

На правах рукописи

Файзуллина Диана Ильдаровна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ НЕУДАЧ ЭКО В АНАМНЕЗЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2019

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

Научный руководитель:

доцент кафедры акушерства и гинекологии
им. В. С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Илизарова Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Кузнецова Ирина Всеволодовна

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
факультета дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский
медицинский университет"
доктор медицинских наук, доцент

Каткова Надежда Юрьевна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеван-
ский, 29.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов по адресу:
119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 при
Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

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

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru> «___» _____ 2019 г.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета Д 212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Критические нарушения репродуктивной функции женщины, рост частоты бесплодия в последнее десятилетие принимают глобальный масштаб (Радзинский В.Е., 2018; Macklon N., 2017). Известно, что при биологическом риске потери беременности у здоровых пар достигают 30% (Larsen E.C. et al., 2013), а дополнительные генетические, иммунные, эпигенетические, гематологические, инфекционные, эндокринные, анатомические, психологические и другие факторы значительно снижают фертильность, прежде всего женскую (Franasiak J. M., Scott R. T., 2018). В России число бесплодных женщин в 2017 г. достигло 284 314, что составило 857,4 на 100 000 взрослого населения (Росстат, 2017). Неудивительно, что сохранение и восстановление фертильности россиянок в настоящее время определены «Национальной стратегией действий в интересах женщин на 2017–2022 годы», как приоритетное направление государственной политики.

Известной причиной, препятствующей реализации репродуктивной функции женщины, является хронический эндометрит (ХрЭ) (Коган Е. А. и соавт., 2018; Bashiri et al., 2018). ХрЭ лежит в основе нарушений морфофункционального и имплантационного потенциала эндометрия, обуславливая неудачи ЭКО (Мелкозерова О.А. и соавт., 2017; Зиганшина М.М. и соавт., 2017; Хириева П.М. и соавт., 2018). Имеющиеся разноплановые исследования, посвященные изучению патогенеза ХрЭ и последующих неудач ЭКО, отражают недостаточную изученность контроля функций эндометрия в фертильном менструальном цикле и при зачатии (Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Рыбалка А. Н. и соавт., 2017; Н. J. Park et al., 2016; Kitaya K. et al., 2017). Не прекращается поиск обусловленных ХрЭ изменений, способных нарушить репродуктивную функцию женщины в условиях полноценного эндокринного гомеостаза. Это предполагает возможность использования комплексных терапевтических методик, улучшающих структуру и функцию эндометрия для достижения эффективной имплантации эмбриона и прогрессирования

беременности (Шнейдерман М.Г. и соавт., 2015; Половнева М.И. и соавт., 2018; Амян Т.С. и соавт., 2018).

Степень разработанности темы. Изучению ХрЭ, как основной причины нарушения естественной фертильности женщины и неудач ЭКО, посвящено множество исследований. В работах последних лет расширены представления о патогенезе и предложены методы коррекции нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами (Мелкозерова О. А., 2017; Цыпурдева Н.Д., 2018), расширены клинико-морфологические и молекулярные особенности ХрЭ при бесплодии при наличии «тонкого» эндометрия, при маточной форме бесплодия и невынашивания беременности (Волкова Е.Ю., 2014; Зиганшина М.М., 2017). Имеется ряд публикаций, посвященных этиологии, диагностике и лечению повторных неудач имплантации при ВРТ (Galliano D. et al., 2015; Bashiri A. et al., 2018), в том числе вследствие ХрЭ (Park H.J. et al., 2016). Имеются единичные исследования по эффективности парацервикального введения аутоплазмы и внутриматочном введении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (ГКСФР) (Garcia-Velasco J.A. et al., 2016) при терапии привычного невынашивания, применении вспомогательных репродуктивных технологий (Xu et al., 2015; Chang et al., 2015; Eftekhar M et al., 2018). Между тем пациентки с ХрЭ после неудач ЭКО, имеют существенные особенности, которые требуют углубленного изучения. Все вышеизложенное определило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: повысить эффективность терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО.

Задачи исследования:

1. Дать медико-социальную характеристику пациенток с хроническим эндометритом после неудач ЭКО.
2. Изучить морфофункциональные характеристики эндометрия при наличии хронического эндометрита после неудач ЭКО.
3. Оценить возможности комплексной терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО с использованием технологий внутриматочного введения

гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы.

4. Разработать и научно обосновать модель математического прогнозирования успеха повторного ЭКО после комплексной терапии хронического эндометрита.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, обогащающая концепцию патогенетической терапии ХрЭ после неудач ЭКО. Доказана перспективность ее использования на практике. Установлено, что ХрЭ, приводящий к неудаче ЭКО, характеризуется сочетанием фиброза стромы и склероза спиральных артерий (74,5%), отсутствием пиноподий (38,3%), отсутствием либо выраженным дефицитом ER и PR в эпителии (соответственно 30,1% и 17,8%) и строме эндометрия (соответственно 66,8% и 17,81%). Показано, что включение у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе в комплекс патогенетической терапии ХрЭ технологий внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы статистически значительно повышает в 3,3 раза эффективность лечения и увеличивает вероятность наступления клинической беременности ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены представления о патогенезе ХрЭ после неудач ЭКО. Получены приоритетные данные о возможностях эффективного улучшения морфофункциональных характеристик эндометрия у женщин изучаемой когорты и индивидуального прогноза вероятности наступления беременности. Предложена результативная модификация традиционного комплекса патогенетической терапии ХрЭ у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе, доказана его эффективность (частота наступления клинической беременности - 65,6%, $p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Исследование проведено в период 2012-2017 гг. на кафедре акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева (зав. каф. – проф. И.Ф. Фаткуллин) Казанского государственного медицинского университета на клинических базах ООО «МЦ Айболит на Курской» (руководитель сети

медицинских центров «Айболит» — А.А. Рызванов), гинекологическом отделении ГАУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани (гл. врач — И.Х. Шарафутдинов).

В проспективное когортное рандомизированное контролируемое исследование были включены 114 женщин с ХрЭ (код МКБ: N71) и неудачами ЭКО (код МКБ: N97.2). Диагноз ХрЭ устанавливали по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, при условии наличия в эндометрии фиброза стромы, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов. Формирование клинических групп производили слепым методом. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

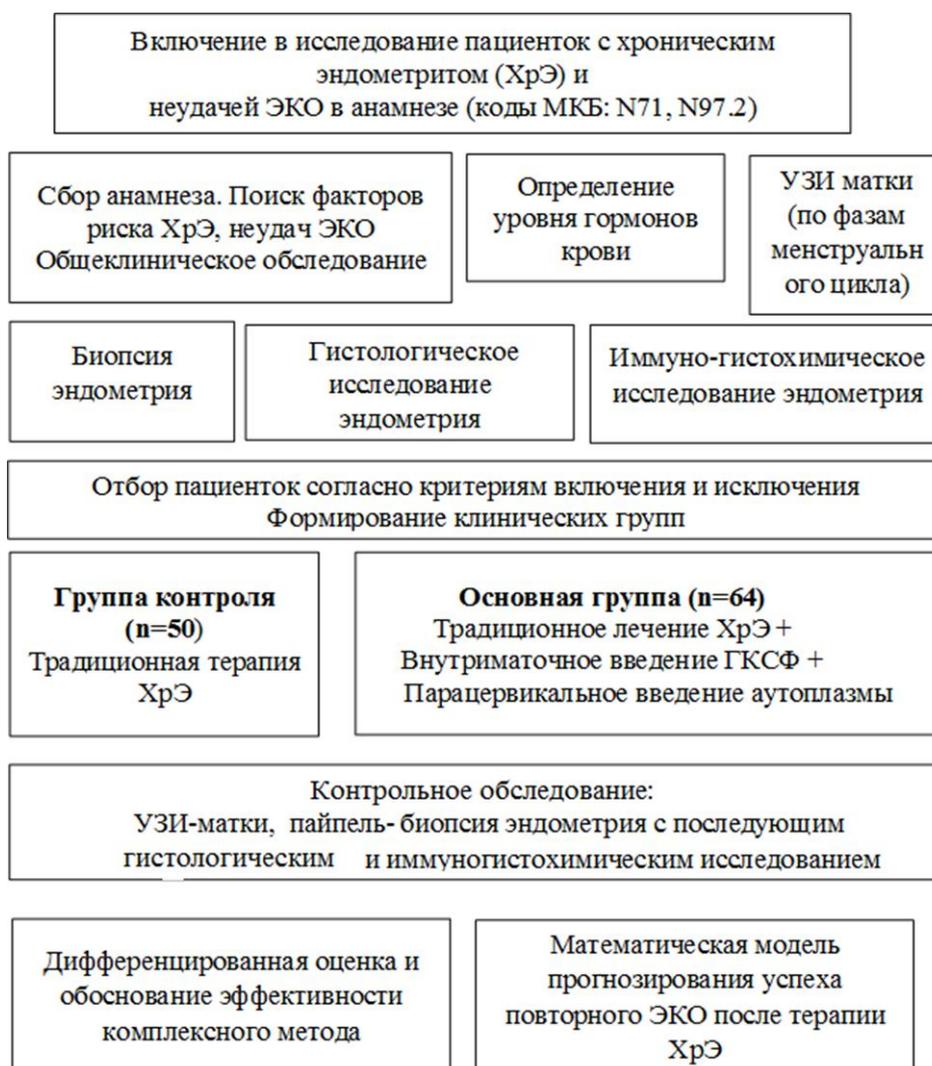


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Критериями включения в исследование явились наличие показаний к проведению ЭКО, неудача ЭКО в анамнезе с тем же супругом, подтвержденный гистологически ХрЭ, информированное согласие пациентки на включение в исследование. Критериями исключения послужили неудачи ЭКО вследствие других причин, отсутствие противопоказаний к ЭКО, онкологические заболевания.

Традиционное лечение ХрЭ включало элиминацию инфекционного агента из эндометрия при его верификации, медикаментозную и физиотерапевтическую коррекцию хронического воспалительного процесса в эндометрии, циклическую гормональную терапию по схеме: с 8 по 25 день менструального цикла назначали 17-β эстрадиол в виде геля трансдермально в дозе 1-4 мг в сутки, с 14 по 25 день — дидрогестерон в дозе 20 мг в сутки, в соответствии с инструкциями к препаратам.

Комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, включало следующие компоненты: аспирацию измененного эндометрия (на 26-27 день менструального цикла) с целью минимизации травмирующего фактора и обнажения базальной пластины, с последующим внутриматочным введением ГКСФР на 2, 3, 4 день после аспирации в сочетании с парацервикальными инъекциями аутоплазмы. Аутоплазму, полученную путем центрифугирования венозной крови пациентки в течение 5 минут, вводили в количестве 5 мл парацервикально, на 5 и 7 часах «циферблата» шейки матки по методике Ахмерова Р.Р. (2014), создавая параметральное депо факторов роста «здорового» эндометрия.

Биопсию эндометрия выполняли атравматичным наконечником Пайпеля «Ramipella» на 5-6 день после овуляции (при продолжительности цикла 28 дней - на 19-21 его день). Проводили рутинное морфологическое исследование эндометрия (ЦМИ «Арчак», директор – к.м.н., Р.А Дзамуков). При наличии секреторной трансформации оценивали извитость желез, их количество, наличие секрета в просвете, выявляли присутствие пиноподий и оценивали степень их зрелости, определяли количество спиральных артерий, степень фиброза и его

локацию, выявляли наличие воспалительных инфильтратов. Иммуногистохимическим методом определяли наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме, а также контаминацию эндометрия вирусами [вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна-Барра, энтеровирусом, аденовирусом]. Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезвоживали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5-7 мкм. Окраску срезов выполняли гематоксилином и эозином, по Ван Гизон и с применением моноклональных антител. Использовали моноклональные или поликлональные антитела, предназначенные для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток применяли тест-систему «UltraVision Quanto Detection Sitem» (Thermo Fisher Scientific, UK).

Ультразвуковое исследование матки и эндометрия выполняли на 5-7-й и 19-21-й дни менструального цикла с помощью аппарата «VOLUSON 730» (Австрия) с частотой для трансабдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального – 5 МГц в режиме «real-time processing».

Для гормонального исследования (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, АМГ, ТТГ, Т4 свободный) производили забор венозной крови в раннюю фолликулиновую фазу (реактивы Siemens, Beckman Coulter, лаборатория МЦ «Айболит на Курской»).

Положения, выносимые на защиту:

1. В основе неудач ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом лежит нарушение морфофункционального состояния эндометрия, которое обусловлено наличием сочетания фиброза стромы и склероза спиральных артерий (74,5%), отсутствием пиноподий – у 38,3%, а также отсутствием либо выраженным дефицитом ER и PR в эпителии (соответственно 30,1% и 17,8%) и строме эндометрия (соответственно 66,8% и 17,8%).

2. Эффективность терапии хронического эндометрита и успеха ЭКО определяется возможностью полной ликвидации выраженного диффузно-

очагового фиброза стромы ($p < 0,05$), роста количества и степени развития пиноподий ($p < 0,014$), нормализации уровня экспрессии ER и PR рецепторов в строме эндометрия ($p < 0,05$) и может быть прогнозирована с использованием математической модели.

3. Резервом повышения эффективности терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО является включение в комплекс лечебно-профилактических мер технологий внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы, потенцирующих восстановление морфофункционального состояния эндометрия и способствующих повышению частоты наступления клинической беременности на 45,6% ($p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов. Анализ данных производили при помощи статистических программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Оценивали показатели вариационного ряда: среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность отличий (p) средних величин определяли на основании t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора рассчитывали критерий χ^2 , при количестве наблюдений менее 10 – критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Относительный риск (ОР) наступления исхода для изучаемого фактора оценивали с 95%-м (верхним и нижним) доверительным интервалом (ДИ). Для прогнозирования вероятности того или иного исхода на основании определенного параметра применяли метод логистической регрессии. Вероятность события (y) обозначали как «более 0,5» или «менее 0,5».

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: X, XI Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017; 2018), Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018), Российском научно-практическом конгрессе «Здоровье человека в XXI веке (Казань, 2017; 2018).

Разработанная методика комплексной терапии ХрЭ у пациенток после неудач ЭКО в анамнез, внедрена в клиническую практик ООО «МЦ Айболит на

Курской» (гл. врач - А.А. Рызванов), ООО «Качество жизни» (гл. врач - д.м.н. Н.А. Илизарова), гинекологического отделения ГАУЗ «Клиника медицинского университета» (гл. врач - И.Х. Шарафутдинов). Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (зав. кафедрой — проф. И.Ф. Фаткуллин).

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

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, 3 из которых - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы. Работа изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 23 рисунками. Представлено 206 источников литературы, из них 88 отечественных и 118 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что группу пациенток с хроническим эндометритом после неудач ЭКО формируют женщины позднего репродуктивного возраста (в среднем $38,57 \pm 2,11$ года), без вредных привычек (74,6%), имеющие высшее образование (78,9%) и состоящие в браке (97,3%). Средние значения возраста в основной и контрольной группах не различались (соответственно $38,77 \pm 2,01$ и $38,32 \pm 2,22$ лет, $p < 0,05$), однако среднее число браков в основной группе было достоверно больше, чем в контрольной ($p < 0,05$). Индекс массы тела в среднем составлял $24,13 \pm 3,28$ (от 17,2 до 32,7), и был сопоставим между группами (соответственно $24,31 \pm 3,27$ и $23,9 \pm 3,31$, $p > 0,05$). Большинство пациенток проживали в г. Казани (в основной группе - 84,4%; в контрольной - 92,0%, $p > 0,05$). Женщины

сравниваемых групп были сопоставимы по образованию, наличию вредных привычек, семейному положению, менструальному, контрацептивному анамнезу.

Проведенный анализ показал, что для пациенток исследуемой группы характерны наличие в анамнезе урогенитальных инфекций (100%), невоспалительные болезни влагалища (100%) и шейки матки (89,5%), а также вирусная инвазия эндометрия (97,3%), обусловленная наличием в анамнезе внутриматочных вмешательств (выскабливание слизистой полости матки, полипэктомия, рассечение спаек или перегородки матки - 60,5%), зачастую неоднократных (12,3%).

При составлении вирусологического портрета эндометрия перед проведением настоящего ЭКО установлено, что у большинства женщин выявляются моно-вирусы или их комбинация (до 23 вариантов), наиболее частые из которых - энтеровирус (29,0%) либо сочетание аденовируса и ЦМВ. Значимых межгрупповых отличий в частоте выявления в эндометрии различных вирусов и их комбинаций установлено не было, что обосновало правомочность единых подходов к противовирусной терапии в обеих группах.

Уровни гонадотропных, тиреотропного и антимюллера гормона, пролактин, свободного тироксина в крови у женщин в сравниваемых группах (Таблица 1) были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Результат исследования гормонов крови пациенток групп сравнения исследования до лечения ХрЭ

Показатель	Основная группа	Контроль	p
	M±SD		
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	7,78±1,03	7,78±1,24	>0,05
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	8,26±3,49	7,92±3,31	>0,05
Антимюллеров гормон, нг/мл	4,39±3,31	4,83±3,42	>0,05
Тиреотропный гормон, мЕд/л	1,97±0,42	1,99±0,46	>0,05
Пролактин, мЕ/мл	519,3±247,42	528,98±255,58	>0,05
Тироксин свободный, пмоль/л	16,41±3,05	16,65±4,26	>0,05

Ультразвуковые параметры матки в группах также оказались сопоставимы. Толщина эндометрия соответствовала критериям включения, составляя

соответственно $5,73 \pm 0,81$ мм и $5,64 \pm 0,71$ мм ($p > 0,05$). Индекс резистентности спиральных артерий (RI) до лечения в основной группе и группе контроля так же не различался (соответственно $0,54 \pm 0,08$ и $0,57 \pm 0,09$, $p > 0,05$).

При морфологическом исследовании эндометрия было установлено соответствие эндометрия второй фазе менструального цикла у 81,3% женщин в основной группе и у 86,0% - в контрольной ($p > 0,05$). При оценке состояния эндометрия до лечения (Таблица 2) доли женщин с фиброзом стромы и желез, склерозом спиральных артерий в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Результаты морфологического исследования эндометрия у пациенток групп исследования до лечения ХрЭ

Гистологическая характеристика эндометрия	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	% к итогу	абс.	% к итогу
Фиброз стромы				
Выраженный фиброз	17	26,5	11	22
Умеренный фиброз	36	56,3	27	54
Легкий фиброз	9	14,1	9	18
Грубый диффузно-очаговый фиброз	2	3,1	1	2
Без фиброза	0	0	2	4
Фиброз желез				
Нет	12	18,8	11	22
Да	52	81,3	39	78
Склероз спиральных артерий				
Нет	16	25,0	13	26
Да	48	75,0	37	74

Исходное состояние пиноподий до лечения ХрЭ в сравниваемых группах не различалось (Рисунок 2).

Характеристики экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эпителии и строме эндометрия до лечения в сравниваемых группах (Таблица 3) также значимо не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия позволили выявить основные звенья патогенеза ХрЭ у женщин, перенесших неудачи ЭКО: сочетание фиброза стромы и желез эпителия,

склероз спиральных артерий, отсутствие пиноподий, отсутствие или выраженный дефицит ER и PR в эпителии и в строме эндометрия.

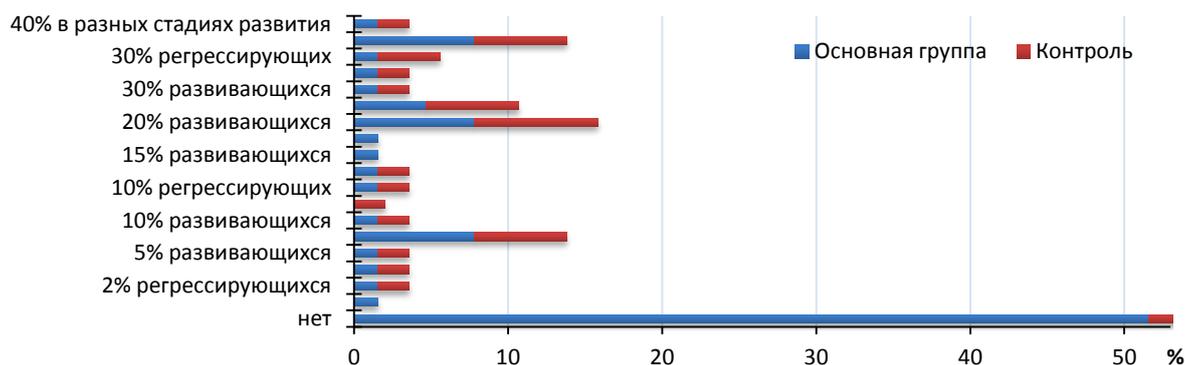


Рисунок 2 — Результаты исследования состояния пиноподий до лечения ХрЭ в сравниваемых группах

Таблица 3 — Характеристика экспрессии ER и PR рецепторов в эпителии и строме эндометрия в сравниваемых группах до начала лечения

Группы	абс., % к итогу	Характеристика экспрессии				
		Норма	Умеренный дефицит	Выраженный дефицит	Избыток	Отсутствие
ER в эпителии						
Основная группа	абс. число	27	13	6	15	3
	% к итогу	42,2	20,3	9,4	23,4	4,7
Контроль	абс. число	15	11	5	16	3
	% к итогу	30,0	22,0	10,0	32,0	6,0
ER в строме						
Основная группа	абс. число	20	15	13	8	8
	% к итогу	31,3	23,4	20,31	12,5	12,5
Контроль	абс. число	19	7	12	7	5
	% к итогу	38,0	14,0	24,0	14,0	10,0
PR в эпителии						
Основная группа	абс. число	41	8	4	10	1
	% к итогу	64,1	12,5	6,3	15,6	1,6
Контроль	абс. число	32	5	4	8	1
	% к итогу	64,0	10,0	8,0	16,0	2,0
PR в строме						
Основная группа	абс. число	47	5	4	7	1
	% к итогу	73,4	7,8	6,3	10,9	1,6
Контроль	абс. число	38	1	4	6	1
	% к итогу	76,0	2,0	8,0	12,0	2,0

После проведенной терапии в обеих группах отмечено значимое ($p < 0,05$) увеличение толщины эндометрия (в основной группе - до $9,25 \pm 1,36$ мм, в группе контроля - до $9,0 \pm 1,62$ мм).

Однако при оценке морфофункционального состояния эндометрия после лечения выявлены отличия между группами по полному отсутствию выраженного фиброза стромы (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты морфологического исследования эндометрия у пациенток групп исследования после лечения ХрЭ

Морфологическая характеристика	Основная группа		Контрольная группа		Достоверность отличий
	абс.	% к итогу	абс.	% к итогу	
Выраженность фиброза стромы					
Выраженный фиброз	нет		1	2	$\chi^2 = 0,65, p > 0,05$
Умеренный фиброз	2	3,1	8	16	$\chi^2 = 2,56, p > 0,05$
Легкий фиброз	26	40,6	18	36	$\chi^2 = 1,16, p > 0,05$
Без фиброза	36	56,3	22	44	$\chi^2 = 2,94, p > 0,05$
Фиброз желез					
Нет	45	70,3	28	56	$\chi^2 = 3,48, p > 0,05$
Да	19	29,7	22	44	
Склероз спиральных артерий					
Нет	52	81,3	36	72	$\chi^2 = 1,17, p > 0,05$
Да	12	18,8	14	28	
Комплексная железистая гиперплазия					
Да	8	12,5	12	24	$\chi^2 = 0,45, p > 0,05$
Нет	56	87,5	38	76	
Очаговая гиперплазия / тенденция к образованию полипов					
Нет	61	95,3	42	84	$\chi^2 = 0,37, p > 0,05$
Да	3	4,7	8	16	

Кроме того, после проведенной комплексной терапии в основной группе, в сравнении с группой контроля, отмечено увеличение в эндометрии удельного веса развивающихся и развитых полипов (Рисунок 3).

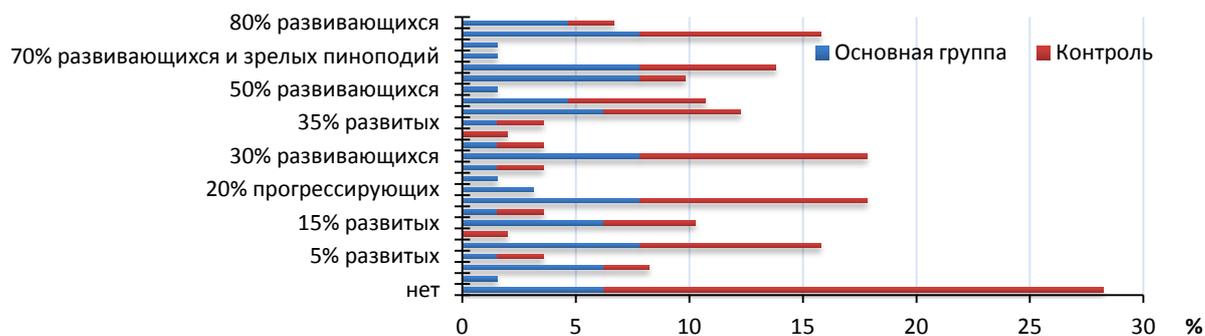


Рисунок 3 — Результаты исследования состояния пиноподий после лечения ХрЭ в сравниваемых группах

Следует отметить, что оба курса терапии ХрЭ оказались эффективными. Было отмечено значительное уменьшение доли женщин с отсутствием пиноподий в основной группе с 51,6% до 1,56% ($p < 0,05$), в группе контроля - с 50,0% до 22,0% ($p < 0,05$). При этом доля женщин с отсутствием пиноподий в основной группе после лечения была ниже, чем в группе контроля – соответственно 1,56% и 22,0%, ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в Таблице 5, после проведенной терапии в основной и контрольной группах отмечена нормализация экспрессии ER и PR рецепторов, достоверное увеличение доли женщин с нормальной экспрессией ER в эпителии эндометрия ($p < 0,05$).

Таблица 5 — Доля женщин с нормальной экспрессией рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометрии после лечения

Тип рецептора и его локализация	Основная группа		Контроль		Достоверность отличий
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	абс. (% к итогу)				
	1	2	3	4	
ER в эпителии	27 (42,2)	45 (70,3)	15 (30)	30 (60)	$\chi^2_{p1-p2}=10,2, p < 0,05$ $\chi^2_{p3-p4}=9, p < 0,05$
ER в строме	20 (31,3)	38 (59,4)	19 (38)	27 (54)	$\chi^2_{p1-p2}=10,14, p < 0,05$ $\chi^2_{p3-p4}=2,55, p > 0,05$
PR в эпителии	41 (64,1)	49 (76,6)	32 (64)	38 (76)	$\chi^2_{p1-p2}=2,38, p > 0,05$ $\chi^2_{p3-p4}=1,7, p > 0,05$
PR в строме	47 (73,4)	56 (87,5)	38 (76)	42 (84)	$\chi^2_{p1-p2}=3,99, p < 0,05$ $\chi^2_{p3-p4}=0,99, p > 0,05$

В основной группе так же отмечено значимое увеличение доли женщин с нормальной экспрессией ER и PR в строме эндометрия ($p < 0,05$), что сочеталось с полным отсутствием выраженного фиброза стромы (Рисунок 5).

На эффективность комплексного или традиционного метода терапии ХрЭ и удаchi повторного ЭКО влияли факторы гинекологического анамнеза (Таблица 6). В группе женщин с невоспалительными заболеваниями шейки матки и влагалища, урогенитальными инфекциями (уреаплазменной, сочетанием уреаплазменной и хламидийной), полипэктомией в анамнезе комплексная терапия продемонстрировала большую эффективность терапии ХрЭ после неудач ЭКО.

Таблица 6 — Частота наступления клинической беременности в зависимости от наличия факторов гинекологического анамнеза

Фактор риска	Основная группа		Контроль		Достоверность отличий
	Беременность наступила				
	Да	Нет	Да	Нет	
	абс. (% к итогу)	абс. (% к итогу)	абс. (% к итогу)	абс. (% к итогу)	
Невоспалительные заболевания шейки матки	37 (57,8)	20 (31,3)	9 (18)	36 (72)	$\chi^2 = 18,713$, $p < 0,05$
Уреаплазменная инфекция	24 (37,5)	12 (18,8)	6 (12)	18 (36)	$\chi^2 = 8,403$, $p < 0,05$
Уреаплазменная и хламидийная инфекция	13 (20,3)	8 (12,5)	0	10 (20)	$\chi^2 = 8,27$, $p < 0,05$
Невоспалительные заболевания влагалища	42 (65,63)	21 (32,81)	10 (20)	40 (80)	$\chi^2 = 22,596$, $p < 0,05$
Полипэктомия	9 (14,1)	1 (1,6)	2 (4)	8 (16)	$\chi^2 = 7,27$, $p < 0,05$

Число браков в анамнезе оказалось прогностически значимым фактором, и наличие более одного брака было сопряжено с большей вероятностью наступления беременности. На основании числа браков в анамнезе с использованием метода логистической регрессии была разработана модель прогноза вероятности наступления беременности при повторном ЭКО после терапии ХрЭ ($\chi^2 = 4,85$, $p < 0,05$): $y = \exp(1,410741552436 + (0,83822235924897) * x) / (1 + \exp(1,410741552436 + (0,83822235924897) * x))$,

где x – число браков. При значении «у» более 0,5 – можно прогнозировать неуспех ЭКО (отсутствие беременности), при значении «у» более 0,5 – можно прогнозировать успех ЭКО (наступление беременности).

Толщина эндометрия после лечения также явилась предиктором прогноза вероятностного наступления беременности при повторном ЭКО, независимо от типа терапии ХрЭ.

Получена достоверно значимая модель математического прогноза ($\chi^2=3,94$, $p<0,05$): $y=\exp(-2,546391859229+(0,25889557062668)*x)/$
 $(1+\exp(-2,546391859229+(0,25889557062668)*x))$,

где x – толщина эндометрия. При значении «у» более 0,5 – можно прогнозировать неуспех ЭКО (отсутствие беременности), при значении «у» более 0,5 – можно прогнозировать успех ЭКО (наступление беременности).

После комплексной терапии в основной группе было отмечено восстановление морфологии эндометрия, а именно: устранение грубого фиброза, появление спиральных артериол, достаточного количества зрелых пиноподий и восстановление равновесия между рецепторами в железах и строме. Комплексная терапия ХрЭ после неудач ЭКО в сравнении с традиционной оказалась ассоциирована с большей ($p<0,05$) вероятностью наступления беременности: при выраженном фиброзе стромы эндометрия - ОР=1,43 [95% ДИ: 0,22-9,35].

Количество и зрелость пиноподий явились важным показателем прогноза фертильности. На основании оценки количества развитых пиноподий с использованием метода логистической регрессии была получена математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность наступления клинической беременности при повторном ЭКО после терапии ХрЭ ($\chi^2=5,27$, $p<0,05$):

$$y = \exp(-108,1317805508 + (270,32945150861) * x) / (1 + \exp(-108,1317805508 + (270,32945150861) * x)),$$

где x – наличие 40% развитых пиноподий. При значении « y » более 0,5 — можно прогнозировать неуспех ЭКО (отсутствие беременности), при значении « y » более 0,5- можно прогнозировать успех ЭКО (наступление клинической беременности).

В ходе исследования был оценен ОР наступления клинической беременности при комплексной терапии ХрЭ при различной экспрессии ER и PR в эпителии или строме эндометрия. Установлено, что вероятность наступления беременности значительно выше при нормальном количестве и избытке ER в эпителии, нормальном количестве ER в строме, нормальном количестве PR в эпителии и строме после комплексной терапии, чем после традиционной (Таблица 7).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанная модификация комплексной терапии ХрЭ у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе, способствует восстановлению морфофункционального состояния эндометрия и повышению частоты наступления клинической беременности.

Таблица 7 — ОР наступления беременности при комплексной терапии ХрЭ в зависимости от экспрессии ER и PR в эпителии или строме эндометрия

Характер экспрессии	ER	PR
	ОР [95% ДИ]	
В эпителии		
Норма	2,58 [95% ДИ 1,38-4,83]	3,1 [95% ДИ 1,71-5,62]
Избыток	3,94 [95% ДИ 1,13-13,74]	4,2 [95% ДИ 0,67-26,31]
В строме		
Норма	3,2 [95% ДИ 1,53-6,66]	2,93 [95% ДИ 1,66-5,16]
Умеренный дефицит	2,67 [95% ДИ 0,88-8,09]	-
Избыток	4 [95% ДИ 0,73-21,84]	-

При оценке результатов лечения в сравниваемых группах было установлено, что при использовании предложенного комплекса терапии частота наступления клинической беременности по сравнению с таковой при

традиционном лечении повышается в 3,3 раза (соответственно 65,6% против 20,0%, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХрЭ эндометрит остается значимой причиной нарушения репродуктивной функции женщин. Механизмы ХЭ, определяющие выбор методов комплексного лечения, изучены недостаточно, особенно у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Проведенный анализ показал, что патогенетическими особенностями ХрЭ, приводящего к неудачам ЭКО, является сочетание фиброза стромы и склероза спиральных артерий, отсутствие пиноподий, выраженный дефицит вплоть до полного отсутствия ER и PR в эпителии и строме эндометрия. Результаты настоящего исследования позволили модифицировать традиционный подход к терапии ХрЭ у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе путем включения в комплексную терапию технологии внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы. Предложенная модификация в сравнении с традиционной значимо ($p < 0,05$) повышает эффективность лечения, увеличивая вероятность наступления клинической беременности.

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

1. Группу пациенток с хроническим эндометритом после неудач ЭКО формируют женщины позднего репродуктивного возраста (в среднем $38,57 \pm 2,11$ года), состоящие в зарегистрированном браке (97,3%), преимущественно повторном (46,5%), без вредных привычек (74,6%), проживающие в мегаполисе (87,7%) и имеющие высшее образование (78,9%). Для них характерны наличие в анамнезе урогенитальных инфекций (100%), невоспалительные болезни влагалища (100%) и шейки матки (89,5%), а также вирусная инвазия эндометрия (97,3%), обусловленная наличием в анамнезе внутриматочных вмешательств (выскабливание слизистой полости матки, полипэктомия, рассечение спаек или перегородки матки) (60,5%), зачастую неоднократных (12,3%).

2. Эндометрий пациенток изучаемой когорты характеризуется сочетанием фиброза стромы и склероза спиральных артерий (74,5%), отсутствием пиноподий (38,3%), а также отсутствием или выраженным дефицитом ER и PR в эпителии (соответственно 30,1% и 17,8%) и строме эндометрия (соответственно 66,8% и 17,8%).

3. Включение в комплекс патогенетической терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО технологий внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы способствует увеличению толщины эндометрия (с 5,73 мм до 9,25 мм, $p < 0,05$), росту пиноподий в эндометрии (до 40% и выше, $p < 0,05$), значительному уменьшению либо исчезновению признаков умеренного или выраженного фиброза стромы эндометрия ($p < 0,05$) и сопровождается нормализацией уровня экспрессии ER ($p < 0,01$) и PR ($p < 0,05$) в строме эндометрия.

4. Комплексная терапия хронического эндометрита после неудач ЭКО в сравнении с традиционной ассоциирована с большей ($p < 0,05$) вероятностью наступления беременности: при выраженном фиброзе стромы – в 1,43 раза; при отсутствии пиноподий - в 13,64 раза; при нормальном количестве либо избытке ER в эпителии - в 2,58 раза, в строме – в 3,2 раза, при нормальном количестве PR в эпителии - в 3,1 раза, в строме – в 2,93 раза.

5. При использовании предложенного комплекса терапии частота наступления клинической беременности по сравнению с таковой при традиционном лечении повышается в 3,3 раза (соответственно 65,6% против 20,0%, $p < 0,05$).

6. Разработанные прогностические модели с использованием персональных анамнестических (число браков в анамнезе, $\chi^2=4,85$, $p < 0,05$), ультразвуковых (толщина эндометрия, $\chi^2=3,94$, $p < 0,05$), гистологических (количество пиноподий, $\chi^2=5,27$, $p < 0,05$) параметров позволяет оценить вероятность наступления беременности при повторном ЭКО после терапии хронического эндометрита (при $y > 0,5$ – беременность вероятна).

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. При диспансерном наблюдении женщин позднего репродуктивного возраста, планирующих беременность после неудач ЭКО, проживание их в мегаполисе, повторный брак, наличие урогенитальной инфекции, в том числе в анамнезе, а также невоспалительных болезней влагалища и/или шейки матки, верификацию вирусной инвазии эндометрия, перенесенные внутриматочные хирургические вмешательства следует расценивать как медико-социальные факторы риска хронического эндометрита и неудач ЭКО. В этой группе женщин необходимо прогнозировать успех ЭКО с помощью предложенной математической модели.

2. Для прогноза успеха повторного ЭКО после терапии хронического эндометрита необходимы УЗИ матки (оценка толщины эндометрия), морфологическое (оценка наличия выраженного и грубого диффузно-очагового фиброза стромы эндометрия, количества и качества пиноподий) и иммуно-гистохимическое (оценка уровня экспрессии ER и PR в эпителии и строме эндометрия) исследование эндометрия.

3. При наличии у пациенток с хроническим эндометритом и неудачами ЭКО в анамнезе при УЗИ толщины эндометрия 7 мм и менее на 19-21й день менструального цикла, по результатам пайпель-биопсии - грубого или умеренного фиброза стромы в сочетании со склерозом спиральных артерий и отсутствием пиноподий, а также при выраженном дефиците ER и PR в эпителии и в строме эндометрия целесообразно включение в комплекс традиционной терапии технологий внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы.

4. Комплекс патогенетической терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО должен включать элиминацию инфекционного агента, циклическую гормональную терапию 17-β эстрадиолом + дидрогестерон + аспирацию скомпрометированного эндометрия на 26-27 д.м.ц. + внутриматочное введение препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста на 2, 3, 4 дни после аспирации + парацервикальные инъекции аутоплазмы (по 5 мл на 5 и 7 часах

условного циферблата на 2,3,4 день после аспирации эндометрия). При достижении толщины эндометрия 8 мм и более при контрольном УЗИ, значительном уменьшении или исчезновении признаков диффузно-очагового фиброза стромы эндометрия, нормализации уровня экспрессии ER и PR, увеличении количества пиноподий до 40% и выше при контрольной пайпель-биопсии – показано планирование беременности в следующем цикле.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективным является дальнейшее изучение патогенеза ХрЭ, приводящего к нарушению имплантации эмбриона и неудачам ЭКО, а также возможности влияния комплексной терапии с использованием технологий внутриматочного введения ГКСФР и парацервикального введения аутоплазмы на процессы имплантации в естественном или индуцированном цикле у пациенток с ХрЭ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами ЭКО / Н.А. Илизарова, Р.А. Дзамуков, Д.И. Файзуллина [и соавт.] // Медицинский альманах. – 2017. – №6 (51) – С.72 – 74.

2. Рациональный подход в диагностике и терапии репродуктивных потерь. Новый взгляд на проблему [Электронный ресурс] / Н. А. Илизарова, В. Л. Сабирова, Д. И. Файзуллина, Ю. П. Демидова // Женское здоровье: сетевое издание. – 2018. – №3 (22). – Режим доступа: <http://journal.gynecology.school/statyi/racionalnyj-podhod-v-diagnostike-i-terapii-reproduktivnyh-poter-novyj-vzglyad-na-problemu>.

3. Проект «Территория безопасности от венозных тромбозных осложнений». Результаты фокус - группы акушерского профиля // Н. А. Илизарова, С.И. Сафиуллина, Д.И. Файзуллина, С.В. Губайдуллина [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - №18(5) – С.27-31.

4. Файзуллина, Д.И. Современные возможности таргетной профилактики имплантационной недостаточности эндометрия [Электронный ресурс] / Д.И. Файзуллина, И.Ф. Фаткуллин, Н.А. Илизарова // Современные проблемы

науки и образования. – 2018. – №6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28309>.

5. Target therapy of implantation disorders in patient with recurrent pregnancy loss and IVF failures / N.A. Ilizarova, S.I. Safiullina, D.I. Faizullina [et al.] // XXVI Европ. конгр. перинатальной медицины : материалы конгресса. – Санкт-Петербург. – 2018. – С. 21.

6. Роль аденовируса в развитии аутоиммунного эндометрита / В.И. Яковлева, Н.А. Илизарова, Д.И. Файзуллина [и соавт.] // XXIII Всерос. конфер. молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии-2017» : матер. конф. – Санкт-Петербург. –2017. – С. 235–236.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПОСЛЕ НЕУДАЧ ЭКО В АНАМНЕЗЕ

Файзуллина Диана Ильдаровна

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблематике терапии хронического эндометрита у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. В результате исследования расширены представления о патогенезе хронического эндометрита после неудач ЭКО, показаны возможности повышения эффективности его патогенетической терапии, потенцирующей восстановление морфофункционального состояния эндометрия, а также математического прогнозирования успеха повторного ЭКО. Доказано, что включение в комплекс терапии хронического эндометрита технологий внутриматочного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора и парацервикального введения аутоплазмы повышает эффективность терапии и увеличивает вероятность наступления клинической беременности при повторном ЭКО в 3,3 раза ($p < 0,05$).

EFFICIENCY OF COMPLEX THERAPY OF CHRONIC ENDOMETRITIS AFTER IVF FAILURE IN ANAMNESIS

Faizullina Diana Ildarovna

(Russia)

The dissertation research is devoted to the treatment of chronic endometritis in patients with a history of IVF failure. As a result of the study, the ideas about the pathogenesis of the pathogenesis of chronic endometritis after IVF failures were expanded, the possibilities of increasing the effectiveness of its pathogenetic therapy, potentiating the restoration of the endometrial morphofunctional state, as well as mathematical prediction of the success of IVF were shown. It has been proven that the inclusion into the complex of pathogenetic therapy of chronic endometritis after IVF failures technologies of intrauterine injection of granulocyte colony-stimulating factor and paracervical administration of autoplasm increases the effectiveness of therapy and increases the likelihood of clinical pregnancy by 3.3 times ($p < 0.05$).