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе должно быть направлено на выявление всех доступных изучению причин, включая генетические, анатомические, гормональные, инфекционно-воспалительные, тромбофилические и иммунные нарушения.

2. Комплекс высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования морфофункциональных нарушений эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе должен быть основан на выделении различных макро- и морфотипов хронического эндометрита и включать оценку клинико-anamnestических данных, комплексное микробиологическое исследование (бактериоскопия, рН-метрия вагинального отделяемого, бактериологический посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибиотикам), определение уровня стероидных гормонов крови для оценки овариальных

резервов и овуляции, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией сосудов матки, биопсию эндометрия для морфологического исследования и определения морфотипов ХЭ, гистероскопию для выявления макротипов ХЭ.

3. Среди методов диагностики морфофункциональных нарушений эндометрия и определения макротипов ХЭ наиболее информативным является гистероскопия, показания к которой расширяют при выявлении эхографических данных гиперпластических процессов и полипов эндометрия, внутриматочных синехий; в случае наличия в анамнезе неудач ЭКО и двух потерь беременности.

4. Наиболее информативными ИГХ-методом исследования рецептивности эндометрия, ангиогенеза и определения окна имплантации является определение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (CD31, VEGF, VEGFR1, VEGFR) для выявления различных морфотипов ХЭ CD⁴⁺, CD2⁰⁺, CD138. Данное исследование следует проводить при наличии 2 и более потерь беременности; при наличии в анамнезе неудач имплантации в программах ВРТ.

5. Выбор таргетной терапии ХЭ определяют по результатам комплексного исследования эндометрия и оценки маточной гемодинамики. Высокая частота выявленных инфекционно-воспалительных процессов у женщин с репродуктивными неудачами, среди которых воспалительные заболевания органов малого таза отмечены у каждой пятой пациентки, диктует необходимость предгравидарной диагностики и лечения данных заболеваний. Своевременное проведение антибактериальной и противовоспалительной терапии позволяет снизить активность аутоиммунного процесса в эндометрии, нормализовать параметры иммунного статуса, что создаёт предпосылки для успешной имплантации. Антибактериальную терапию проводят при выявлении значимых инфектов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*), оптимальным является использование макролидов. Нормализация биоценоза влагалища и санация очагов хронической инфекции позволяет предотвратить отторжение плодного яйца на ранних этапах беременности, обусловленного воспалительной реакцией иммунных клеток эндометрия и децидуальной ткани.

6. Ведение беременных с ИБ и невынашиванием определяется стратегией акушерского риска. Следует осуществлять мониторинг беременности в целях прогнозирования и профилактики гестационных осложнений и использовать данные доказательной медицины. Подобный алгоритм предгравидарной подготовки и ведения беременности позволяет минимизировать осложнения гестационного процесса и предотвратить перинатальные потери.

7. Органами управления практического здравоохранения внедрены разработанные модели медицинских услуг и медико-экономические стандарты в нормативные документы для

совершенствования оказания медицинской помощи женскому населению Красноярского края по профилю «Акушерство и гинекология» и «Вспомогательные репродуктивные технологии». Разработан и принят к исполнению Приказ Министерства здравоохранения Красноярского края № 432-орг от 27.08.2013 г., утвердивший «Порядок оказания медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий методом ЭКО/ИКСИ».

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в области репродуктивной медицины, научная направленность которых может развиваться по следующим направлениям: совершенствование диагностики, лечения и реабилитации при репродуктивных неудачах, путём разработки высокоэффективных клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров их течения, прогрессирования и рецидивирования. Разработка схем персонализированной диагностики и терапии морфофункциональных изменений эндометрия. Изучение молекулярно-биологических и генетических факторов, способствующих репродуктивному нездоровью женщины на популяционном уровне. Поиск новых методов сохранения фертильности и профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Базина, М.И. Особенности течения беременности ранних сроков после предгравидарной подготовки женщин с репродуктивными нарушениями / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова // Гинекология. – 2012. – №5. – С. 47-50.
2. Базина, М.И. Перинатальные исходы у женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / М.И. Базина, А.Т. Егорова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Сб. тр. Крымского гос. мед.ун-та. – Симферополь, 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 21-25.
3. Герилевич, Л.А. Значение овариального резерва при стимуляции функции яичников (обзор литературы) / Л.А. Герилевич, М.И. Базина, А.Т. Егорова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. тр. – Красноярск: Версо, 2013. – С. 19-22.
4. Егорова, А.Т. Опыт лечения бактериального вагиноза у беременных женщин клиндацином (крем вагинальный) / А.Т. Егорова, М.И. Базина, М.А. Рулева // Рос.вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, №6. – С. 68-71.
5. Егорова, А.Т. Опыт лечения кандидозного вульвовагинита у беременных залаином / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Е.А. Савицкая // Рос.вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, №4. – С. 35-38.

6. Егорова, А.Т. Соматическое и репродуктивное здоровье женщин с индуцированным многоплодием в программах ВРТ / А.Т. Егорова, М.И. Базина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Сб. тр. Крымского гос. мед.ун-та. – Симферополь, 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 117-121.

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

8. Иммунный статус эндометрия женщин с трубной формой бесплодия в программах вспомогательно-репродуктивных технологий / В.А. Хоржевский, С.А. Игошина, А.К. Кириченко, М.И. Базина, В.Д. Соколов, А.А. Барановский, И.В. Вершинин // Бюлл. СО РАМН. – 2008. – Прил. №1. – С 101-104.

9. Иммунный статус эндометрия женщин с трубной формой бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В.А. Хоржевский, С.А. Игошина, А.К. Кириченко, М.И. Базина, В.Д. Соколов, А.А. Барановский, И.В. Вершинин // Иммунологические аспекты репродукции человека: матер. междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2008. – С. 85-88.

10. Клинико-морфологическая характеристика иммунного ответа в эндометрии женщин с трубной формой первичного бесплодия / В.А. Хоржевский, С.А. Игошина, А.К. Кириченко, М.И. Базина, В.Д. Соколов, И.В. Вершинин // Пробл. репродукции. – 2008. – Т. 14, №2. – С. 48-52.

11. Клиническая оценка гистероскопии в программе ВРТ у пациенток с различными формами бесплодия / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, А.Т. Егорова, Т.А. Дьяченко // От эмбриона к человеку: III междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: Авиценна, 2011. – С. 21-22.

12. Комплексная оценка социального, репродуктивного и соматического анамнезов беременных при индуцированном многоплодии / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Мапсеенко, М.И. Базина // Рос.вестн. акушера-гинеколога. – 2014. – №4. – С. 69-73.

13. Короткий протокол индукции суперовуляции с антагонистами ГнРГ и клинические исходы при различных формах бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) / С.А. Сыромятникова, Л.А. Герилевич, М.И. Базина, А.Т. Егорова, А.В. Тростянская // Пробл. репродукции. – 2013. – №1. – С. 62-65.

14. Медикаментозное прерывание беременности в первом и во втором триместрах: метод. рекоменд. для врачей акушеров-гинекологов, клин. ординаторов, интернов / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Е.Ю. Киселева, М.Ю. Бичуряна, Г.З. Слепнева, Н.В. Хоменко. – Красноярск: КрасГМУ, 2013. – 49 с.

15. Медикаментозное прерывание беременности во II триместре (по материалам КМКБ №4 г. Красноярска) / Е.Ю. Киселева, А.Т. Егорова, М.И. Базина, М.С. Табакаева // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: тез. VII Общерос. семинара. – М., Изд-во журн. StatusPraesens. – 2014. – С. 39-40.

16. Особенности предгравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита / А.Т. Егорова, М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, Н.В. Бойчук // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. ст. межрегион. науч. - практ. конф. – Красноярск: Изд. ООО Версо, 2010. – С. 1-6.

17. Особенности предгравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием и хроническим эндометритом: метод. рекоменд. для ординаторов, врачей-интернов, акушеров-гинекологов / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Н.В. Бойчук, С.А. Сыромятникова, А.К. Кириченко. – Красноярск: Версо, 2009. – 24 с.

18. Особенности течения беременности и родов у женщин с трубной формой бесплодия после применения вспомогательных репродуктивных технологий / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, Е.В. Клыпа, Ю.Г. Гарбер, О.В. Бадулина, М.А. Потапова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: межрегион. науч.-практ. конф. – Красноярск: Изд. ООО Версо, 2011. – С. 11-16.

19. Особенности течения и перинатальные исходы при беременности высокого риска, полученной в программах ВРТ / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, Т.П. Конных, Н.С. Дряпак // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. ст. межрегион. науч.-практ. конф. – Красноярск: Изд-во ООО Версо, 2010. – С. 1-4.

20. Оценка эффективности терапии бактериального вагиноза у беременных женщин / А.Т. Егорова, М.И. Базина, М.А. Рулева, Т.В. Шемаева // Гинекология. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 42-45.

21. Прегестационная иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко, В.А. Хоржевский // Акушерство и гинекол. – 2013. – №10. – С. 46-50.

22. Профилактика преждевременных родов у женщин группы высокого риска / М.И. Базина, А.Т. Егорова, С.А. Сыромятникова, А.К. Кириченко // Доктор Ру. Гинекология Эндокринология. – 2014. – №1(89). – С. 56-60.

23. SPECAM-1 в контексте прогноза имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.А. Герилевич, А.Б. Сатмина, А.Т. Егорова, М.И. Базина, А.В. Моргун, С.А. Сыромятникова // От Эмбриона к человеку: матер. V междунар. конф. – Новосибирск: Авиценна, 2013. – С. 71-72.

24. Роль иммуноморфологической оценки эндометрия в обосновании терапии у женщин с нарушением репродуктивной системы / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова, А.К.

Кириченко, В.А. Хоржевский // От Эмбриона к человеку: матер. V междунар. конф. – Новосибирск: Авиценна, 2013. – С. 18-20.

25. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.А. Герилевич, А.Б. Салмина, А.Т. Егорова, М.И. Базина, А.В. Моргун, С.А. Сыромятникова // Пробл. репродукции. – 2013. – №5. – С. 60-63.

26. Роль СЭФР в процессе имплантации эмбрионов у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) / Л.А. Герилевич, А.Б. Салмина, А.Т. Егорова, М.И. Базина, А.В. Моргун, С.А. Сыромятникова // От Эмбриона к человеку: матер. V междунар. конф. – Новосибирск: Авиценна, 2013. – С. 69-71.

27. Современные методы подготовки шейки матки к родам / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Н.В. Жирова, А.В. Тиханович // Рос.вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – №6. – С. 93-95.

28. Социально-гигиенические аспекты репродуктивного здоровья женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вступивших в программу ЭКО // Л.А. Герилевич, М.И. Базина, А.Т. Егорова, Д.А. Маисеенко // Сборник научно-практических статей, посвященный 55-летию МБУЗ Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона. – Красноярск: Версо, 2013. – С. 5-6.

29. Структура и причины преждевременных родов в группах высокого риска / М.И. Базина, А.Т. Егоров, С.А. Сыромятникова, Н.В. Жирова // Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешенные вопросы – Казань, Сервис виртуальных конференций PaxGrid. – 2014. – С. 4-12.

30. Сыромятникова, С.А. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, А.Т. Егорова // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – №1. – С. 14-18.

31. Сыромятникова, С.А. Гистероскопия, как этап подготовки женщин с трубной формой бесплодия к программам ВРТ / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, Т.А. Дьяченко // Мать и дитя: матер. XI Всерос. науч. форума. – М., 2010. – С. 1-2.

32. Сыромятникова, С.А. Физиотерапия в подготовке женщин с трубной формой бесплодия к программе ВРТ / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, С.И. Рогова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: межрегион. науч.-практ. конф. – Красноярск: Изд. ООО Версо, 2011. – С. 155-160.

33. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.А. Ходорович, С.А. Сыромятникова, А.К. Кириченко, В.А. Хоржевский // Доктор Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – №14(115). – С. 21-28.

34. Эндометриальные факторы ангиогенеза у пациенток с невынашиванием беременности и трубной формой бесплодия / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.К.

Кириченко, В.А. Хоржевский, А.Т. Егорова, Т.А. Дьяченко // От эмбриона к человеку: III междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: Авиценна, 2011. – С. 16-18.

35. Эндотелиальная дисфункция при различных формах бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий и методы ее коррекции / Л.А. Герилевич, А.Т. Егорова, М.И. Базина, А.Б. Салмина, А.В. Моргун // Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов, клинических ординаторов, интернов. Утверждены ЦНКС КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ России 12.02.2015 г. – Красноярск: Новые компьютерные технологии, 2015. – 28 с.

36. Эндотелин-1 у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л.А. Герилевич, М.И. Базина, А.Т. Егорова, А.В. Моргун, А.В. Салмина // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – №6. – С. 1-7.

37. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от качества ооцитов и эмбрионов / Л.А. Герилевич, М.И. Базина, А.Т. Егорова, А.В. Моргун, А.В. Тростянская // Сибирское мед. обозрение. – 2014. – №3(87). – С. 29-33.

38. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, Е.Ю. Емельянова, Н.С. Савалова // Доктор Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – №11(112). – С. 8-12.

ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧАХ Базина Марина Ивановна, Россия

В существующей ныне концепции преодоления репродуктивных неудач у женщин с трубным бесплодием (ТБ) и невынашиванием беременности (НБ) доминирует необходимость восстановления морфофункционального состояния эндометрия. На основе многофакторного анализа расширено представление о причинах репродуктивных неудач, установлена частота встречаемости ХЭ, определены факторы риска его развития. Использованный комплекс рутинных и иммуногистохимических методик исследования репродуктивной системы позволил расширить представления о патогенезе ХЭ, при котором агрессивное влияние иммунокомпетентных клеток вызывает процесс недостаточной морфофункциональной регенерации эндометрия, нарушает рецептивность и адгезивные способности ткани. Научно обоснованная система лечебно-оздоровительных мероприятий у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе на предгравидарном этапе и в период гестации, обеспечивает высокую эффективность ВРТ при лечении бесплодия (46,0% в расчёте на число эмбриоперепосов), фертильных циклов при привычном НБ (97,0%), и успешное осуществление репродуктивной функции.

**PRECONCEPTION MEDICAL CARE OF WOMEN
IN REPRODUCTIVE LOSSES
Bazina Marina Ivanovna, Russia**

The necessity of the recovery of morphofunctional state of endometrium is the basic in the modern conception of negotiation of reproductive losses in women with tubal infertility and habitual miscarriage. It was expanded the overview about the causes of reproductive losses, the frequency of CE was revealed and the risk factors of CE development were determined on the basis of multivariate analysis. The used complex of routine and immunohistochemical research methods expanded the overview about the pathogenesis of CE in which the aggressive influence of immune competent cells is the cause of the process of insufficient endometrium regeneration; disturbs the receptivity and adhesivity of tissue. The science based system of the health-related measures in women with reproductive losses on the preconception level and in the gestation period provides the high effectiveness of ART in infertility treatment (46,0% per embryo transfer), fertility cycles in recurrent miscarriage (97,0%) and successful realization of reproductive function.

Подписано в печать 23.09.2016 г.
Бумага офсетная 80 г/м². Усл. п. л. 3,25. Печать ризограф.
Формат 60х90/16. Тираж 100 экз. Заказ № 259.

Отпечатано в ООО «Версо».
660079, Красноярск, ул. А. Матросова, 30к.
Тел. 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru.