

На правах рукописи

**Кобаидзе
Екатерина Глахоевна**

**ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ НА ОСНОВАНИИ
КОМПЛЕКСНОГО ИЗУЧЕНИЯ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ,
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Волгоград 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Падруль Михаил Михайлович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Боровкова Людмила Васильевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мальцева Лариса Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Тапильская Наталья Игоревна

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «___» _____ 2019 года в _____ на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; на сайте www.volgmed.ru, с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
Д208.008.10 доктор медицинских наук,
профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Улучшение состояние здоровья жителей России является одним из важных направлений деятельности государства. Рост экстрагенитальной патологии, онкологических заболеваний органов репродуктивной системы приводит к дополнительному ухудшению здоровья и снижению фертильности женщин [Здравоохранение в России, 2018]. Своевременная диагностика этиологического агента воспалительных заболеваний органов малого таза неспецифической этиологии затруднена из-за разнообразия клинических проявлений и трудности определения инфекта [Wiesenfeld H.C. et al., 2012; Pearce M.M. et al., 2015; Moreno I. et al., 2016]. В настоящее время невозможно представить диагностику и терапию хронического эндометрита в отрыве от многих медицинских и социальных проблем. Хронический эндометрит является причиной нарушения здоровья, клинические проявления болезни чаще наблюдаются в репродуктивном возрасте, заболевание характеризуется длительным течением, нарушением менструальной, генеративной функций и вносит свой вклад в сохранение высоких показателей репродуктивных потерь [Петров В.А., 2012; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Гогсадзе Л.Г., Манухин И.Б., 2013; Калинина Н.М., 2015; Мелкозерова О.А., 2017]. Ведущая роль хронического эндометрита в нарушении функции эндометрия отражена во многих работах отечественных и иностранных авторов [Johnston-MacAnanny E.V. et al., 2010; Коган Е.А. и др., 2012; Петров В.А., 2012; Гогсадзе Л.Г. и др., 2013; Казачков Е.Л. и др., 2013; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Cicinelli E. et al., 2015; McQueen D.B. et al., 2015; Bouet P. et al., 2016; Kitaya K. et al., 2016; Kushnir V.A. et al., 2016; Мелкозерова О.А., 2017; Мальцева Л.И., 2018]. Несмотря на рост применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в лечении бесплодия, ХЭ остается одной из главных причин неудач [Мелкозерова О.А. 2017; Sarapik A. et al., 2010; Bouet P.E. et al., 2016].

Количество больных с хроническим эндометритом увеличивается. После резолюции всемирного конгресса акушеров-гинекологов (XVIII Конгресс FIGO, 2012) случай неразвившейся беременности считается началом хронического воспалительного процесса в матке. У половины больных со спонтанным прекращением гестации наблюдается неразвивающаяся беременность [Радзинский В.Е., 2013; Мальцева Л.И., 2018], соответственно, увеличение количества пациенток с хроническим эндометритом не вызывает сомнения. Клинические проявления болезни достаточно разнообразны, что не может не оказывать негативное влияние на качество жизни женщины, ее трудоспособность и социальное благополучие.

Степень разработанности темы. Проблемы терапии хронического эндометрита кроются в вопросах сложного, но активно изучающегося патогенеза данной патологии. Регресс воспалительного процесса в эндометрии после применения антибиотиков подтверждает в большинстве случаев бактериальную природу воспаления [Cicinelli E. et al., 2014; 2015; Gutarra-Vilchez R. et al., 2014; Chang Y. et al., 2015; Мелкозерова О.А., 2017; Мальцева Л.И., 2018], хотя самым дискуссионным все еще остается вопрос диагностики и элиминации инфекта. С точки зрения современной медицины, организм человека рассматривается как единая экосистема, в которой нормальная и условно-патогенная микрофлора имеет огромное значение для ее оптимального существования [Gajer P. et al., 2012; Swidsinski A. et al., 2013; Romero R. et al., 2014; Mitchell CM. et al., 2015; Mor A. et al., 2015; Khan KN. et al., 2016; Walther-Antonio et al., 2016]. На фоне активного тренда в медицине по изучению микробиома человека антибиотикотерапия приобретает более рациональные черты. Сегодня в странах с развитой системой здравоохранения проблема антибиотикорезистентности достигла особой актуальности, она может стать причиной более 700 000 смертельных случаев в мире ежегодно (Распоряжение Правительства РФ

от 25.09.2017 г. №2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»). В 2017 г. опубликовано распоряжение Правительства РФ, которое разработано с учетом положений стратегии национальной безопасности РФ, утвержденной Указом Президента РФ от 31 декабря 2015 г. № 683, «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации», согласно которому предупреждение распространения антимикробной резистентности выводится в ранг государственной задачи. Сегодня одна из причин распространения антибиотикорезистентности – нерациональное и бесконтрольное применение противомикробных препаратов в практическом здравоохранении, приводящее к нарушению качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека [Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 г. №2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»; Flenady V. et al., 2013; Thinkhamrop J. et al., 2015]. В связи с этим необходимо применение современных методов диагностики и интерпретации результатов обследования, что позволит расширить представление о патогенетических механизмах хронического эндометрита, поможет разработать персонифицированную лечебно-профилактическую программу, направленную на улучшение здоровья и качества жизни больных.

С целью повышения эффективности терапии хронического эндометрита нужен комплексный, многофакторный подход. Изучение микробиоты мочевого тракта как фактора в патогенезе хронического эндометрита, микробиоты кишечника как возможного резервуара эндогенных микроорганизмов при контаминации мочеполовых органов позволит ответить на ряд вопросов, среди которых: какова роль эндогенной условно-патогенной микрофлоры кишечника в хроническом, рецидивном течении эндометрита, как определить этиологически значимый инфект для конкретного пациента и минимизировать ошибки терапии, какова роль иммунологических и генетических факторов в патогенетическом механизме болезни?

Сегодня не только лечение бесплодия, но и стратегию общего оздоровления, включающую терапию и профилактику боли, аномальных маточных кровотечений, анемии, профилактику онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у больных с хроническим эндометритом, надо рассматривать как возможность увеличения репродуктивного потенциала России и трудоспособной части женского населения.

Цель исследования – разработать персонифицированную программу диагностики и лечения хронического эндометрита на основе комплексного многофакторного анализа клиничко-anamнестических, микробиологических, иммунологических и генетических факторов.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику клиничко-anamнестическим особенностям и оценить роль экстрагенитальной патологии при хроническом эндометрите.
2. Изучить микробиоценоз мочевого тракта, кишечника во взаимосвязи с сопутствующей гинекологической и соматической патологией при хроническом эндометрите.
3. Исследовать частоту аллельных пар по полиморфным локусам генов регуляции эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, пролиферации и апоптоза, иммунорегуляции, онкопролиферативных состояний, рецепторов активации пролиферации пероксисом, ремоделирования тканей, рецептора половых стероидов, детоксикации и определить межгенные ассоциации с сопутствующей гинекологической и соматической патологией у больных с хроническим эндометритом.
4. Изучить особенности иммунного статуса путем оценки субпопуляции лимфоцитов и про- и противовоспалительных цитокинов, определить их ассоциации с полиморфны-

ми локусами изучаемых генов и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией.

5. Оценить качество жизни женщин с хроническим эндометритом.

6. Методом пошагового дискриминантного анализа определить значимые иммунологические, генетические и клинические параметры, характерные для хронического эндометрита.

7. Разработать математическую модель прогноза факторов, влияющих на эффективность терапии хронического эндометрита, и составить патогенетически обоснованную персонафицированную программу диагностических и лечебных мероприятий.

8. Оценить эффективность предложенной персонафицированной терапии в динамике у больных с хроническим эндометритом.

Научная новизна. Впервые проанализированы и сопоставлены клиничко-анамнестические особенности больных с хроническим эндометритом, проведена оценка роли отягощённого гинекологического и экстрагенитального анамнеза в патогенезе хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. Впервые продемонстрированы высокая частота сопутствующей патологии органов пищеварения, мочевыводящих путей, доброкачественная дисплазия молочной железы и низкий уровень качества жизни у больных с ХЭ.

Впервые представлена комплексная характеристика микробной популяции мочеполового тракта и кишечника больных с хроническим эндометритом, выявлена ассоциация микробиоты урогенитального тракта и кишечника с отягощённым акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом.

Впервые показано непосредственное влияние микробиоты кишечника на композитный состав микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей, что подтверждает важное значение фекально-вагинально-уретрального пути в патогенезе хронического эндометрита.

У больных с ХЭ получена корреляционная связь сопутствующей патологии органов пищеварения, снижения клеточно-эффекторного иммунитета и нарушения апоптоза лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$) с ростом факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов в полости матки, цервикального канала и в мочевыводящих путях.

Впервые выявлен ряд молекулярно-генетических маркеров, образующих генную сеть посредством межгенных ассоциаций (eNOS (G>T), VEGF (G>C), BRCA1 (C>T), ApoE (T>C), PPARA (G>C) MTHFR (C>T)) у больных с хроническим эндометритом.

Впервые показана ассоциация аллельных пар по полиморфным локусам генов-регуляторов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) с отягощённым анамнезом, с нарушением микробиоты кишечника и урогенитального тракта у больных с хроническим эндометритом.

Впервые выявлена ассоциация изменения субпопуляции лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$), цитокинов (ИЛ17, ФНО) с полиморфными локусами генов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) и с сопутствующей гинекологической и соматической патологией у пациентов с ХЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли отягощённого гинекологического и соматического анамнеза в патогенезе хронического эндометрита у женщин репродуктивного периода. Систематизированы представления об особенностях микробиоты половых органов, мочевыводящих путей и кишечника при хроническом эндометрите, выявлена взаимосвязь

микробиоты с сопутствующей гинекологической и соматической патологией, расширены и углублены представления о роли микробиоты мочеполовых органов и кишечника в связи с изменением популяции лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD3^+CD95^+$) и цитокинов (ИЛ-17, ФНО) у больных с ХЭ. Полученные данные свидетельствуют о значимости аллельных пар по полиморфным локусам генов – регуляторов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза, активности нейтрофилов и макрофагов (eNOS (rs1799983), MTHFR (1801133), BRCA1(rs 3950989), ApoE (rs429358), PPARA (rs4253778)) в патогенетическом механизме хронического эндометрита.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработана и внедрена персонафицированная программа диагностики и терапии хронического эндометрита на основе изучения микробиоты урогенитального тракта и кишечника, иммунологических и генетических особенностей пациентки и ее экстрагенитального анамнеза.

Полученные результаты персонафицированной терапии (ПТ) ХЭ свидетельствуют о том, что она позволяет сократить число рецидивов ХЭ до 4,7 % против 32,8 % при использовании общепринятой терапии (ОТ), способствует исчезновению патологических вагинальных выделений у больных более чем в 10 раз, улучшает менструальную функцию в 89 % случаев по сравнению с 48 % после общепринятой терапии; ПТ позволила нормализовать микробиоту урогенитального тракта у больных с ХЭ, в частности, количество пациенток с *Lactobacillus* в цервикальном канале (ЦК) увеличилось в 2,6 раза (с 18,8 до 47,1 %), нелактобациллярная микрофлора после ОТ выделена у 38,8 % больных, что в 2 раза больше, чем после использования ПТ; ПТ улучшила микробный пейзаж полости матки в 2,6 раза – увеличилось количество больных с *Lactobacillus* до 54,72 % по сравнению с ОТ (до 33,3 %). *E. coli* в моче после ПТ у больных выявлен в 3 раза реже, и микробная нагрузка не превышала 10 КОЕ/мл. ПТ позволила в 6 раз (с 81,1 до 13,2 %) уменьшить проявления дисбиоза кишечника у больных с ХЭ по сравнению с ОТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ПТ улучшает показатели иммунного статуса у пациенток в 90,6 %, что указывает на улучшение ситуации в 6 раз. ПТ позволила снизить количество структурных изменений эндометрия у больных ХЭ с 42,8 до 8,3 %, ОТ – с 40,6 до 23,4 %, наступило самостоятельное восстановление фертильности у 22,6 % больных, продемонстрировано улучшение качества жизни пациенток с ХЭ на 31 %.

Предложен способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите у больной репродуктивного возраста с учетом гинекологической и соматической патологии, который позволил увеличить точность диагностики этиологического агента путем предупреждения ложных результатов обследования (Патент на изобретение № 2624855 от 27.11.2016).

Предложен способ лечения хронического неспецифического эндометрита у пациенток с учетом состояния микрофлоры урогенитального тракта и кишечника (Патент на изобретение № 2603624 от 27.11.2016), что позволило более рационально использовать антибактериальную терапию и улучшить эффективность лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хронический эндометрит имеет мультифакторный характер, высокую гинекологическую и соматическую коморбидность, негативно влияющую на качество жизни больной.

2. У больных с хроническим эндометритом микробиота полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей, кишечника взаимосвязана и имеет ассоциацию с дисфункцией иммунной системы.

3. Полиморфизм и образующиеся межгенные ассоциации генов eNOS (G>T), MTHFR (C>T), BRCA1 (C>T), ApoE (T>C), PPARA (G>C) коррелируют с изменением

субпопуляции лимфоцитов и с доминирующей микробиотой урогенитального тракта, что определяет характер патогенетических процессов в эндометрии при хроническом эндометрите.

4. Комплексная, персонифицированная программа диагностических и лечебных мероприятий, составленная на основании динамического анализа клинических, молекулярно-биологических, ультраструктурных, бактериологических и инструментальных методов исследования, существенно улучшает результаты терапии и качество жизни больных при хроническом эндометрите.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность лечебных учреждений города Перми и Пермского края: Отделение охраны здоровья семьи и репродукции клинико-диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, МЦ «Линия жизни», МЦ «Клиника современной гинекологии и репродуктологии», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье». Материалы работы используются в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии в ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Связь работы с научными программами. Диссертация выполнена в соответствии с планом НИИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации темы диссертационного исследования 115030310056. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных», п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология».

Апробация работы. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на следующих мероприятиях: межрегиональная научно-практическая конференция «Состояние и улучшение репродуктивного здоровья населения и качества потомства» (Ижевск, 2012), II Итало-российско-французская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XVI Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Мец, Франция, 2012), Второй уральский медицинский форум «Здоровая семья – здоровая Россия» (Екатеринбург, 2013), научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2015), межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2015), III Межрегиональная конференция «Патология шейки матки и вульвовагинальные инфекции» (Пермь, 2015), V Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XIX Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Светлогорск, 2015), IV Межрегиональная конференция «Патология шейки матки и вульвовагинальные инфекции» (Пермь, 2016), VI Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XX Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Сочи, 2016), межрегиональная научно-практическая конференция «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2017), межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Здоровье семьи – будущее России» (Ижевск, 2017), Краевая научно-практическая конференция «Актуальные проблемы эндокринологии»

(Пермь, 2017), VII Итало-российская научная конференция по онкологии и эндокринной хирургии, XXI Международная научная конференция «Здоровье нации – XXI век» (Тбилиси, 2017), конференция с международным участием «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2018), научно-практическая конференция «Актуальные вопросы фармации» (Пермь, 2018), «Дифференциальная диагностика патологии эндометрия» (Пермь, 2018).

Апробация работы произведена на расширенном заседании кафедр акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

Публикации. Результаты исследования представлены в 32 научных работах, в том числе в методических рекомендациях в соавторстве (2 шт.), в 16 статьях в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных результатов научной работы, цитируемых РИНЦ, зарегистрированы 2 патента на изобретение.

Личное участие автора. Личный вклад автора состоит в непосредственном проведении всех этапов диссертационного исследования. Рабочая гипотеза разрабатывалась совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, проф. М.М. Падрулем; методология, концепция диссертационного исследования, его дизайн разработаны лично автором; диссертантом лично проведены обследование и лечение пациенток, статистическая обработка первичного материала, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление научной работы, освещение результатов диссертации в научных публикациях в виде докладов на конференциях.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 310 страницах машинописного текста, иллюстрирована 63 рисунками, 53 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 508 источников, из них 349 – зарубежных и 159 – отечественных.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование проведено в 2012–2017 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина). В соответствии с Хельсинкской декларацией последнего пересмотра все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала, обработку данных. Для выполнения поставленных в научной работе целей и задач использовали многофакторный комплексный подход, который включал анамнестические, клиничко-диагностические, бактериоскопические, бактериологические, ультразвуковые, гистероскопические, молекулярно-генетические, молекулярно-биологические, патоморфологические, статистические методы исследования, клинический метод проведения диагностики и лечения по разработанному алгоритму, в том числе медикаментозное лечение, кроме того, проведена последующая оценка его эффективности. Все больные с ХЭ прошли обследование на основании Приказа № 572-н от 01.01.2012 г. Для решения поставленной в научной работе цели и задач выделили основные методологические направления и этапы (рисунок 1).

Репрезентативность объекта исследования определялась критериями включения и исключения. *Критерии включения* в исследование: репродуктивный возраст от 18 до 45 лет; бесплодие с маточным фактором, ассоциированное с наличием ХЭ (для пациенток групп II и III); нарушение менструальной функции (НМФ), ассоциированное с маточным фактором (для пациенток групп II и III); наличие овуляторного менструального цикла (для всех групп); отсутствие беременности на момент участия в исследовании (для всех групп); отсутствие в анамнезе невынашивания, неразвивающейся беременности,

при наличии родов – наличие физиологических срочных родов с рождением здоровых детей (для пациенток I группы); отсутствие хронической гинекологической и соматической патологии в стадии обострения (для всех групп); информированное добровольное согласие на участие в исследовании (для пациенток всех групп).

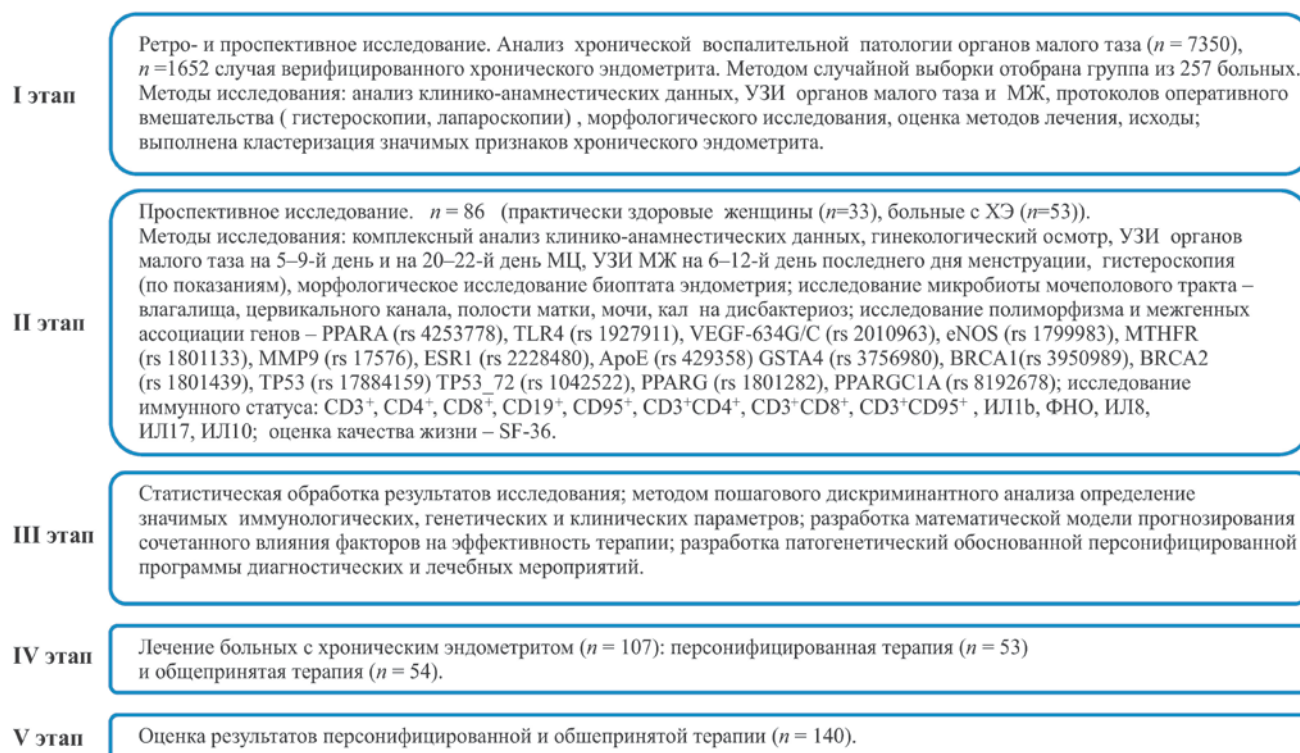


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 45; наличие бесплодия, НМФ не связанного с ХЭ, анатомические патологии матки, синдром Ашермана, аменорея, эндокринная патология гипоталамо-гипофизарной системы, яичников (для пациенток всех групп); миома матки множественная, больших размеров, эндометриоз, наружная и внутренняя форма; сопутствующие патологии, требующие приема лекарственных препаратов на момент участия в исследовании (для пациентов всех групп); индекс массы тела 34,9 и более, дислипидемия, гипергомоцистеинемия (для пациенток всех групп); наличие онкологических патологий в анамнезе (для пациенток всех групп); отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании или отказ на любом этапе выполнения работы (для пациенток всех групп). Согласно разработанному дизайну исследования проведено комплексное обследование пациенток, включающее анализ клинико-anamnestических данных, осмотр, УЗИ органов малого таза и молочных желез; исследование микробиоты мочевого тракта – влагалища, цервикального канала, полости матки – по оригинальной методике «Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите»; для исключения контаминации проб полости матки флорой цервикального канала забор материала из полости матки проводили с помощью внутриматочной цитощетки (Uterobrush, Швеция) или эндометриальной кюретки (Endoram, Италия).

Материал переносили в полужидкую коммерческую транспортную питательную среду (COPAN) с протеолитическими ферментами для транспортировки анаэробных микроорганизмов с многослойной пленкой, покрывающей пластик, и исследовали микроскопическим и культуральным методами; проведено микробиологическое исследование мочи, кала; исследование полиморфизма и межгенных ассоциаций генов PPARA (rs

4253778), TLR4 (rs 1927911), VEGF-634G/C (rs 2010963), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), MMP9 (rs 17576), ESR1 (rs 2228480), ApoE (rs 429358), GSTA4 (rs 3756980), BRCA1(rs 3950989), BRCA2 (rs 1801439), TP53 (rs 17884159), TP53_72 (rs 1042522), PPARG (rs 1801282), PPARGC1A (rs 8192678); использовали качественный полиморфизм с применением метода полимеразной цепной реакции, идентифицировали состояние гена, мутации, изучали полиморфные сайты (SNP); выполнено исследование иммунного статуса и экспрессии противо- и провоспалительных цитокинов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD95⁺ методом иммуноцитохимии. ИЛ-1b, ФНО, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-10 – исследование уровня цитокинов проводилось в сыворотке крови с помощью тест-систем («Вектор-Бест», РФ; «Цитокин», РФ) методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Elx808IU» (BioTek, США), оценка качества жизни – используя опросник SF-36.

Методом пошагового дискриминантного анализа определены значимые иммунологические, генетические и клинические параметры у больных с ХЭ. Разработана математическая модель прогноза значимых факторов, оказывающих влияние на эффективность терапии хронического эндометрита, составлена патогенетически обоснованная персонафицированная программа диагностических и лечебных мероприятий. На четвёртом этапе исследования проведена персонафицированная и общепринятая терапия в группах; ОТ включала сбор жалоб, анамнестических данных, общеклинические обследования, антибактериальную терапию при выявлении инфекта во влагалище и цервикальном канале, гормональную терапию, физиотерапию при отсутствии противопоказаний. После терапии выполнено простое слепое контролируемое исследование. Проводилось динамическое наблюдение за больными в течение 6, 12 месяцев основного курса лечения: с оценкой жалоб, соматического статуса, клиническим осмотром, применением функциональных методов исследования, микробиологического исследования; проведен анализ менструальной функции и репродуктивных исходов у больных с бесплодием, качества жизни, оценена эффективность разработанных диагностических и терапевтических подходов к восстановлению здоровья женщин.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка результатов научной работы проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics версия 22.0 (IBM Microsoft, США). В случае нормального распределения признака использовали среднюю величину (M) и стандартную ошибку средней (m). Статистическая гипотеза об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков в независимых группах выполнялась с применением дисперсионного анализа. При отклонении распределения признака от закона нормального распределения применяли медиану (Me) и нижний и верхний квартили (25-й и 75-й процентиля, P_{25} – P_{75}). Для качественных признаков использовали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистической значимости гипотезы проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергается и используется альтернативная, устанавливали равным 0,025 (критерий Краскела – Уоллиса) и $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона). Для оценки взаимосвязи признаков использовали расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. Распределение генотипов проводили на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 , а также при сравнении с параболой DeFinetti, отличие по частоте аллелей и генотипов между группами проводили с применением критерия χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей с ХЭ рассчитаны отношения шансов (Odds Ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence Interval, CI). Для кластеризации использовалось измерение расстояния методом «манхэттенского расстояния» («сити-блок

расстояния») с применением алгоритма Варда. Анализ межгенных взаимодействий проводили с использованием метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR); применили общий дискриминантный анализ для имеющейся выборки объектов, характеризующихся совокупностью показателей с наибольшим относительным информационным весом (метод распознавания образов). Применили логистическую регрессию (David Cox), дискриминантный анализ (Рональд Фишер), анализ четырехпольных таблиц, критерий хи-квадрат, коэффициент сопряженности Карла Пирсона (Karl Pearson). Зависимость чувствительности и специфичности классификации функции прогноза исследовали методом ROC-анализа, использовали построение ROC-кривой, которая показывала количество верно классифицированных положительных примеров в зависимости от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Оценку эффективности прогностических критериев проводили по показателям чувствительности (процентное выражение частоты истинноположительных (ИП) результатов у больных) и специфичности (процентное выражение частоты истинноотрицательных (ИО) результатов у здоровых) разработанных методов: чувствительность = (ИП/больные) × 100 %; специфичность = (ИО/здоровые) 100 %. Эффективность разработанных методов прогнозирования выражали отношением истинных (соответствующих состоянию обследуемых пациентов) результатов тестов к общему числу полученных результатов: эффективность = (ИП+ИО) / (ИП + ЛП + ИО + ЛО) 100 %, где ЛП – ложноположительные результаты (количество здоровых, имеющих положительный результат); ЛО – ложноотрицательные результаты (количество больных, имеющих отрицательный результат).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Комплексный анализ клинико-анамнестических данных больных с ХЭ позволил выявить следующие особенности. Средний возраст пациенток с ХЭ – 33,5 г., что подтверждает преимущественно молодой, социально активный возраст женщин. Обращает на себя внимание высокая коморбидность ХЭ, в частности, тазовые боли выявлены до 27 % случаев (69) ($\chi^2 = 77,4$, $p < 0,001$), хронический сальпингит и сальпингоофорит – до 39 % (102) ($p < 0,001$), хронический цервицит – до 40 % (103) ($p < 0,001$) случаев. До $19,07 \pm 4,83$ % (49) пациенток в анамнезе переболели инфекциями, передаваемыми половым путем ($\chi^2 = 51,9$, $p < 0,001$); нарушение микробиоты влагалища установлено в $66,9 \pm 5,78$ % (172) случаев ($p < 0,001$). Отмечается доминирующий рост микробов: *Escherichia coli* – $49,03 \pm 6,14$ % (126) случаев ($p < 0,001$), *Enterococcus faecalis* – $29,9 \pm 5,63$ % (77) ($p < 0,001$), *Streptococcus* – $28,8 \pm 5,56$ % (74), *Staphylococcus* – $23,5 \pm 5,23$ % (60) ($p < 0,001$); в $31,5 \pm 5,71$ % (81) случаев рост микрофлоры не получен. У больных с преобладанием нелактобактериальной микрофлоры во влагалищном биотопе только в 1/3 случаев имелся один микроб, средняя микробная нагрузка превышала $10^{4 \pm 1}$ КОЕ/мл. У $19,07 \pm 4,83$ % (49) пациенток получены высокие шансы патологических влагалищных выделений при приеме комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) ($p < 0,001$; ОШ 2,54; 95 % ДИ 1,15; 5,61; $r = 0,02$ ($p < 0,05$)). Таким образом, выявлены высокая частота отягощённого гинекологического анамнеза в виде хронической воспалительной патологии придатков, шейки матки у больных с ХЭ, изменение микробиоты влагалища с доминирующим ростом условных патогенов кишечной микробиоты и в 1/3 случаев – отсутствие микрофлоры.

У больных ХЭ часто сопровождается НМФ с тенденцией увеличения количества менструальных выделений и выраженной дисменореей. Выявлено нарушение менструальной функции у $75,4 \pm 5,28$ % (194) больных с ХЭ ($p < 0,001$), в частности, АМК в виде удлинения (более 7–8 дней) менструальных выделений – у $26,1 \pm 5,39$ % (67) ($p < 0,001$), в виде обильных, со сгустками крови менструаций – у $29,9 \pm 5,63$ % (77), ($p < 0,001$), в

виде скудных кровянистых выделений – у $29,1 \pm 4,12$ % (74); до $42,4 \pm 6,07$ % (109) больных имели выраженную дисменорею, требующую приема медикаментозных средств ($p < 0,001$).

Изучение репродуктивной функции у больных с ХЭ показало, что репродуктивную функцию реализовали 55,8 % (143) женщин, бесплодие (первичное и вторичное) диагностировано у 56,6 % (144) ($\chi^2 = 17,1$, $p < 0,001$), лечение методом ВРТ с неудачным исходом выявлено более чем у 34,6 % больных (86) ($p < 0,001$). Количество женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе составило $12,4 \pm 4,06$ % (32) ($\chi^2 = 32,03$), выкидыши 2 раза и более имели $17,1 \pm 4,63$ % (44) обследованных. Обращала на себя внимание высокая частота медицинских аборт – в $57 \pm 9,8$ % (146) случаев ($p < 0,001$) пациентки прерывали беременность по собственному желанию, при этом 2 аборта и более отмечены у 28,2 % (72) женщин. С целью контрацепции $10,1 \pm 3,7$ % (26) ($p < 0,001$) пациенток использовали внутриматочную спираль. Таким образом, более чем у половины больных с ХЭ выявлено нарушение фертильности, у 1/3 – высокая частота инвазивного вмешательства в полость матки, связанного с гестацией (аборт, НБ).

Установлена высокая частота пролиферативных заболеваний молочных желез у больных с ХЭ: более 38 % (97) пациенток имели доброкачественную дисплазию молочной железы (ДДМЖ) ($p < 0,001$), которая ассоциирована с АМК ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$; ОШ 0,571; 95 % ДИ 0,34; 0,95, ($r = 0,03$ ($p < 0,05$))), достоверно коррелировала с изменением эндометрия при УЗИ ($r = 0,04$ ($p < 0,05$)); $p = 0,002$; ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,23; 0,7), лейомиома выявлена у $19,8 \pm 4,9$ % (51) больных с ХЭ, в $6,61 \pm 3,05$ % (17) случаев диагностирован аденомиоз.

При УЗИ малого таза у больных с ХЭ получена высокая частота визуализации патологических изменений эхо-структуры эндометрия – до $61,9 \pm 5,71$ % (159) ($p < 0,001$). Преобладала неоднородная структура эндометрия – у $39,7 \pm 6,01$ % (102) женщин ($p < 0,001$), гиперэхогенные включения около базальной мембраны эндометрия – у $35,8 \pm 5,89$ % (92) ($p < 0,001$), полип эндометрия заподозрен у $38,9 \pm 5,9$ % (100) ($p < 0,001$) обследованных. Анализ ассоциативных связей показал, что при ультразвуковом исследовании эндометрия признаки его неоднородной эхо-структуры ($r = 0,05$) и М-эхо менее 8 мм во второй фазе менструального цикла ($r = 0,04$ ($p < 0,05$))) чаще трактовались как проявление ХЭ, а дилатация полости матки продемонстрировала обратную корреляцию ($r = -0,02$ ($p < 0,05$))).

У больных с ХЭ выявлена высокая частота инвазивного вмешательства на полости матки. Уже после верифицирования диагноза, в $86,4 \pm 4,21$ % (222) случаев пациентки имели 2 ГС и более ($p < 0,001$) в анамнезе, в $35,8 \pm 5,89$ % (92) случаев проводилось выскабливание полости матки без ГС. Анализ ГС-признаков изменения эндометрия у больных с ХЭ позволил определить доминирующие визуальные признаки, в частности ГС-картина оценивалась как «ХЭ» у $39,7 \pm 6,01$ % (102) пациенток ($p < 0,001$), окраска слизистой эндометрия оценена как «нефизиологическая» у 69,6 % (179), у $33,07 \pm 5,78$ % (85) был выявлен полип эндометрия ($\chi^2 = 99,5$, $p < 0,001$), у $28,02 \pm 5,52$ % (72) визуальная картина оценена как «полипозная трансформация эндометрия» ($\chi^2 = 81,4$, $p < 0,001$).

У $46,3 \pm 6,13$ % (119) больных с ХЭ при морфологическом исследовании биоптатов эндометрия выявлены: преобладание инфильтрации лейкоцитами и лимфоцитами ($p < 0,001$), патологический фиброз в эндометрии – у $29,9 \pm 5,63$ % (77) ($p < 0,001$) и нарушение кровообращения в виде тромбоза сосудов – у $39,7 \pm 6,01$ % (102) ($p < 0,001$), полипы – у $31,9 \pm 5,73$ % (82) больных ($p < 0,00$), сложная гиперплазия эндометрия – у $4,28 \pm 2,49$ % (11); стоит отметить наличие прямой корреляции хронического сальпингоофорита в анамнезе с преобладанием инфильтрации эндометрия лейкоцитами ($r = 0,04$ ($p < 0,05$))).

Установлена высокая частота экстрагенитальной патологии у больных с ХЭ: высокие шансы развития хронического холецистита ($p < 0,05$), синдрома желудочной диспепсии в рамках хронического гастрита ($p < 0,001$; ОШ 58,300; 95 % ДИ 24,29; 139,90), хронического панкреатита ($p < 0,001$; ОШ 10,21; 95 % ДИ 4,11; 25,36). У пациенток с хроническим гастритом в анамнезе статистически значимо часто выявлен синдром кишечной диспепсии по критерию χ^2 ($p < 0,001$; ОШ 58,3; 95 % ДИ 24,29; 139,9). Наличие у больной ДДМЖ показало достоверную корреляцию ($r = 0,8$, $p < 0,05$) с синдромом кишечной ($p < 0,001$) и желудочной диспепсии ($p < 0,001$; ОШ 27,4; 95 % ДИ 11,65; 64,6).

Инфекция мочевыводящих путей в анамнезе зафиксирована у $49,5 \pm 15,6$ % больных с ХЭ ($p < 0,001$), получена статистически значимая взаимосвязь хронической воспалительной патологии мочевыводящих путей с хроническим цервицитом по критерию χ^2 ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$; ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,28; 0,89; $r = 0,02$ ($p < 0,05$)), с нарушением биоценоза влагалища (доминирующий рост бактерии *E. coli*, $\chi^2 = 0,04$, ОШ 1,81; 95 % ДИ 1,05; 3,12; $r = 0,03$ ($p < 0,05$)).

Комплексный анализ клинико-анамнестических, эхографических, микробиологических, морфологических особенностей больных с ХЭ позволил выявить характерную высокую частоту ассоциативных взаимосвязей, в частности, пациентки с эпизодами АМК показали положительную прямую корреляцию с наличием хронической тазовой боли ($r = 0,01$ ($p < 0,05$)), высокие шансы формирования полипов эндометрия ($p < 0,001$; ОШ 2,88; 95 % ДИ 1,4; 5,95; $r = 0,03$ ($p < 0,05$)), высокие шансы развития нарушения фертильности ($p = 0,003$; ОШ 0,22; 95 % ДИ 0,08; 0,6). При этом в случае наступления беременности шансы развития НБ оказались выше, чем благополучный исход ($p = 0,002$; ОШ 6,26; 95 % ДИ 2,01; 19,5). В случае использования методов ВРТ в терапии бесплодия у пациенток с АМК формировались высокие шансы неудачного исхода ($\chi^2 = 6,30$; $p = 0,01$; ОШ 0,23; 95 % ДИ 0,1; 0,74; $r = 0,04$ ($p < 0,05$)). У больных с АМК в анамнезе получена ассоциация с высокой частотой визуализации при УЗИ патологических изменений эндометрия: полипов эндометрия ($\chi^2 = 7,6$; $p = 0,006$; ОШ 2,88; 95 % ДИ 1,4; 5,9), его неоднородной эхо-структуры ($\chi^2 = 49,4$, $p = 0,001$, ОШ 8,14; 95 % ДИ 4,44; 15,02), толщиной эндометрия менее 8 мм во II фазе менструального цикла ($\chi^2 = 24,01$, $p = 0,001$; ОШ 4,54; 95 % ДИ 2,46; 8,33), выявлены высокие шансы рецидивов полипообразования эндометрия ($\chi^2 = 4,15$, $p = 0,004$, ОШ 1,82; 95 % ДИ 1,06; 3,14; $r = 0,03$, ($p < 0,05$)), что в итоге свидетельствует о целесообразности динамического ультразвукового контроля эндометрия у больных с эпизодами АМК при ХЭ. Обращает на себя внимание частая патология жёлчного пузыря у больных с ХЭ при АМК в анамнезе ($\chi^2 = 7,18$; $p = 0,007$; ОШ 0,19; 95 % ДИ 0,06; 0,66; $r = 0,04$ $p < 0,05$).

Выявлена высокая частота назначений препаратов КГК у больных с тазовой болью в анамнезе ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,04$; ОШ 2,05; 95 % ДИ 1,09; 3,82; $r = 0,02$ ($p < 0,05$)) и гестагенов ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,04$; $r = 0,03$ ($p < 0,05$)). Кроме того, отмечено достоверное сохранение УЗ-признаков структурных нарушений эндометрия во время приема КГК ($\chi^2 = 6,48$, $p = 0,01$, ОШ 2,50; 95 % ДИ 1,27; 4,93). Анализ ассоциативных связей морфологических признаков ХЭ у больных после отмены препаратов КГК продемонстрировал высокую частоту сохранения гистологических критериев хронического воспаления в эндометрии: инфильтрации лейкоцитами и лимфоцитами слизистой оболочки ($\chi^2 = 6,41$; $p = 0,01$; ОШ 2,90; 95 % ДИ 1,31; 6,41), нарушения кровообращения в виде микротромбов и патологического изменения стенки сосудов ($\chi^2 = 6,31$; $p = 0,01$; ОШ 2,40; 95 % ДИ 1,12; 5,15; $r^2 = 0,02$ ($p < 0,05$)). Однако отметим уменьшение случаев образования полипов эндометрия у больных с ХЭ, получающих в комплексной терапии КГК ($r = -0,03$; $p = 0,05$; ОШ 0,41; 95 % ДИ 0,18; 0,93).

Статистический анализ частоты применения антибиотиков в течение 1 года у больных с ХЭ позволил установить следующее: применение до 3 курсов АБ выявлено в

69,65 ± 5,65 % (179) случаев, до 5 курсов – в 20,23 ± 4,93 % (52), более 5 курсов – в 10,12 ± 3,7 % (26) случаев, что указывает на высокую частоту применения АБ у больных с ХЭ; у пациенток при высокой частоте (более 3 курсов) использования антибиотиков выявлена прямая корреляция со снижением нейтрофилов в периферической крови в течение 1 года ($\chi^2 = 2,62$; $p = 0,01$; ОШ 4,01; 95 % ДИ 0,94; 17,3; $r = 0,05$ ($p < 0,05$)). Заслуживает внимание низкая частота выявления полипов эндометрия у пациенток, принимавших до 3 курсов АБ в год ($\chi^2 = 5,97$, $p = 0,02$, ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,22; 0,81;), с увеличением кратности использования АБ достоверность не прослеживается ($p = 0,9$).

Группировка клинико-anamnestических и лабораторных признаков у больных с ХЭ посредством кластерного анализа позволила получить разбиение множества исследуемых признаков болезни на однородные группы, или кластеры. Так как выявленные качественные и количественные признаки имели разный масштаб и шкалу, нами были выполнены процедура стандартизации и преобразование исходных признаков с нулевыми средними и единичными стандартными отклонениями (рисунок 2).

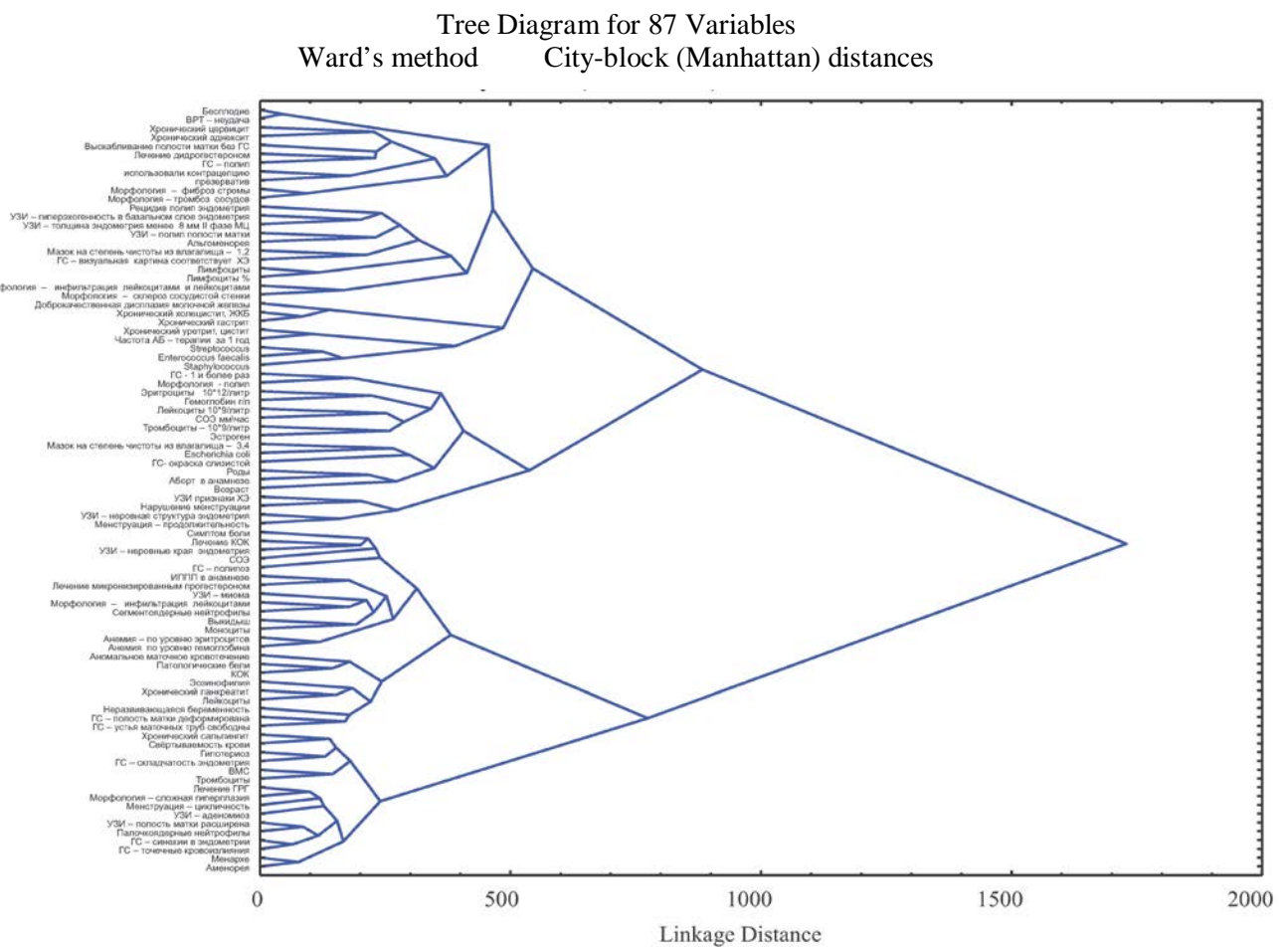


Рис. 2. Дендограмма кластеризации признаков ХЭ

На основании анализа построенной дендограммы получено семь кластеров. Для того чтобы определить входящие в кластеры признаки и дать им характеристику, применили метод k -средних, рассчитанные значения евклидова расстояния между центрами кластеров и квадрат этого расстояния представлены в таблице 1 (чем выше значения расстояний, тем выше различие свойств пары кластеров).

Были созданы графики средних значений наблюдаемых признаков (стандартизованных) пациенток для каждого кластера. Это позволило показать, что чем выше разница средних значений, тем сильнее кластеры отличаются друг от друга (рисунок 3). После анализа признаков, отнесённых к каждому кластеру, а также евклидова расстояния от

центра кластера до этого признака нами были выделены из 7 кластеров полезные концептуальные схемы группирования признаков, что позволило обнаружить случаи высокой степени сходства признаков внутри каждого кластера (кластеры объединили 6, 14, 11, 19, 7, 17 и 13 признаков соответственно).

Таблица 1

Расстояния между центрами кластеров

Cluster Number	Euclidean Distances between Clusters.						
	Distances below diagonal			Squared distances above diagonal			
	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5	No. 6	No. 7
No. 1	0,000000	0,543745	0,666439	0,606178	0,810948	0,597954	0,614723
No. 2	0,737391	0,000000	0,450033	0,269293	0,404605	0,254325	0,297984
No. 3	0,816357	0,670845	0,000000	0,302575	0,508234	0,341640	0,399587
No. 4	0,778574	0,518934	0,550068	0,000000	0,357662	0,252637	0,266040
No. 5	0,900527	0,636085	0,712905	0,598049	0,000000	0,431798	0,399754
No. 6	0,773275	0,504307	0,584500	0,502630	0,657114	0,000000	0,259192
No. 7	0,784043	0,545879	0,632129	0,515791	0,632261	0,509108	0,000000

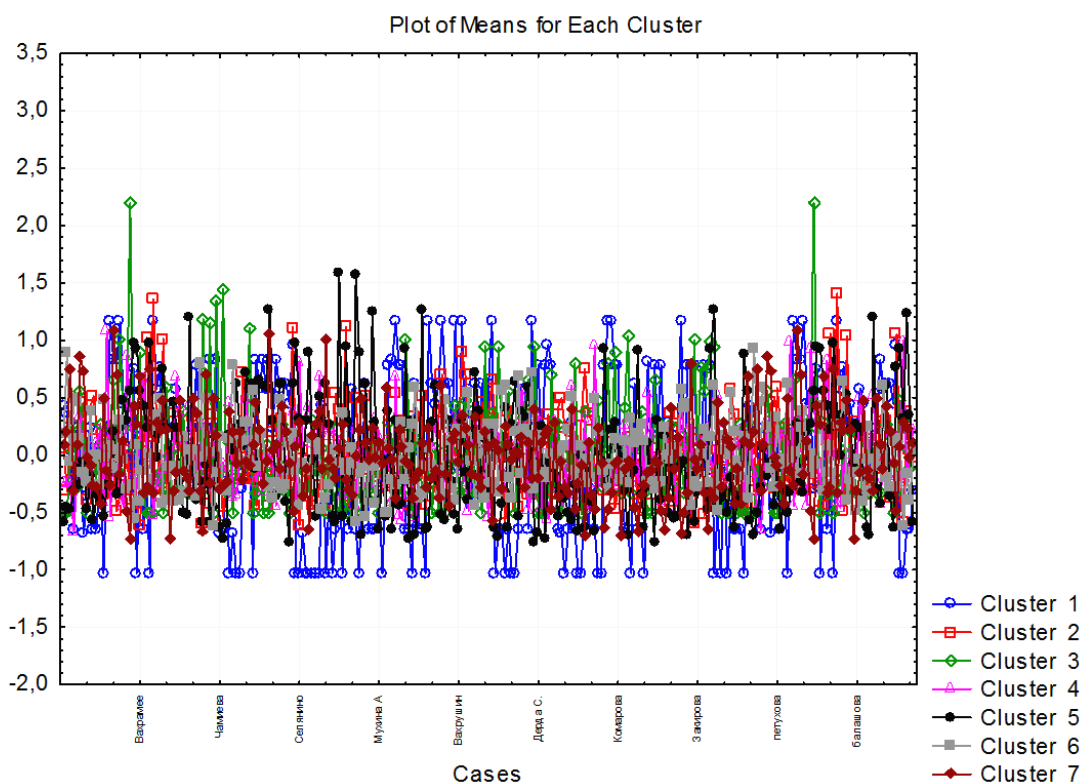


Рис. 3. Средние стандартизованные значения признаков в рамках каждого кластера

Кластеризация признаков позволила выделить полезные концептуальные схемы их группирования, подтвердила ценность комплексного анализа клинично-анамнестических данных, высокую частоту сочетания определённых признаков болезни, в частности, в кластере 1 объединились признаки, подчеркивающие связь УЗ-изменений эндометрия и АМК у больных с ХЭ (таблица 2).

Кластер 2 позволил наглядно отразить сочетание у пациенток с ХЭ частой тазовой боли при АМК и патологических выделений из влагалища с частотой роста полипов эндометрия, морфологических критериев ХЭ в виде преобладания инфильтрации лейкоци-

тами эндометрия и склероза сосудистой стенки, высокой частотой изменения иммунологической реактивности больной (снижение скорости оседания эритроцитов и лейкоцитов по ОАК). Кластер 3 объединил частое сочетание таких признаков болезни, как ДДМЖ, АМК, доминирование в эндометрии процессов патологического фиброза с тромбозом сосудов и высокая частота патологии органов пищеварения (таблица 3).

Таблица 2

Признаки кластера 1

№	Признак	Distance
1	УЗ-признаки ХЭ	0,638809
2	УЗИ – неровные края эндометрия	0,818226
3	УЗИ – неоднородность эндометрия	0,665963
4	УЗИ – гиперэхогенность у базальной мембраны	0,766340
5	АМК (увеличение объема кровотечения)	0,788157
6	АМК (увеличение продолжительности кровотечения)	0,598773

Таблица 3

Признаки кластера 3

№	Признак	Distance
1	Доброкачественная дисплазия молочной железы	0,819810
2	Менархе (до 14 лет)	0,860800
3	АМК	0,932578
4	Дисменорея	0,946666
5	Хронический холецистит, желчнокаменная болезнь	0,794772
6	Хронический гастрит	0,796820
7	Хронический панкреатит	0,853213
8	ГС – точечные кровоизлияния	0,932004
9	Морфология – фиброз стромы	0,890072
10	Морфология – тромбоз сосудов	0,918920
11	Лейкопения в периферической крови	0,930184

Заслуживает внимания кластер 5, объединяющий признаки нарушения биотопа влагалища у пациенток с ХЭ и рецидива роста полипов эндометрия при изменении иммунного статуса больной (таблица 4).

Таким образом, использование кластерного анализа позволило выделить значимые комбинации клинических признаков болезни, имеющие важное значение в лечебно-профилактической работе с пациентками с ХЭ, подтвердило высокую коморбидность ХЭ у женщин репродуктивного возраста.

Таблица 4

Признаки кластера 5

№	Признак	Distance
1	Рецидив – полип эндометрия	0,887638
2	<i>Streptococcus</i>	0,892610
3	<i>Staphylococcus</i>	0,863518
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,809893
5	Лимфопения (абс.) по ОАК	0,746093
6	Сегментоядерные нейтрофилы снижены	0,888841
7	Лимфопения (%)	0,767375

На втором этапе выполнено комплексное исследование микробиоты урогенитального тракта и кишечника у практически здоровых пациенток и у больных с ХЭ. Сравнительный анализ клиничко-анамнестических данных подтвердил достоверную разницу патологии органов пищеварения у пациенток в группах: только 32,6 % женщин с ХЭ не имели болезней желудочно-кишечного тракта против 72,7 % практически здоровых женщин ($p < 0,001$). Результаты исследования микробиоты кишечника показали, что в группе женщин с ХЭ имеются более значительные нарушения: дефицит *Bifidobacterium bif.* выявлен в 81,1 % (41) случаев против 21,3 % в группе практически здоровых (7) ($\chi^2 = 25,9$, $p = 0,001$; ОШ 27,7; 95 % ДИ 5,97; 128,8), дефицит *Lactobacillus* – в 64,2 % (34) случаев против 6 % (2) в I группе ($\chi^2 = 27,6$, $p = 0,001$; ОШ 27,7; 95 % ДИ 5,41; 47,11). У пациенток I группы среднее содержание бифидобактерий (*Bifidobacterium bif.*) соответствовало $10^8 \pm 1$ КОЕ/г, II группы – $10^4 \pm 1$ КОЕ/г. У женщин обеих групп выявлено снижение количества бактериоидов ниже референтных значений (менее 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), фузобактерий – ниже 10^8 – 10^9 КОЕ/г, пептострептококков – ниже 10^9 – 10^{10} КОЕ/г. У практически здоровых женщин (I группа) не обнаружен рост *Clostridium* в кишечной микробиоте, в группе больных с ХЭ она выявлена более чем у 20 % больных ($10^5 \pm 1$ КОЕ/г).

В I группе у 51,5 % (17) женщин определено достаточное количество *Escherichia coli* в кишечной микробиоте, у 36,6 % (12) – *E. coli* с гемолитическими свойствами в 10 КОЕ/г. Во II группе больных у 39,6 % (21) пациенток определено достаточное количество *E. coli* в кишечной микробиоте, в $24,5 \pm 11,8$ % (13) ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$) случаев выявлена патологическая обсеменённость кишечника *E. coli* гемолитической формы, у $33,9 \pm 11,8$ % выделена лактозонегативная форма *E. coli* ($\chi^2 = 19,3$; $p < 0,001$) ($10^3 \pm 1$ КОЕ/г). В кишечной микробиоте рост грибов рода *Candida albicans* определен у $43,4 \pm 13,7$ % (23) ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$) больных II группы ($10^4 \pm 1$ КОЕ/г) против $27,3 \pm 15,8$ % (9) в I группе ($\chi^2 = 8,23$; $p = 0,004$) (менее $10^2 \pm 1$ КОЕ/г). В группе больных с ХЭ получена прямая корреляционная связь между увеличением частоты определения бактерии *Clostridium* в кишечной микрофлоре и патологической обсеменённостью кишечника *E. coli* гемолитической формы (ОР 4,923; 95 % ДИ 1,95; 12).

В отличие от практически здоровых женщин, у больных с ХЭ установлено формирование высоких рисков развития патологии органов пищеварения ($p < 0,05$; ОР 2,28, ОР 95 % ДИ 1,16; 4,47); получена достоверная связь между частотой синдрома желудочной диспепсии в анамнезе и обсеменённостью гемолитической *E. coli* кишечника по критерию χ^2 ($p = 0,013$). У пациенток с ХЭ синдром кишечной диспепсии имел прямую корреляционную связь с увеличением количества условно-патогенных энтеробактерий в кишечной микробиоте ($r = 0,04$ ($p < 0,05$)). Хронический тонзиллит в анамнезе у больных с ХЭ показал прямую ассоциацию с увеличением частоты *E. coli* неподвижной формы в кишечной микробиоте ($r = 0,04$ ($p < 0,05$)). У больных с НБ в анамнезе статистически значимо чаще обнаружены дефицит *Bifidobacterium bif.* в кишечной микробиоте ($p < 0,013$, ОШ 0,130; 95 % ДИ 0,03; 0,58; $r = 0,003$) и увеличение частоты выявления *Clostridium* по критерию χ^2 ($p < 0,001$; ОШ 11,20; 95 % ДИ 2,61; 48,1). У пациенток с АМК достоверно чаще выявлены риски по снижению *Bifidobacterium bif.* в кишечной микробиоте (ОР 0,693; ОР 95 % ДИ 0,48; 0,99; $r = 0,01$ ($p < 0,03$)). У больных на фоне дисбиоза кишечника формировались высокие риски доминирующего роста кишечной палочки во влагиалищном биотопе ($\chi^2 = 8,96$; $p = 0,003$; ОР 5,38; ОР95 % ДИ 1,87; 15,5) и риски обсеменённости полости матки этим же микробом ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$; ОР 10,13; ОР95 % ДИ 1,23; 83,4), что позволяет говорить о важной роли фекально-вагинального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита.

Таким образом, исследование микробиоты кишечника продемонстрировало высокую частоту дисбиоза кишечника у больных с ХЭ, формирование ассоциации нарушения мик-

робиоты с отягощенным гинекологическим (АМК, НБ) и соматическим анамнезом (синдром кишечной диспепсии, синдром желудочной диспепсии, хронический тонзиллит).

Результаты исследования микробиоты полости матки и ЦК у обследуемых пациенток позволили выявить значимые отличия. Рост микрофлоры в полости матки получен с одинаковой частотой как в группе практически здоровых женщин, так и в группе пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 9,03$; $p = 0,003$; ОР 1,77; ДИ95 % 1,21; 2,59), однако у больных с ХЭ установлен доминирующий рост нелактобактериальной микрофлоры ($\chi^2 = 8,93$; $p = 0,003$; $r = 0,01$ ($p < 0,05$)). В группе практически здоровых пациенток (I группа) роста микрофлоры ЦК не получено («роста нет») в $30,3 \pm 16,3$ % (10) случаев, у $56,6 \pm 13,6$ % (30) – выделены разные бактерии ($\chi^2 = 32,30$; $p < 0,001$) в единичной микробной нагрузке в 10 КОЕ/мл (рисунок 4).

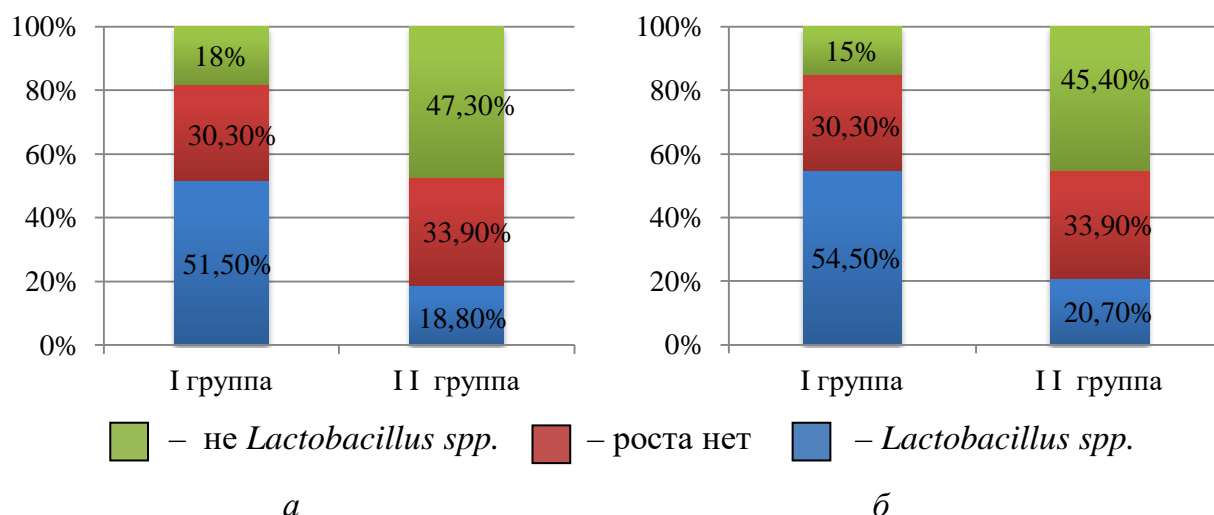


Рис. 4. Сравнительный анализ исследования микробиоты ЦК (а) и полости матки (б) у практически здоровых (I группа) и больных ХЭ (II группа)

В группе пациенток с ХЭ в ЦК в $33,9 \pm 13,5$ % (18) случаев микрофлора не получена («роста нет»), в $66,04 \pm 13$ % (35) выделены разные бактерии ($\chi^2 = 9,03$; $p = 0,003$; ОШ 0,22; ОШ 95 % ДИ 0,09; 0,57). Рост лактобациллярной микрофлоры выявлен только в $18,87 \pm 10,8$ % (10) случаев, что статистически значимо меньше, чем результаты практически здоровых пациенток ($\chi^2 = 17,9$; $p < 0,001$; ОР 0,39; ОР95 % ДИ 0,23; 0,67) (см. рисунок 4).

В группе больных ХЭ рост бактерии *E. coli* (типичная форма) обнаружен у $18 \pm 10,7$ % (10) женщин, у $11,3 \pm 8,7$ % (6) выделена гемолитическая *E. coli*. У больных с ХЭ отмечалось статистически значимое превосходство по частоте роста микробов *Peptostreptococcus spp.* ($28,3 \pm 12,4$ %) в ЦК по сравнению с практически здоровыми пациентками ($\chi^2 = 4,63$; $p = 0,03$; ОР 1,87; ОР95 % ДИ 1,5; 2,32); микробная нагрузка в ЦК лактобактериальной микрофлорой в группах статистически не отличалась ($p = 0,6$).

Исследование микробиоты полости матки в группе практически здоровых пациенток показало, что в $66,7 \pm 16,7$ % (22) случаев имеется рост микрофлоры и только в $33,3 \pm 16,7$ % (11) – она отсутствует ($\chi^2 = 30,1$; $p < 0,001$). В группе пациенток с ХЭ рост бактерий в полости матки зарегистрирован у $66,1 \pm 13,05$ % (35) женщин и отсутствовал у $33,9$ % (18) ($\chi^2 = 49,3$; $p < 0,001$), однако лактобактериальная микрофлора в данной когорте выделена в $20,7$ % (11) образцов. Сравнительный анализ микробиоты полости матки обследуемых пациенток показал значительное преобладание случаев роста микрофлоры у женщин в обеих группах ($\chi^2 = 9,03$, $p = 0,003$; ОШ 4,47; ОШ 95 % ДИ 1,76; 11,4), расчет рисков подтверждает статистическую достоверность (ОР 1,772; ОР 95 % ДИ 1,21; 2,59).

В микробиоте полости матки бактерии *Lactobacillus spp.* определены у $54,5 \pm 17,7$ % (18) женщин в I группе и у $20,7 \pm 11,1$ % (11) во II группе, что свидетельствует о статистически значимом преобладании частоты роста данного микроба у практически здоровых пациенток ($\chi^2 = 8,93$; $p = 0,003$; ОШ 0,22; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,32; 0,84). Сравнительный анализ случаев определения нелактобактериальной флоры в группах показал статистическую разницу, в частности, рост *E. coli* определён в I группе в 9 % (3) случаев против 38 % (20) во II группе ($\chi^2 = 7,11$; $p = 0,008$; ОШ 6,06; ОР 1,66; 95 % ДИ 1,25; 2,2); рост грибковой микрофлоры (*Candida albicans*) в полости матки получен только у пациенток II группы в 16,9 % (9) случаев. По росту бактерий *Peptostreptococcus spp.* группы не отличались – 9 % (3) случаев в I группе против 9,4 % (5) во II ($\chi^2 = 0,10$; $p = 0,74$).

Таким образом, рост микрофлоры в полости матки выявлен как у практически здоровых пациенток, так и у больных с ХЭ, однако частота случаев роста лактобактериальной флоры в 2,6 раза больше среди практически здоровых женщин ($p = 0,003$). Общая микробная масса условно-патогенной микрофлоры в I группе пациенток составила не более 10 КОЕ/мл, в отличие от пациенток II группы – $10^{2 \pm 1} - 10^{3 \pm 1}$ КОЕ/мл, по лактобактериальной флоре микробная нагрузка достоверно в группах не отличалась ($p = 0,7$). Рост бактерий кишечной микробиоты в полости матки в 4,2 раза чаще выявлен у больных с ХЭ (бактерии кишечной микробиоты: *E. coli* ($p = 0,04$), *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,02$) и их ассоциации ($p = 0,04$; ОР 3,8; ОР 95 % ДИ 1,25; 11,6)) по сравнению с практически здоровыми пациентками ($p = 0,008$). Больные с ХЭ и ростом в ЦК лактобактерий имеют статистически высокие риски увеличения этого же вида микроба в полости матки ($p = 0,003$; ОР 5,72; ОР 95 % ДИ 1,95; 16,8) и низкую частоту роста кишечной палочки в моче ($\chi^2 = 5,1$, $p = 0,02$; $r = 0,05$, ($p < 0,05$)). Присутствие условно-патогенной или патогенной микрофлоры в ЦК у пациенток с ХЭ статистически значимо увеличило риски обсеменённости полости матки (ОР 1,630; ОР 95 % ДИ 1,07; 2,49). Рост в полости матки и ЦК нелактобациллярной флоры ($r = 0,04$, $p < 0,05$) напрямую коррелировал с увеличением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в моче ($\chi^2 = 6,03$, $p = 0,014$; ОР 3,58; ОР 95 % ДИ 1,31; 9,8). Высокая частота хронического цервицита ($\chi^2 = 9,54$; $p = 0,002$; ОР 2,10; ОР 95 % ДИ 1,62; 2,72) и воспаления придатков матки ($\chi^2 = 6,84$; $p = 0,009$; ОР 1,97; ОР 95 % ДИ 1,56; 2,49) у больных с ХЭ напрямую ассоциировалась с высокой частотой роста нелактобациллярной микрофлоры в полости матки, в ЦК и в моче ($r^1 = 0,02$, $r^2 = 0,02$, $r^3 = 0,01$ ($p < 0,05$)); при росте кишечной палочки в ЦК и в полости матки получены высокие риски развития хронической тазовой боли у больных с ХЭ ($p = 0,03$; ОР 1,67; ОР 95 % ДИ 1,05; 2,66).

Сравнительный анализ микробиоты нижних мочевыводящих путей показал, что среднее количество лейкоцитов у больных с ХЭ не превышает референтные показатели, однако медиана выше ($4 \pm 1,5$ лейкоцита в поле зрения), чем в группе практически здоровых женщин ($2 \pm 1,5$ лейкоцита в поле зрения). Без учета микробной нагрузки рост микроорганизмов не получен в $21,2 \pm 14,5$ % (7) образцов в группе практически здоровых пациенток, в $78,79 \pm 14,5$ % (26) случаев определена микробиота ($\chi^2 = 39,6$, $p < 0,001$): из 26 образцов, где зафиксирован положительный рост бактерий, в 22 случаях определена *E. coli* (до 10 КОЕ/мл), при этом в 11 случаях ($33,5 \pm 16,7$ %) была выделена патогенная кишечная палочка с гемолитическими свойствами, в 5 ($15,1 \pm 12,7$ %) случаях рост *E. coli* сочетался с ростом других *Enterobacteriaceae* ($p = 0,06$), в 4 ($12,1 \pm 11,5$ %) образцах обнаружен рост бактерии *Lactobacillus sp.* менее чем 10^2 КОЕ/мл.

У больных с ХЭ при микроскопическом исследовании бактерии визуализировались в 19 образцах мочи, микробиота выделена в $75,5 \pm 11,8$ % (40) случаев (микробная нагрузка – $10^{2 \pm 1} - 10^{5 \pm 1}$ КОЕ/мл), в $24,5 \pm 11,8$ % (13) образцов в моче не выделены бактерии ($\chi^2 = 61,1$, $p < 0,001$). Анализ микробного пейзажа показал, что у большинства больных

преобладает рост бактерии *E. coli* ($p = 0,001$; ОР 2,32; ДИ95 % 1,73; 3,12), типичные и неподвижные формы кишечной палочки выделены в $24,5 \pm 11,8$ % образцов ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$), гемолитическая форма – в $24,5 \pm 11,8$ % ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$), в $13,21 \pm 9,3$ % (7) образцов выявлены *MRSE Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* ($\chi^2 = 5,51$, $p = 0,02$) (рисунок 5).

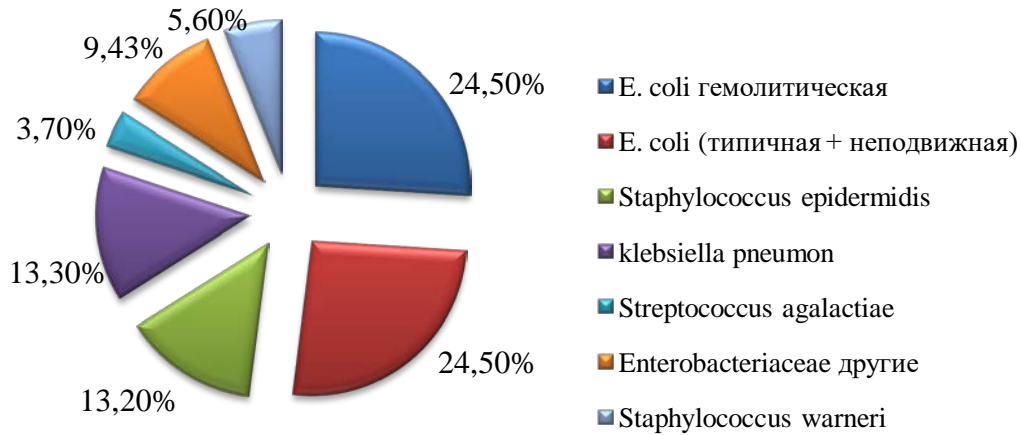


Рис. 5. Видовой состав микробиоты мочи больных с ХЭ (II группа)

У больных с ХЭ получена ассоциация бактерий *Klebsiella pneumoniae* в моче с *E. coli* гемолитической формы в 13,3 % случаев, в $3,7 \pm 5,2$ % установлено сочетание роста *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae* – группа В ($p = 0,4$), в $9,43 \pm 8,06$ % – *Enterobacteriaceae* и *E. coli* неподвижной формы ($p = 0,067$). Таким образом, микробиота в моче выделена у преобладающей части обследованных женщин ($\chi^2 = 0,008$; $p = 0,9$), однако флора, отличающаяся от *Lactobacillus*, у больных с ХЭ получена в более высокой микробной нагрузке – 10^2 – $10^5 \pm 1$ КОЕ/мл (у практически здоровых пациенток – менее чем 10 КОЕ/мл) ($\chi^2 = 24,6$; $p < 0,001$; ОР 2,77).

Таким образом, выявленные ассоциации микроорганизмов кишечной микробиоты у больных с ХЭ в моче, ЦК и в полости матки подтверждают важную роль фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе ХЭ.

У больных с ХЭ получена взаимосвязь дисбаланса иммунной системы с изменением микробиоты урогенитального тракта и кишечника. Больные с ХЭ в $41,5 \pm 13,6$ % случаев имели снижение количества Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом $CD3^+CD4^+$ ($\chi^2 = 8,82$, $p = 0,003$; ОР 2,06; 95 % ДИ 1,6; 2,66), что может быть расценено как снижение реактивности макроорганизма с нарушением регуляторного звена иммунитета. Исследование показало, что у пациенток со снижением индекса $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$ -лимфоцитов наблюдались высокие шансы обсеменённости полости матки нелактобактериальной микрофлорой ($r^1 = 0,04$, $r^2 = 0,02$ ($p < 0,05$), ОШ = 3,71; 95 % ДИ = 1,02; 13,5). Определены ассоциации снижения лейкоцитарно-лимфоцитарного звена иммунной системы и клинико-анамнестических данных при ХЭ: больные с ХЭ часто имели снижение количества лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, особенно при наличии синдрома кишечной диспепсии в рамках дисбиоза ($p = 0,03$) и хронического холецистита ($p = 0,008$). У больных со снижением $CD3^+$ - и $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов и обсеменением полости матки кишечной палочкой формировались высокие риски развития органической патологии эндометрия в виде увеличения случаев выявления полипов ($r = 0,04$; ОР 2,61, 95 % ДИ 1,24; 5,51). Обращают на себя внимание высокие риски роста нелактобактериальной микрофлоры в полости матки у больных со снижением количества $CD19^+$ -лимфоцитов ($r = 0,02$ ($p < 0,05$); $\chi^2 = 5,99$; $p = 0,05$; ОР = 2,95; ОР 95 % ДИ 1,56; 5,59).

Исследование про- и противовоспалительных цитокинов показало преобладание активности ИЛ-17 ($p = 0,001$) и ФНО α ($p = 0,1$) у больных с ХЭ, при этом прослеживалась ассоциация увеличения цитокина ИЛ-17 у женщин с нарушением микробиоты кишечника ($p = 0,02$) и АМК в анамнезе (ОР 2,11; ОР95 % ДИ 1,31; 3,39; $r = 0,034$); больные с полипами эндометрия имели высокие риски повышения активности ИЛ-17 ($p = 0,025$; ОР 2,52; ОР 95 % ДИ 1,21; 5) (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ активности цитокинов у практически здоровых пациенток (I группа) и больных с ХЭ (II группа)

Признак (референтные значения)	Группа I (n = 33), %	Группа II (n = 53), %	χ^2	p	ОШ	ОШ ДИ 95 %	ОР	ОР ДИ 95 %
ФНО (0–6 пг/мл)	0	15,1 ± 9,87	1,69	0,19	–	–	1,73	1,43; 2,1
ИЛ-17 (0–5 пг/мл)	12,1 ± 11,6	58,3 ± 20,8	11,68	0,001*	10,2	2,7; 38,1	3,03	1,68; 5,47
ИЛ-8 (0–10 пг/мл)	0	20,8 ± 17,2	3,17	0,07	–	–	2,74	1,91; 3,92
ИЛ-10 (0–31 пг/мл)	0	4,17 ± 8,4	0,015	0,902	–	–	2,44	1,78; 3,33
ИЛ-1b (0–11 пг/мл)	0	0	0,018	0,89	–	–	–	–

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые показатели; p^* – при сравнении групп I и II выявлены статистически значимые различия между частотами встречаемости данного признака.

Анализ комбинаций аллельных вариантов полиморфизма изучаемых генов показал, что ген PPARA 2528C (rs4253778) в когорте практически здоровых женщин (I группа) в преобладающем случае был представлен генотипом GG по сравнению с CC ($\chi^2 = 14$; $p = 0,2$), во II группе выявлены пациентки с генотипами GC и CC ($p < 0,001$). Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели в группах по гену PPARA (rs4253778) G2528C показало статистически достоверную разницу между группами по наличию полиморфизма и минорной аллели ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$; ОШ 6,56; ОШ 95 % ДИ 1,77; 24,3), расчет продемонстрировал высокие риски изменения генотипа у больных с ХЭ (ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,28; 2,25); расчёты распространенности патологической минорной аллели в популяции больных и практически здоровых женщин показали значительное преобладание лиц с изменением генотипа среди больных ХЭ – 21,7 против 4,5 % (таблица 6).

Исследование генотипа и аллелей гена eNOS (rs 1799983) Glu298Asp у здоровых женщин (I группа) показало преобладание генотипа GG над TT ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$), а во II группе преобладали пациентки с полиморфизмом TT ($\chi^2 = 39,4$; $p < 0,001$). Комбинация аллельных вариантов полиморфизма Glu298Asp гена eNOS в I группе подтвердила преобладание мажорной аллели в виде генотипа GG (до 81,8 ± 13,9 %) и минорной аллели T (до 18,2 ± 13,7 %) в виде генотипа GT ($p < 0,001$).

Во II группе больных (с ХЭ) выявлено преобладание минорной аллели T в виде генотипа GT в 52,8 ± 13,2 % случаев, в виде генотипа TT (патологической гомозиготы) – в 5,66 ± 6,37 % ($p < 0,001$); распространенность патологической минорной аллели в популяции больных и практически здоровых женщин составила 32,1 и 9,09 % случаев соответственно ($p = 0,01$). Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллелей по eNOS Glu298Asp (rs1799983)

показало статистически достоверную разницу между группами ($\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$; ОШ 6,34; ОШ 95 %ДИ 2,24; 17,94;), расчет продемонстрировал высокие риски изменения генотипа у больных с ХЭ (ОР 1,87; ОР 95 % ДИ 1,33; 2,62).

Таблица 6

Распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей у обследуемых пациенток

Полиморфизм	Генотип	Практически здоровые пациентки, I группа, % (n = 33)	Больные с ХЭ, II группа, % (n = 53)	χ^2 p
1	2	3	4	5
<i>TLR4rs 1927911 A8595G</i>	G/G***	57,6 ± 17,5	45,3 ± 13,7	$\chi^2 = 0,78$; p = 0,37
	G/C**	18,2 ± 13,6	43,4 ± 13,7	
	C/C*	24,2 ± 15,2	11,3 ± 8,7	
	G****	66,7	66,9	
	C*****	33,3	33,02	
<i>PPARA rs4253778 G2528C</i>	G/G***	90,9 ± 10,2	60,4 ± 13,4	$\chi^2 = 7,97$; p = 0,005
	G/C**	9,09 ± 10,2	35,9 ± 13,2	
	C/C*	0	3,7 ± 5,3	
	G****	95,5	78,3	
	C*****	4,5	21,7	
<i>VEGF rs 2010963G634C</i>	G/G***	54,66 ± 17,6	56,6 ± 13,7	$\chi^2 = 0,001$; p = 0,97
	G/C**	30,3 ± 16,3	32,1 ± 12,9	
	C/C*	15,2 ± 12,7	11,3 ± 8,7	
	G****	69,7	72,6	
	C*****	30,3	27,4	
<i>eNOSrs1799983 Glu2983Asp</i>	G/G***	81,8 ± 13,9	41,5 ± 13,6	$\chi^2 = 11,88$; p = 0,001
	G/C**	18,2 ± 13,7	52,8 ± 13,7	
	C/C*	0	5,66 ± 6,37	
	G****	90,1	67,9	
	C*****	9,09	32,1	
<i>MMP9rs17576 Gln279Arg</i>	G/G***	45,5 ± 17,6	28,3 ± 12,4	$\chi^2 = 1,93$; p = 0,164
	G/C**	42,4 ± 15,5	56,6 ± 13,6	
	C/C*	12,1 ± 11,6	15 ± 9,89	
	G****	66,7	56,6	
	C*****	33,3	43,4	
<i>MTHFR rs1801133 C677T</i>	G/G***	93,9 ± 8,5	66 ± 13,1	$\chi^2 = 7,4$; p = 0,007
	G/C**	6,06 ± 8,4	24,5 ± 11,9	
	C/C*	9,43 ± 8,06	9,4 ± 8,1	
	G****	96,9	78,3	
	C*****	3,03	21,7	
<i>ESR1rs222848 Thr594Thr</i>	G/G***	66,7 ± 16,7	77,4 ± 11,5	$\chi^2 = 0,704$; p = 0,4
	G/C**	24,2 ± 15,2	20,8 ± 11,2	
	C/C*	9,09 ± 10,1	1,89 ± 3,7	
	G****	78,8	87,7	
	C*****	21,2	12,3	
<i>ApoE rs 429358Cys130Arg</i>	G/G***	87,8 ± 11,6	49,1 ± 13,8	$\chi^2 = 11,67$; p = 0,001
	G/C**	12,1 ± 11,6	47,2 ± 13,7	
	C/C*	0	3,7 ± 5,3	
	G****	93,9	72,6	
	C*****	6,06	27,4	

1	2	3	4	5
<i>GSTA4 T/C</i> <i>rs 3756980</i>	G/G***	84,8 ± 12,7	84,4 ± 13,1	$\chi^2 = 0,085;$ $p = 0,77$
	G/C**	15,2 ± 12,7	15,6 ± 13,1	
	C/C*	0	0	
	G****	92,4	95,3	
	C*****	7,6	4,7	
<i>BRCA1 3361C>T</i> <i>rs 3950989</i>	G/G***	78,7 ± 14,5	56,6 ± 13,7	$\chi^2 = 4,12;$ $p = 0,04$
	G/C**	21,2 ± 14,5	43,4 ± 13,7	
	C/C*	0	0	
	G****	89,4	72,6	
	C*****	10,6	27,4	
<i>BRCA2 Ser455Ser</i> <i>rs 1801439</i>	G/G***	78 ± 14,5	81,1 ± 10,8	$\chi^2 = 0,001;$ $p = 0,99$
	G/C**	21,2 ± 14,5	18,9 ± 10,8	
	C/C*	0	0	
	G****	89,4	90,6	
	G/G***	78 ± 14,5	81,1 ± 10,8	
<i>TP53 Pro72Arg</i> <i>rs 17884159</i>	G/G***	100	100	$\chi^2 = 0,012;$ $p = 0,91$
	G/C**	0	0	
	C/C*	0	0	
	G****	0	0	
	C*****	0	0	
<i>TP53_72 C/T</i> <i>rs 1042522</i>	G/G***	54,5 ± 17,6	67,9 ± 12,8	$\chi^2 = 1,04;$ $p = 0,3$
	G/C**	42,4 ± 17,5	22,6 ± 11,5	
	C/C*	3,03 ± 6,08	9,4 ± 8,1	
	G****	75,8	79,3	
	C*****	24,2	20,7	
<i>PPARG Pro12Ala</i> <i>rs 1801282</i>	G/G***	75,7 ± 15,2	69,8 ± 12,6	$\chi^2 = 0,123;$ $p = 0,73$
	G/C**	24,2 ± 15,2	24,5 ± 11,9	
	C/C*	0	5,6 ± 6,4	
	G****	87,9	82,1	
	C*****	12,1	17,9	
<i>PPARGC1A Gly482Ser</i> <i>rs 8192678</i>	G/G***	57,5 ± 17,5	62,3 ± 13,4	$\chi^2 = 0,04;$ $p = 0,84$
	G/C**	33,3 ± 16,7	28,3 ± 12,4	
	C/C*	9,09 ± 10,2	9,4 ± 8,06	
	G****	78,8	87,7	
	C*****	21,2	12,3	

Примечание: * – патологическая гомозигота; ** – гетерозигота; *** – нормальная гомозигота; **** – нормальная аллель; ***** – патологическая аллель (минорная); $p < 0,001$ – статистически значимое отличие частоты встречаемости изучаемого признака.

Исследование генотипа и аллелей гена MTHFR (rs 1801133) C677T в группе практически здоровых женщин позволило установить, что преобладали пациентки с генотипом CC по сравнению с генотипом TT ($\chi^2 = 0,5; p = 0,4$). Мажорная аллель в виде генотипа CC выявлена в $93,9 \pm 8,5$ % случаев, минорная аллель в виде генотипа CT – в $6,06 \pm 8,46$ %, генотип TT не обнаружен. Во II группе больных с ХЭ до $66 \pm 13,1$ % женщин оказались носителями мажорной аллели в виде генотипа CC, до $24,5 \pm 11,9$ % – в виде генотипа CT, у $9,4 \pm 8,1$ % определено наличие минорной алели в виде генотипа TT ($\chi^2 = 17,5; p < 0,001$). Распространенность патологической минорной аллели в популяции больных и практически здоровых женщин наблюдалась у $21,7$ % больных с ХЭ и у $3,03$ % здоровых женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомо-

зиготного генотипа, нормальной и патологической аллелей по гену MTHFR (rs 1801133) C677T продемонстрировало статистически достоверную разницу между группами ($\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$; ОШ 7,97; ОШ 95 % ДИ 1,71; 37,1), установлены высокие риски изменения генотипа у больных с ХЭ (ОР 1,69; ОР95 % ДИ 1,3; 2,22).

Исследование генотипа и аллелей гена BRCA1 3361C>T (rs 3950989) и BRCA2 Ser455Ser (rs 1801439) среди практически здоровых женщин (I группы) показало преобладание пациенток с генотипом GG по сравнению с генотипом AA ($\chi^2 = 5,75$; $p = 0,02$); выявлена мажорная аллель в виде генотипа GG – до $78,7 \pm 14,5$ % случаев, минорная аллель в виде генотипа GA – до $21,2 \pm 14,5$ % , генотип AA не обнаружен. Во II группе больных у $56,6 \pm 13,7$ % определена мажорная аллель в виде генотипа GG, у $43,4 \pm 13,7$ % – минорная аллель в виде генотипа GA. Распространенность патологической минорной аллели в популяции больных и практически здоровых женщин такова: у 27,4 % больных ХЭ и у 10,6 % здоровых женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллелей в популяции здоровых и больных с ХЭ женщин по гену BRCA1 3361C>T (rs 3950989) показало статистически достоверную разницу ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,04$; ОШ 3,07; ОШ 95 % ДИ 1,14; 8,31), определены высокие риски изменения генотипа у больных с ХЭ (ОР 1,47; ОР 95 % ДИ 1,07; 2,01).

Исследование генотипа и аллелей гена ApoE Cys130Arg (rs 429358) у практически здоровых женщин выявило преобладание генотипа TT по сравнению с генотипом CC ($\chi^2 = 2,4,52$; $p = 0,12$), комбинация аллельных вариантов полиморфизма ApoE Cys130Arg-гена было представлена мажорной аллелью в виде генотипа TT – до $87,8 \pm 11,6$ % (29), минорной аллелью в виде генотипа TC – до $12,1 \pm 11,6$ % (4), генотип CC не обнаружен. Во II группе больных в $49,1 \pm 13,8$ % случаев определена мажорная аллель в виде генотипа TT, в $47,2 \pm 13,7$ % – в виде генотипа TC, $3,7 \pm 5,3$ % больных имели генотип CC ($\chi^2 = 32,1$; $p < 0,001$). Распространенность патологической минорной аллели в популяции наблюдалась у 6,1 % практически здоровых и у 27,4 % больных ХЭ женщин. Таким образом, распределение частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллелей в популяциях по гену ApoECys130Arg(rs 429358) показало статистически достоверную разницу между практически здоровыми и больными ХЭ женщинами ($\chi^2 = 11,67$; $p = 0,001$; ОШ 7,53; ОШ 95 % ДИ 2,32; 24,4), обнаружены высокие риски изменения генотипа у больных с ХЭ (ОР 1,84; ОР 95 % ДИ 1,35; 2,51).

В соответствии с поставленными задачами исследования выполнено изучение ассоциаций аллельных пар по полиморфным локусам генов. Генотипы регуляторных регионов анализируемых генов у больных с ХЭ чаще вступали в ассоциации между собой, чем у практически здоровых пациенток. Выявлена высокая частота ассоциации минорной аллели генов ApoE, BRCA1, PPARA, MTHFR и eNOS. Результаты исследования комбинаций аллельных вариантов генов воспаления, неоангиогенеза, эндотелиальной дисфункции и нарушения функции макрофагов и нейтрофилов позволили установить, что среди больных с ХЭ статистически значимо преобладают пациентки с полиморфизмом генов PPARA (rs 4253778), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133) и ApoE (rs 429358).

Получены ассоциации между минорной аллелью гена ApoE rs429358 и органической патологией эндометрия у больных с ХЭ, в частности, выявлена прямая корреляционная связь с очаговой гиперплазией эндометрия ($r = 0,04$ ($p < 0,05$), ОШ 3,33; ОШ 95 % ДИ 1,05;10,59), с развитием патологического фиброза в эндометрии ($r = 0,04$ ($p < 0,05$)) и высокой частотой роста полипов ($\chi^2 = 0,06$; $r = 0,04$).

Хотя по наличию минорной аллели гена VEGF rs2010963 практически здоровые и больные с ХЭ статистически достоверной разницы не показали ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,9$), однако среди пациенток с ХЭ полиморфизм выявлен у 43,4 % обследуемых. Определено

формирование высокого риска межгенных ассоциаций минорных аллелей гена ApoE rs429358 и VEGF rs2010963 у больных с ХЭ ($p = 0,04$; ОР 1,89; ОР 95 % ДИ 1,1; 3,26), что подчёркивает взаимно отягощающее негативное влияние данной связи на ангиогенез, процессы пролиферации и течение воспалительного процесса в эндометрии.

У пациенток с ХЭ выявлен высокий шанс минорной аллели гена PPARG rs4253778 ($p = 0,005$; ОШ 6,56; ОШ 95 % ДИ 1,77; 24,28), установлены риски формирования межгенных ассоциаций минорных аллелей гена PPARG rs 4253778 с геном ApoE rs429358 (ОР 3,05; ОР 95 % ДИ 1,71; 5,45; $p = 0,001$) и с минорной аллелью гена VEGF rs2010963 (ОР 2,12; ОР 95 % ДИ 1,06; 4,24; $p = 0,05$). У больных с ХЭ получена прямая корреляция минорной аллели гена PPARG rs 4253778 со снижением индекса лимфоцитов CD3⁺CD4⁺ ($r = 0,04$), высокой частотой бактериурии ($r = 0,04$) и контаминацией кишечной микрофлорой ЦК ($r = 0,04$). Полиморфизм данного гена у больных коррелировал с развитием АМК ($r = 0,04$; ОР 1,97). Таким образом, полученные результаты позволили подтвердить участие гена-регулятора обменных процессов и функционального состояния макрофагов в этиопатогенезе ХЭ, что частично согласуется с результатами исследования S. Purer et al. (2010) и S. Azhar et al. (2010) об особенностях экспрессии данного гена у больных с хронической воспалительной патологией.

У больных с ХЭ при минорной аллели гена eNOSrs1799983 выявлены высокие риски хронической воспалительной патологии мочевыводящих путей (ОР 95 % ДИ 1,02; 9,93; $r = 0,04$) и нарушения микробиоты влагалища ($r = 0,014$, ОР 1,77; ОР 95 % ДИ 1,1; 2,87). Результаты исследования показали наличие ассоциативных связей минорной аллели гена eNOSrs1799983 и снижения лимфоцитов CD3⁺ с экспрессией CD95⁺ (ОР 0,5; ОР 95 % ДИ 0,42; 0,7; $r = 0,05$), что в дальнейшем продемонстрировало положительную прямую корреляцию с формированием рисков развития органической патологии эндометрия в виде фиброзного процесса (ОР 1,88; ОР 95 % ДИ 1,44; 2,46; $r = 0,03$). Хотя по генотипу и аллелям гена TLR4 (rs 1927911) у обследуемых групп не получено статистически значимой разницы (57,6 и 45,3 % соответственно), у больных с ХЭ при минорной аллели гена TLR4 (rs 1927911) выявлена высокая частота снижения лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD95⁺ ($\chi^2 = 11,8$; $p = 0,001$; ОР 2,15; 95 % ДИ 1,32; 3,51).

Обращает на себя внимание снижение CD3⁺- и CD19⁺-лимфоцитов у больных с минорной аллелью гена MTHFR (C677T), при этом обнаружена прямая корреляция с АМК и ДДМЖ в анамнезе ($r^1 = 0,03$, $r^2 = 0,01$ ($p < 0,05$)). Снижение количества CD3⁺-лимфоцитов ($r = 0,02$) и лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD95⁺ ($p = 0,001$) получено только у пациенток с ХЭ. Пациентки с минорной аллелью гена MTHFR (C677T) показали высокую частоту снижения количества CD3⁺-лимфоцитов ($\chi^2 = 5,99$; $p = 0,014$; ОР 3,13; ОР 95 % ДИ 1,28; 7,63), получены высокие шансы снижения лимфоцитов CD3⁺CD8⁺ ($r = 0,03$, $p < 0,05$), риски снижения экспрессии CD95⁺ на лимфоцитах CD3⁺ ($p = 0,014$; ОР 2,31; ОР 95 % ДИ 1,29; 4,13). Изменение экспрессии гена MTHFR 1801133 выявлено у пациенток с высокой частотой визуализации М-эхо менее 8 мм во вторую фазу менструального цикла ($r = 0,02$, ($p < 0,05$)); $\chi^2 = 3,75$; $p = 0,05$; ОШ 4,0; ОШ 95 % ДИ 1,16; 13,83), расчет рисков указывает на развитие достоверных связей признаков (ОР 2,31; ОР 95 % ДИ 1,13; 4,72).

Таким образом, с учетом значительного различия распространенности мутаций генов у этнических групп в географических регионах [Асеев М. и др. 1990; Ярилин А.А. и др., 2010] изучение роли полиморфизма генов и их межгенных ассоциаций с микробиологическими и клинико-анамнестическими данными у женщин с ХЭ актуально. Комплексное обследование больных хроническим эндометритом с включением микробиологических, иммуногенетических методов оправдано, показатели здоровья женщин с ХЭ хуже, чем практически здоровых, что негативно отразилось на многих аспектах их каче-

ства жизни: выявлены снижение ролевого эмоционального функционирования, высокий уровень тревожных переживаний, выраженное психическое неблагополучие, снижение оценки состояния собственного здоровья, низкая оценка собственных способностей сопротивляться болезням, низкие ожидания перспектив лечения.

Методом пошагового дискриминантного анализа были определены значимые иммунологические, генетические и соматические параметры (факторы) ХЭ. Путем проведения дискриминантного анализа выделены значимые факторы и построена прогностическая функция

$$d_1 = 1,06 + 4,74x_1 - 1,8x_2 + 1,9x_3 + 1,61x_4, \quad (1)$$

где x_1 – синдром кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника (0 или 1); x_2 – CD3⁺ абс., 10⁹/л; x_3 – хронический цервицит (0 или 1); x_4 – ApoE (0, 1 или 2).

При $d > 0$ формируется событие (рецидивное течение хронического эндометрита и низкие шансы эффективности терапии), если $d \leq 0$, то нет. Все коэффициенты модели статистически значимы ($p < 0,05$). Наличие патологии желчного пузыря в виде хронического холецистита в сочетании с хроническим цервицитом, снижением количества CD3⁺-лимфоцитов, наличие минорной аллели гена ApoE также достоверно продемонстрировало влияние на течение ХЭ и эффективность терапии:

$$d_2 = 0,95 + 3,9x_1 - 1,55x_2 + 2,08x_3 + 1,55x_4,$$

где x_1 – хронический холецистит (0 или 1); x_2 – CD3⁺ абс., 10⁹/л; x_3 – хронический цервицит (0 или 1); x_4 – ApoE (0, 1 или 2).

При $d > 0$ формируется событие (рецидивное течение хронического эндометрита и низкие шансы эффективности терапии), если $d \leq 0$, то нет. Все коэффициенты модели статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, дисбиоз кишечника, хронический холецистит, снижение CD3⁺-лимфоцитов, наличие хронического цервицита и присутствие минорной аллели С гена ApoECys130Arg (rs429358) взаимосвязаны и оказывает негативное влияние на эффективность терапии ХЭ. Расчеты по определению точности формирования ведущих факторов, которые вошли в формулы выше, показали общую точность модели 86,04 % (таблица 7).

Для определения формулы, позволяющей рассчитать вероятность формирования ведущих факторов, ассоциация которых оказывает непосредственное воздействие на эффективность терапии хронического эндометрита, соответственно, определяет его рецидивное течение для конкретного пациента, была построена линейная множественная регрессия:

$$y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n,$$

где y – многопараметрический показатель здоровья; x_i , $i = \overline{1, n}$ – диагностические показатели; b_i – коэффициенты модели.

Таблица 7

Точность классификации дискриминантного анализа

Факт./прогноз	Точность прогноза, %	0	1
0	94,11	32	2
1	80,76	10	42
Всего	86,04	42	44

Примечание: у двух пациенток с отсутствием ХЭ модель предсказала наличие признака (точность – 94,11 %) и у 10 человек с наличием ХЭ модель показывает отсутствие признака (точность – 80,76 %).

Итоги дискриминантного анализа функций

Показатель	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	F-исключ. (1,81)	p-уровень	Толер.	1-толер. – (R-кв.)
Синдром кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника	0,591140	0,691636	36,11364	0,000000	0,956060	0,043940
Снижение CD3 ⁺	0,484041	0,844667	14,89579	0,000227	0,984815	0,015185
Хронический цервицит	0,431638	0,947215	4,51385	0,036670	0,960317	0,039683
АроЕ – минорная аллель	0,436993	0,935606	5,57494	0,020622	0,986267	0,013733

Примечание: итоги анализа дискриминантной функций переменных в модели: лямбда Уилкса, 40885, при бл. $F(4,81) = 29,279, p < ,0000$.

Зависимая переменная y по сути является бинарной, то есть может принимать только два значения: 1 и 0 – принадлежность к первой (больные) или второй (здоровые) группе, однако в линейной модели значение y может выйти за рамки интервала от 0 до 1. Для решения этой проблемы применили логит-преобразование:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

где p – вероятность наступления события для конкретного индивида. С точки зрения математической логистики можно говорить о вероятности наступления события для конкретной больной, если $p > 0,55$.

Таким образом, в результате нами получена математическая модель прогноза ассоциации факторов, сочетанное воздействие которых оказывает негативное влияние на эффективность терапии ХЭ; определены коэффициенты модели (2), выполнены анализ чувствительности и специфичности для полученного многопараметрического показателя диагностики p и регрессионный анализ. Чтобы получить более эффективный показатель, использовали критерий хи-квадрат, были выделены качественные признаки, которые с высокой достоверностью ассоциированы с ХЭ и добавлены в регрессию (логистическую функцию), в результате получена следующая логистическая функция:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(34,55 + 2,07x_1 + 1,53x_2 + 2,74x_3 + 25,7x_4 - 0,41x_5 - 0,22x_6 - 8,8x_7)}}, \quad (2)$$

где x_1 – eNos; x_2 – BRCA1 – минорная аллель; x_3 – MTFHR – минорная аллель; x_4 – хронический сальпингит; x_5 – CD3⁺-лимфоциты в относительном значении; x_6 – CD19⁺-лимфоциты в относительном значении; x_7 – CD3⁺CD95⁺-лимфоциты в абсолютном значении.

Таким образом, получена математическая модель, позволившая объединить как качественные, так и количественные признаки ХЭ, сочетанное влияние которых с высокой достоверностью ассоциировано с хроническим рецидивирующим течением эндометрита, снижением качества жизни больной и оказывает негативное влияние на эффективность терапии. Выполнен анализ определения диагностической чувствительности, специфичности и эффективности показателей в точке разделения, найдены показатели, характеризующие качество диагностического критерия.

Диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность показателей в точке разделения данных иммунологического исследования больных с ХЭ

Показатель	Точка разделения	Чувствительность Se (%)	Специфичность Sp (%)	Эффективность
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,81	84,62	55,88	73,26
Лимфоциты отн., %	24,15	57,69	100,00	74,42
Лимфоциты абс., $10^9/\text{л}$	2,12	61,54	79,41	68,60
CD3 ⁺ отн., %	65,06	53,85	94,12	69,77
CD3 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	2,20	76,92	64,71	72,09
CD3 ⁺ CD4 ⁺ отн., %	31,15	42,31	100,00	65,12
CD3 ⁺ CD4 ⁺ абс., л	0,58	28,85	100,00	56,98
CD3 ⁺ CD8 ⁺ отн., %	19,00	51,92	94,12	68,60
CD3 ⁺ CD8 ⁺ абс., л	0,19	28,85	97,06	55,81
CD4 ⁺ CD8 ⁺ отн., %	1,11	26,92	100,00	55,81
CD19 ⁺ отн., %	9,12	57,69	94,12	72,09
CD19 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,12	15,69	100,00	49,41
CD3 ⁺ CD95 ⁺ отн., %	33,09	57,69	79,41	66,28
CD3 ⁺ CD95 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,61	60,78	85,29	70,59
Формула (1)	0,55	96,15	97,06	96,51

Таким образом:

➤ если количество CD3⁺-лимфоцитов у больной равно 65,06 % и ниже, можно прогнозировать рецидивное течение и низкую эффективность терапии ХЭ (диагностическая эффективность показателя – 69,77 %, чувствительность – 53,85 %, специфичность – 94,12 %);

➤ при значении лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD95⁺ у больной ниже $0,61 \cdot 10^9/\text{л}$ можно прогнозировать рецидивное течение и низкую эффективность терапии ХЭ (диагностическая эффективность показателя – 70,59, чувствительность – 60,78 %, специфичность – 85,29 %);

➤ если CD19⁺-лимфоциты у больной ниже 9,12 %, можно прогнозировать рецидивное течение и низкую эффективность терапии (диагностическая эффективность показателя – 57,69 %, чувствительность – 57,69 %, специфичность – 94,12 %);

➤ присутствие у больной с ХЭ хронического сальпингита, цервицита, минорных аллелей генов eNOS Glu298Asp (rs 1799983), BRCA1 3361C>T (rs 3950989), MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133), ApoE (Cys130Arg) можно расценивать как прогностически негативное сочетание клинико-anamnestических факторов и межгенных ассоциаций, определяющее хроническое течение эндометрита с нарушением процессов ангиогенеза, пролиферации, со снижением функциональной активности макрофагов и нейтрофилов.

Результаты исследования позволили получить математическую модель прогноза влияния ХЭ на качество жизни больной (таблица 10).

Таким образом:

➤ при значении показателя «общее здоровье – GH» у больной с ХЭ ниже 57,32 балла можно говорить о значительном влиянии болезни на качество жизни женщины (диагностическая эффективность – 98,84 %, чувствительность – 98,08 %, специфичность – 97,06 %);

➤ при значении показателя «интенсивность боли – ВР» ниже 49,42 балла у больной с ХЭ можно говорить о значительном влиянии болевого синдрома на качество жизни

женщины (диагностическая эффективность – 97,67 %, чувствительность 98,08 %, специфичность – 97,06 %);

Таблица 10

**Диагностическая чувствительность, специфичность
и эффективность показателей в точке разделения SF-36
у больных с ХЭ**

Показатель	Точка разделения	Чувствительность Se (%)	Специфичность Sp (%)	Эффективность
ФФ – PF	56,22	96,15	97,06	96,51
РФ – RP	50,21	96,15	100,00	97,67
Интенсивность боли – BP	49,42	98,08	97,06	97,67
Общее здоровье – GH	57,32	98,08	100,00	98,84
ЖА – VT	55,18	98,08	97,06	97,67
СФ – SF	67,18	96,15	97,06	96,51
РФ – RE	49,17	98,08	97,06	97,67
ПЗ – MH	50,00	98,08	96,97	97,65
Формула (1)	0,55	96,15	97,06	96,51

➤ при значении показателя «жизненная активность – VT» ниже 55,18 балла у больной с ХЭ можно утверждать о значительном преобладании усталости и астенического состояния, низком качестве жизни пациентки (диагностическая эффективность – 97,67 %, чувствительность – 98,08 %, специфичность – 97,06 %).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ХЭ соматические, иммунологические, молекулярно-генетические особенности оказывают непосредственное воздействие на этиопатогенез болезни, определяют высокую вероятность формирования рецидивного течения и низкую эффективность терапии.

Интегральный показатель, который был рассчитан по формуле (2), продемонстрировал более высокую степень эффективности – 96,51 % (чувствительность – 97,06 %, специфичность – 96,51 %) по сравнению с отдельными показателями. Выполнено построение площадей ROC-кривой для значимых показателей ХЭ (рис. 6–13). Площадь под интегральной ROC-кривой для CD3⁺-лимфоцитов составила 0,986, что свидетельствует об отличном качестве интегрального диагностического показателя (таблица 11).

Полученные результаты исследования, данные о клинико-anamnestических, молекулярно-биологических, генетических, морфологических и иммунологических особенностях больных с хроническим эндометритом, дифференциальные диагностические алгоритмы и статистические расчеты, математические модели легли в основу персонализированной программы обследования больных с ХЭ (рисунок 14).

Учитывая высокую коморбидность ХЭ у больных репродуктивного возраста, сочли необходимым использовать посиндромный подход к терапии. Лечебная тактика основывалась на комплексном подходе, учитывали: клинико-anamnestические данные, вид нарушений репродуктивной системы – наличие или отсутствие бесплодия, нарушения менструальной функции; сопутствующую соматическую патологию; микробиоту полости матки, ЦК, мочевыводящих путей; молекулярно-генетические особенности больной по экспрессии генов, регулирующих ангиогенез, эндотелиальную функцию, апоптоз, изменения иммунного статуса.

**Показатели, характеризующие качество диагностического критерия
иммунологического исследования и качество жизни (по SF-36) больных с ХЭ**

Показатель	Площадь под кривой, AUC	Отношение шансов	95 % ДИ ОШ	<i>p</i>
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,76	6,97	(2,53; 19,18)	0,000
Лимфоциты отн., %	0,69	–	–	0,001
Лимфоциты абс., $10^9/\text{л}$	0,74	6,17	(2,27; 16,8)	0,000
CD3 ⁺ отн., %	0,80	18,67	(4,05; 86,13)	0,000
CD3 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,77	6,11	(2,35; 15,87)	0,000
CD3 ⁺ CD4 ⁺ отн., %	0,62	–	–	0,024
CD3 ⁺ CD4 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,66	–	–	0,002
CD3 ⁺ CD8 ⁺ отн., %	0,70	17,28	(3,75; 79,7)	0,000
CD3 ⁺ CD8 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,53	13,38	(1,67; 106,87)	0,335
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ отн., %	0,49	–	–	0,561
CD19 ⁺ отн., %	0,80	21,82	(4,72; 100,85)	0,000
CD19 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,44	–	–	0,841
CD3 ⁺ CD95 ⁺ отн., %	0,75	5,26	(1,94; 14,25)	0,000
CD3 ⁺ CD95 ⁺ абс., $10^9/\text{л}$	0,75	8,99	(2,98; 27,09)	0,000
ФФ – PF	0,95	825,00	(71,88; 9469,22)	0,000
РФ – RP	0,99			0,000
Интенсивность боли – BP	0,95	1683,00	(101,71; 27849,36)	0,000
Общее здоровье – GH	0,99			0,000
ЖА – VT	0,95	1683,00	(101,71; 27849,36)	0,000
СФ – SF	0,965	825,00	(71,88; 9469,22)	0,000
РФ – RE	0,964	1683,00	(101,71; 27849,36)	0,000
ПЗ – MH	0,973	1632,00	(98,56; 27022,94)	0,000
Формула (1)	0,986	825,00	(71,88; 9469,22)	0,000

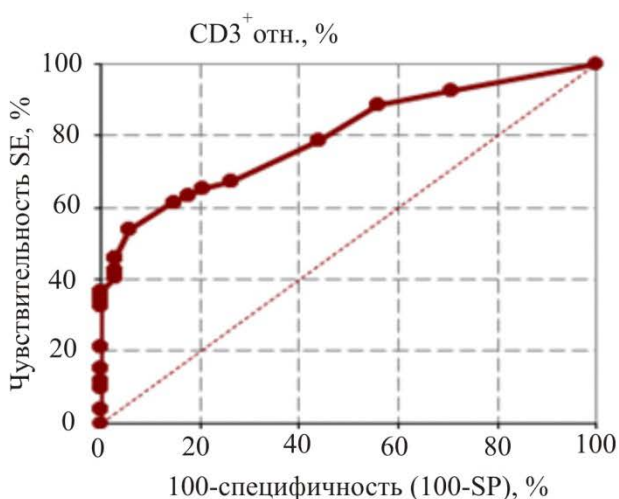


Рис. 6. ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3⁺ при ХЭ, AUC = 0,80

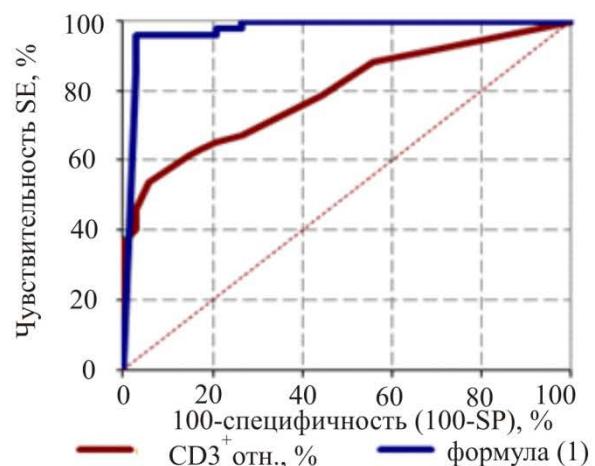


Рис. 7. ROC-кривая модели прогнозирования CD3⁺-лимфоцитов и интегрального показателя (формула (1)), AUC = 0,986

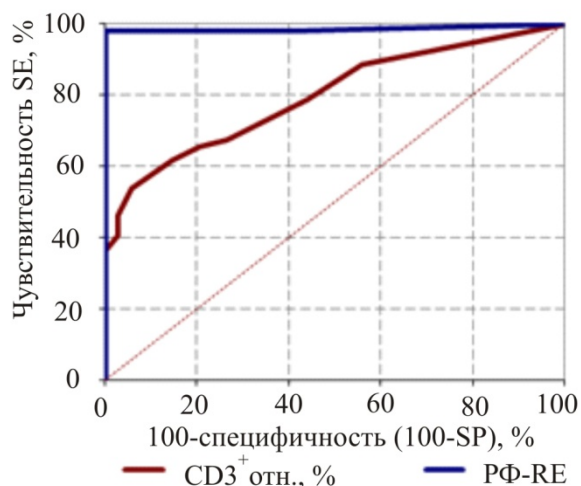


Рис. 8. ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3⁺ и РФ (RE), AUC = 0,964

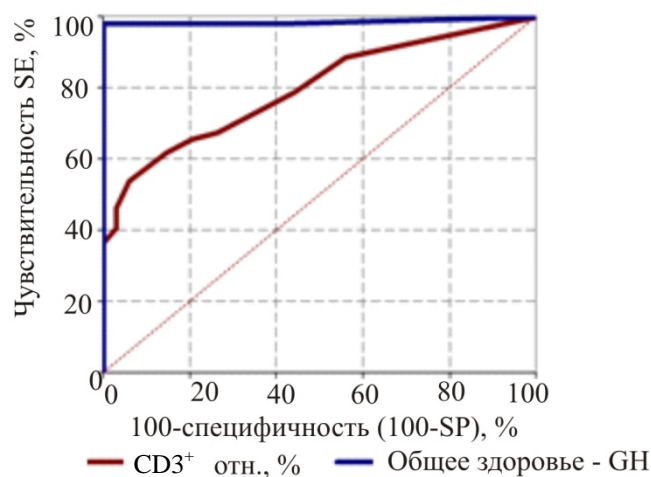


Рис. 9. ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD3⁺ и общего здоровья (GH) больной, AUC = 0,99

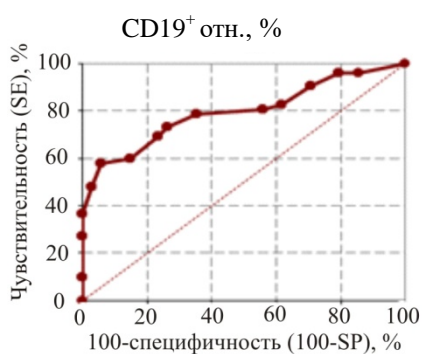


Рис. 10. ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитов CD19⁺ при ХЭ, AUC = 0,80

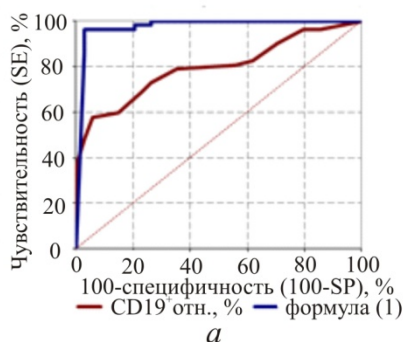


Рис. 11. ROC-кривая модели прогнозирования CD19⁺ и а) интегрального показателя (формула 1), AUC = 0,986, б) общего здоровья (GH) больной, AUC = 0,99

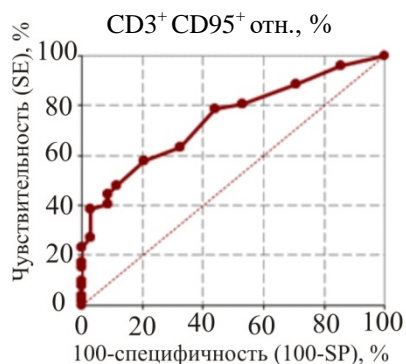
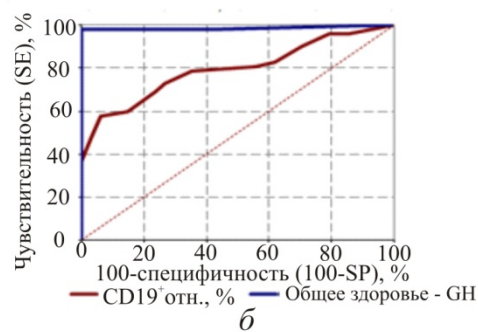


Рис.12. ROC-кривая модели прогнозирования лимфоцитом CD3⁺CD95⁺, AUC = 0,75

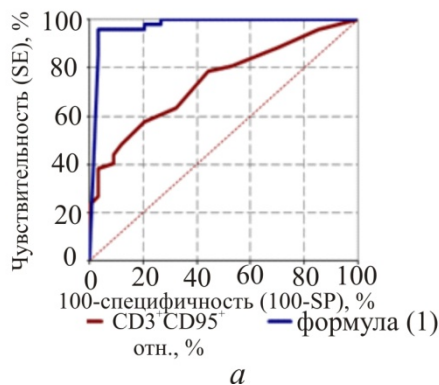
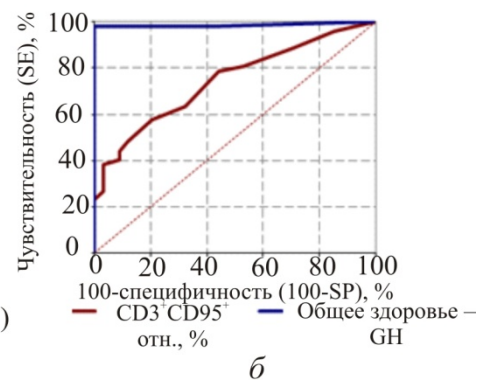


Рис. 13. ROC-кривая модели прогнозирования CD3⁺ CD95⁺-лимфоцитов и а) интегрального показателя (формула 1), AUC = 0,986; б) общего здоровья (GH больной), AUC = 0,99



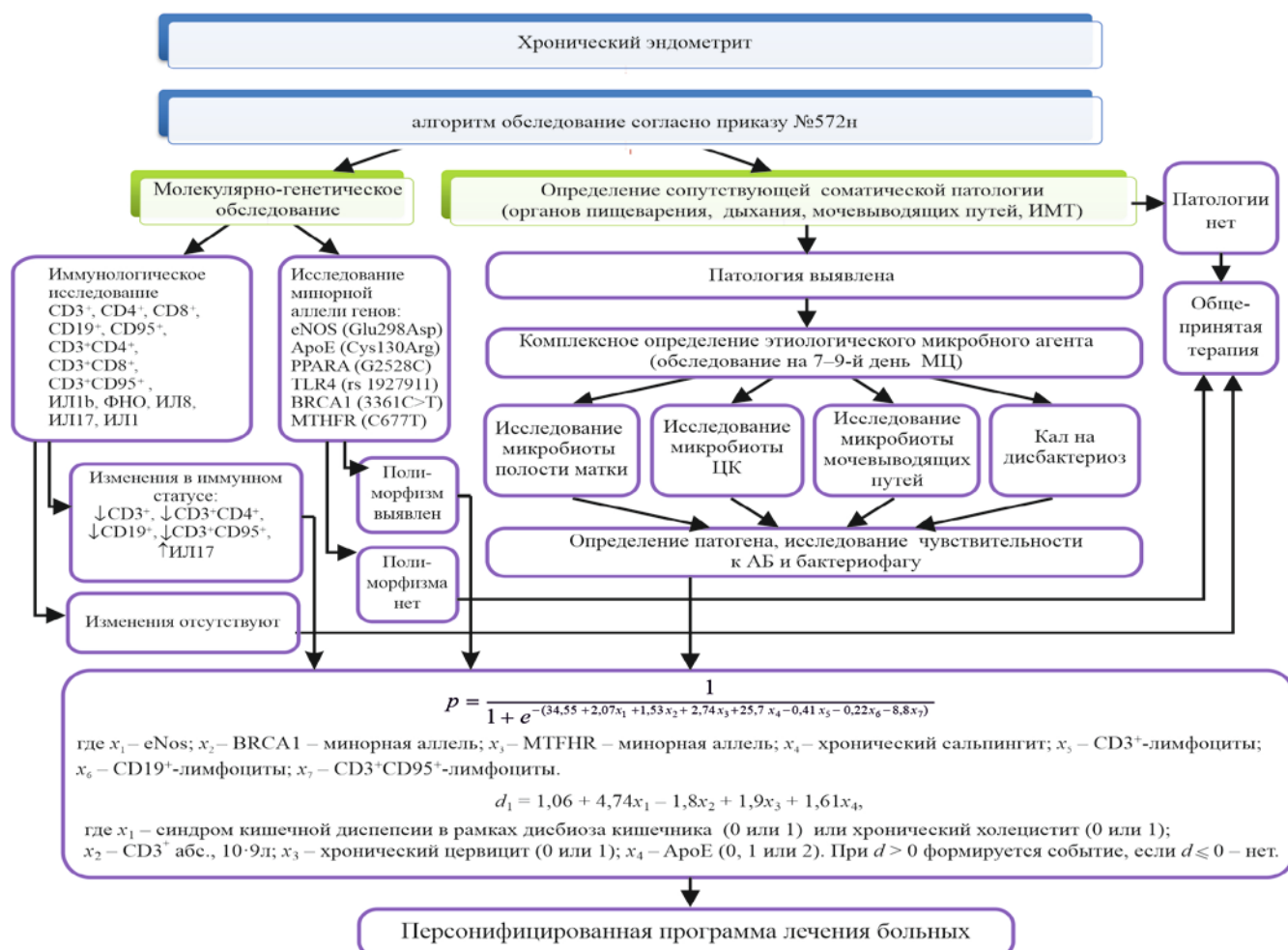


Рис. 14. Персонализированная программа обследования больных с ХЭ

Результаты исследования микробиоты полости матки, цервикального канала, мочевыводящих путей и кишечника у больных с ХЭ позволили сделать несколько выводов:

- и практически здоровые, и больные ХЭ женщины могут иметь как отрицательный, так и положительный результат роста микрофлоры в полости матки и в ЦК, в этом наши данные частично согласуются с результатами J. Pundir et al., 2014; R. Romero et al., 2004;
- микрофлора полости матки не обладает конкордантностью с флорой ЦК, в чем наши данные частично согласуются с результатами I. Moreno, F.M. Codoñer, 2016 и не совпадают с результатами, полученными С.М. Mitchell et al., 2015;
- доминирует в полости матки у больных ХЭ нелактобациллярная флора;
- при ХЭ рост как лактобациллярной, так и нелактобациллярной флоры в полости матки напрямую коррелирует с нарушением работы органов пищеварения в виде хронического холецистита, синдрома желудочной диспепсии, синдрома кишечной диспепсии в рамках дисбиоза кишечника;
- при ХЭ нарушение микробиоты кишечника напрямую коррелирует с ростом микроорганизмов – представителей кишечной микробиоты в полости матки, ЦК и в мочевыводящих путях;
- сопутствующая патология органов пищеварения, снижение клеточно-эффекторного иммунитета коррелируют с ростом представителей кишечной микробиоты в полости матки, ЦК и в мочевыводящих путях;
- минорные аллели генов eNOSrs1799983, MTHFR 1801133, BRCA1rs 3950989, ApoE rs429358, PPARA rs4253778 – регуляторов апоптоза, неоангиогенеза, процессов пролиферации в ткани, активности нейтрофилов и макрофагов – напрямую коррелируют

с заболеваниями органов пищеварения, с дисбиозом кишечника и обсеменённостью урогенитального тракта нелактобактериальной флорой, и снижением лимфоцитов CD3⁺, CD19⁺, CD95⁺.

- мультифакторный характер хронического эндометрита определяет главную стратегию терапии, она должна быть направлена на общее оздоровление больной, санацию очагов воспаления, нормализацию микробиоценоза урогенитального тракта, улучшение функции органов пищеварения и нормализацию иммунного статуса.

На первом этапе лечения пациенткам назначалась персонифицированная антибактериальная терапия (патент № 2603624), восстанавливали нарушенный микробиоценоз влагалища («Актигель мульти-гин» – по 2 мг 2 раза в день во влагалище, №10, в дальнейшем по 2 мг 1 раз в день, 5 дней). Далее проводилась коррекция иммунологического дисбаланса, назначался «Глутамил-цистеинил-глицин динатрия», 3%-ный раствор, по 1 мл 1 раз в день внутримышечно, ежедневно, с 6-го дня – по 1 мл 1%-ный раствор в день, внутримышечно, ежедневно, №10.

На втором этапе с целью регуляции кишечной микробиоты, устранения проявлений кишечной диспепсии, улучшения иммунитета применяли пробиотик «Бифиформ» (схема согласно инструкции к препарату), аминокислоты, обладающие гепатопротекторным действием, липотропным и антиоксидантным эффектами (фолиевая кислота, метионин и липоевая кислота – доза согласно инструкции к препаратам), омега-3 жирные кислоты (0,8–1,6 г/сутки, курс – 3 месяца (рисунок 15).

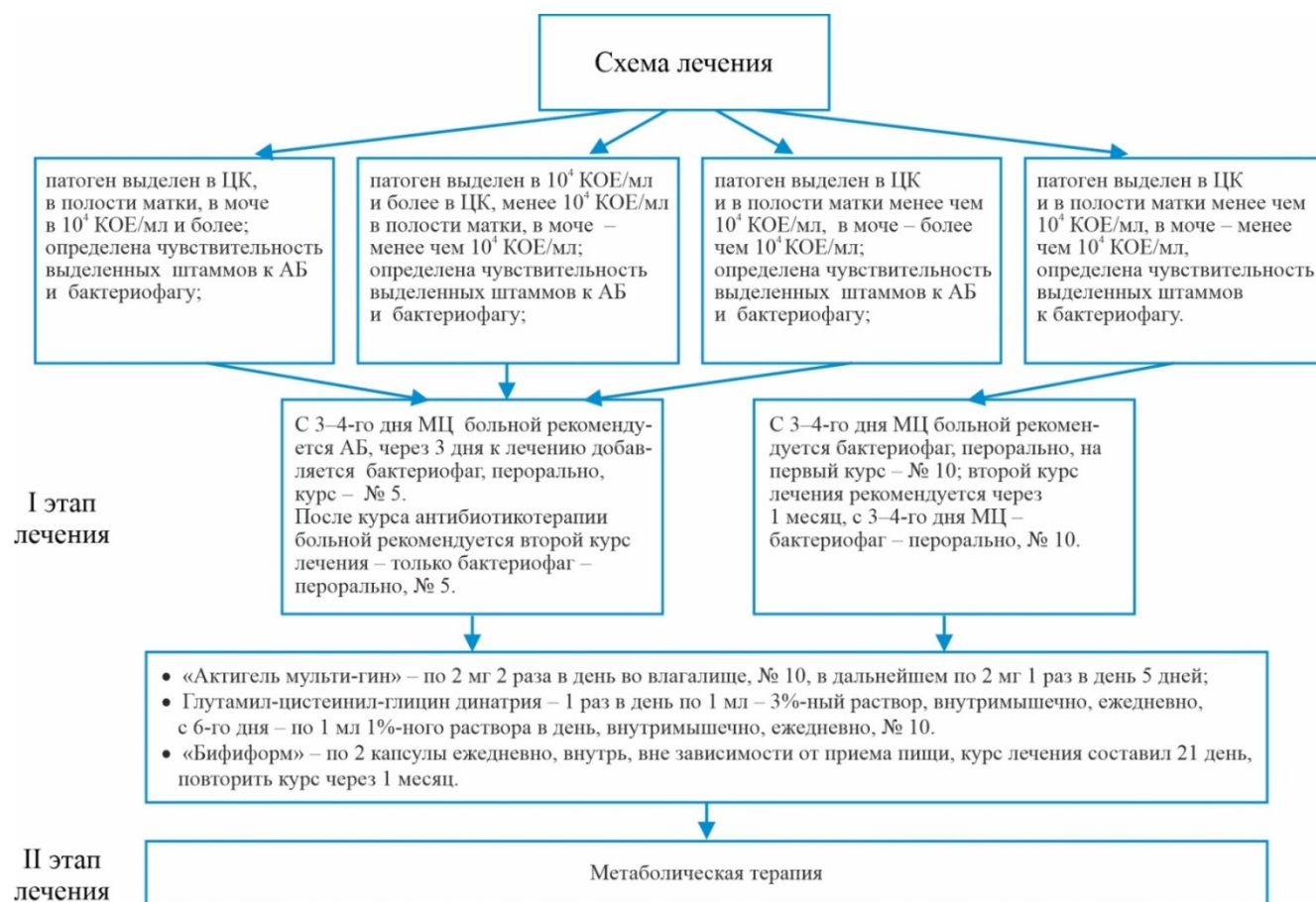


Рис. 15. Этапы персонифицированной терапии хронического эндометрита

Анализ эффективности терапии проводили через 6 месяцев, пациентки находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Использование комплексной ПТ способствовало исчезновению жалоб у больных на патологические вагинальные выделения, это подтвердили результаты микроскопического исследования: $53 \pm 13,6\%$ женщин имели вто-

рую степень чистоты влагалищного мазка, $32,1 \pm 13,6$ % пациенток – первую. После ОТ до $25,9 \pm 11,3$ % больных отметили отсутствие улучшения, сохранились жалобы на патологические выделения из половых путей ($\chi^2 = 6,14$, $p = 0,013$, ОР 2,26; 95 %ДИ 1,8; 2,84); при микроскопическом исследовании выяснилось, что в $68,5 \pm 13,4$ % случаев мазок соответствовал 3-й и 4-й степени чистоты, с преобладанием лейкоцитарной реакции ($\chi^2 = 27,16$, $p < 0,001$, ОР 3,4; 95 %ДИ 2,4; 4,84). Применение в лечении комплексной ПТ способствовало улучшению менструальной функции, стабилизировались ритм и обильность менструальных выделений у $88,6 \pm 8,06$ % женщин по сравнению с $46,3 \pm 13,6$ % при общепринятой терапии ($\chi^2 = 19,1$, $p < 0,001$, ОР 2,34; 95 % ДИ 1,67; 3,28).

Хотя во II группе $13,2 \pm 8,06$ % больных отметили сохранение НМФ (скудных и длительных маточных кровотечений), однако данный показатель снизился в группе в 2,7 раза после использования ПТ. В III группе (пациентки после ОТ) $18,5 \pm 9,7$ % женщин имели жалобы на скудные и длительные маточные кровотечения. Использование комплексной ПТ позволило снизить частоту обильных менструаций более чем в 9 раз во II группе пациенток по сравнению с III группой. После лечения отмечено снижение проявлений тазовых болей в обеих группах, однако при комплексной персонифицированной терапии во II группе в течение 12 месяцев у пациенток жалобы отсутствовали, в III группе 15,6 % женщин предъявляли жалобы на периодическую тазовую боль, требующую приёма обезболивающих препаратов ($\chi^2 = 6,14$; $p = 0,013$, ОР 2,26; 95 % ДИ 1,8; 2,84).

Учитывая высокую частоту сопутствующей хронической воспалительной патологии органов малого таза у больных с ХЭ, был проведен анализ количества обращений женщин к врачу в течение 12 месяцев наблюдения. Исходно каждая третья пациентка с ХЭ имела хронический воспалительный процесс половых органов. В течение 12 месяцев наблюдения в III группе у 33,3 % (18) женщин выявлено обострение хронического сальпингоофорита, которое сопровождалось терапией (АБ, нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапевтические процедуры), во II группе число обращений составило 5,6 % (3). Таким образом, по сравнению с общепринятой терапией использование комплексной персонифицированной программы диагностики и терапии позволило улучшить менструальную функцию и микробиоту влагалища, уменьшить проявление тазовой боли.

В течение 12 месяцев наблюдения получены параллельные результаты терапии, в частности, в группе больных после ПТ в 22,6 % (12) случаев наступила самостоятельная беременность, которая в 16,7 % (9) случаев закончилась родами доношенным плодом (4 – плановое кесарево сечение, 5 – роды через естественные родовые пути); в одном случае – неразвивающейся беременностью, в двух – выкидышем до 5 недель гестации. В группе пациенток после ОТ отмечена самостоятельная беременность в 5,6 % (3) случаев, из которых 2 закончились родами доношенным плодом, в одном случае – неразвивающейся беременностью. Таким образом, после ПТ количество пациенток с бесплодием сократилось значительно по сравнению с группой больных после ОТ.

После лечения проведена оценка микробиоты половых органов пациенток в группах наблюдения на основе результатов микробиологического исследования образцов из ЦК, полости матки, мочи, кишечника по оригинальной методике. Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования показал, что во II группе после ПТ произошло статистически значимое увеличение (в 2,6 раза) количества пациенток с ростом бактерий *Lactobacillus* в ЦК (с 18,8 до 47,1 %, $p < 0,05$), в III группе пациенток после ОТ рост *Lactobacillus* выявлен в 1,5 раза меньше (с 17 до 31,4 %). Таким образом, количество больных с ростом непатогенной микрофлоры в ЦК после ПТ увеличилось до 47,1 % против 31,4 % после ОТ (рисунок 16).

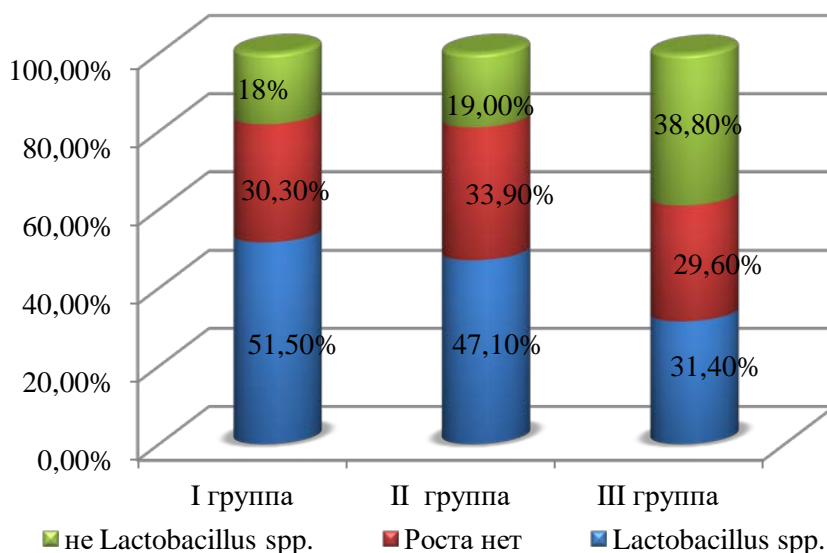


Рис. 16. Сравнительный анализ микробиоты ЦК при микробиологическом исследовании в группах: I группа – контрольная, II группа – после ПТ, III группа – после ОТ

Микробный пейзаж ЦК претерпел значительные изменения, в частности, нелактобактериальная флора во II группе (после ПТ) выявлена у $19 \pm 6,4$ % (10) женщин: в виде *E. coli* – 5,6 % (3) случаев (до 10 КОЕ/мл), что в 3,4 раза меньше по сравнению с результатом до использования ПТ ($p < 0,05$), грибов рода *Candida* – у 9,4 % (5) (не более 10^2 КОЕ/мл), что в 1,8 раза меньше, чем до ПТ ($p < 0,05$), *Peptostreptococcus spp.* – у 3,7 % (2), что в 7,6 раза меньше, чем до ПТ ($p < 0,05$).

В группе пациенток после применения ОТ нелактобактериальная флора была выявлена в 38,8 % (21) случаев, что в 2 раза больше, чем среди женщин после ПТ ($p < 0,05$); микробный пейзаж был представлен ростом *E. coli* в 22,2 % случаев (12) (до $10^{4 \pm 1}$ КОЕ/мл), что в 4 раза больше, чем у пациенток после ПТ, грибами рода *Candida* – в 12,9 % (7) случаев (до 10^{3-5} КОЕ/мл), что в 1,4 раза больше, чем среди пациенток после ПТ, ростом *Corynebacterium* – в 3,7 % (2) случаев и *Staphylococcus epidermidis* – в 7,4 % (4). Таким образом, лечение больных ХЭ с применением как ПТ, так и ОТ показало улучшение микробиоты ЦК в группах ($\chi^2 = 0,075$; $p = 0,78$; ОШ 1,2; ОР 1,1; ОР 95 % ДИ 0,73; 1,68). Сравнительный анализ количества женщин с ростом лактобактерий в ЦК в группах достоверную разницу не показал – $47,1 \pm 13,7$ % после ПТ и $31,4 \pm 12,7$ % после ОТ ($\chi^2 = 2,14$; $p = 0,14$). Однако получена статистически достоверная разница по росту нелактобактериальной микрофлоры в ЦК между группами: у $19 \pm 10,7$ % (10) пациенток после ПТ выявлена флора, отличающаяся от лактобактерий, у женщин после ОТ – в $38,8 \pm 13,3$ % (21) случаев, что в 2 раза больше ($\chi^2 = 4,28$; $p = 0,039$; ОШ 2,73; ОР 1,56; ОР 95 % ДИ 1,1; 2,22). Определена статистически значимая разница по росту кишечной палочки в ЦК в группах: у пациенток после ПТ она определялась в $5,6 \pm 6,1$ % (3) случаев, у женщин после ОТ – в $22,2 \pm 11,3$ % (12), что в 4 раза больше ($\chi^2 = 4,79$; $p = 0,029$; ОШ 4,76; ОР 1,75; ОР 95 % ДИ 1,25; 2,46). Таким образом, ПТ продемонстрировала значительное улучшение микробиоты ЦК у больных с ХЭ по сравнению с использованием ОТ.

Исходно у каждой 2-й пациентки с ХЭ были положительные результаты по росту микрофлоры в матке, при этом в 2 раза чаще идентифицировались представители нелактобактериальной микрофлоры, что достоверно отличалось от результатов практически здоровых женщин. Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования микробиоты полости матки II группы женщин показал статистически значимое уве-

личение количества больных с ростом *Lactobacillus* – до 2,6 раза, при этом положительная динамика составила 20 % (11) – до $54,72 \pm 13,7$ % (29) случаев после ПТ ($p < 0,05$). В III группе рост *Lactobacillus* в полости матки получен в $33,3 \pm 12,8$ % (18) случаев, что в 1,6 раза меньше, чем в группе женщин после ПТ ($\chi^2 = 4,13$; $p = 0,042$; ОР 0,64; ОР 95 % ДИ 0,42; 0,97) (рисунок 17).

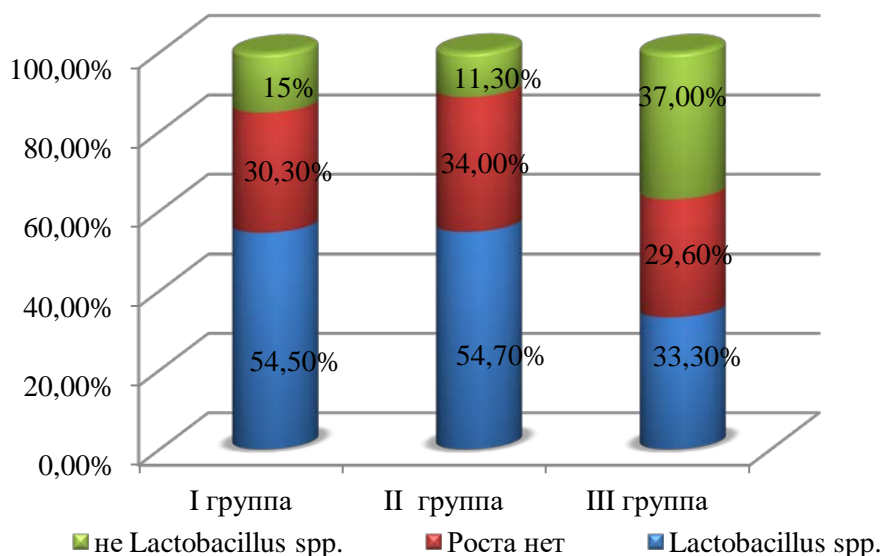


Рис. 17. Сравнительный анализ микробиоты полости матки в группах после терапии: I группа – контрольная, II группа – после ПТ, III группа – после ОТ

Микробный пейзаж полости матки претерпел значительные изменения в группе женщин после ПТ: нелактобактериальная флора определена в $11,3 \pm 8,7$ % (6) случаев: в виде *E. coli* – 1,8 % (1) (до 10 КОЕ/мл), что статистически значимо меньше в данной группе, чем до лечения, динамика – с 38 до 1,8 % случаев ($p < 0,05$); грибов рода *Candida* – до 5,4 % (3) (до 10 КОЕ/мл), что в 3 раза меньше, чем до лечения (динамика – с 16,9 до 5,4 % случаев) ($p < 0,05$); *Peptostreptococcus spp.* выявлен в 1,8 % (1) случаев, что в 5 раз меньше, чем до лечения ($p < 0,05$). В группе пациенток после ОТ нелактобактериальная флора выявлена в $37 \pm 13,2$ % (20) случаев, что в 2 раза больше, чем в группе женщин после ПТ, из условных бактерий-патогенов доминировали *E. coli* в 25,9 % (14) случаев (до $10^{3 \pm 1}$ КОЕ/мл), что в 14 раз больше, чем у пациенток после ПТ, грибы рода *Candida* – в 14,8 % (8) случаев (до $10^{3 \pm 1}$ КОЕ/мл), что в 2,7 раза больше, чем у пациенток после ПТ, *Corynebacterium* – в 5,6 % (3) случаев, *Peptostreptococcus spp.* – в 9,3 % (5) случаев, что в 5 раз больше, чем в группе больных после ПТ.

Таким образом, по положительному росту микрофлоры в полости матки статистически значимой разницы после ПТ и ОТ не получено, однако выявлены достоверные отличия в росте лактобактериальной микрофлоры – $54,7 \pm 13,7$ % в группе после ПТ и $33,3 \pm 12,8$ % после ОТ ($\chi^2 = 4,14$; $p = 0,042$).

Получена статистически значимая разница по определению нелактобактериальной микрофлоры в полости матки в группах: после ПТ из полости матки выделены не *Lactobacillus* у $11,3 \pm 8,7$ % (6) женщин против $37,04 \pm 13,2$ % (20) после ОТ, что в 3,4 раза больше ($\chi^2 = 8,27$; $p = 0,004$; ОР 1,67; ОР 95 % ДИ 1,32; 2,55). Кишечная палочка осталась доминирующей микрофлорой у пациенток после ОТ – 25,9 % случаев против 1,8 % в группе женщин после ПТ ($\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$; ОР 2,15; ОР 95 % ДИ 1,64; 2,81), что в итоге свидетельствует о значительном превосходстве персонализированной программы терапии у больных с хроническим эндометритом по сравнению с общепринятой.

Во II группе женщин после ПТ установлено статистически значимое улучшение клинико-лабораторных показателей в отличие от пациенток после ОТ. Жалобы и лабораторные признаки изменений в моче имелись в $1,89 \pm 3,75$ % случаев в группе больных после ПТ против $29,6 \pm 12,5$ % в группе женщин после ОТ, разница статистически достоверная ($\chi^2 = 13,4$; $p < 0,001$; ОР 2,22; 95 % ДИ 1,7; 2,92), что подтвердилось показателями периода ремиссии у больных. ПТ и ОТ привели к полному или частичному излечению инфекций и ассоциированных с ними заболеваний, однако показатели в группе женщин после ПТ улучшились значительно. При микробиологическом исследовании мочи рост микроорганизмов получен у $13,2 \pm 9,3$ % (7) больных после ПТ против $31,4 \pm 11,7$ % (17) больных после ОТ. Анализ микробного пейзажа продемонстрировал, что после ПТ в $3,7 \pm 5,25$ % (2) в моче имеется рост лактобактерий (до $10^{1 \pm 1}$ КОЕ/мл), в $7,4 \pm 7,3$ % (4) – рост *E. coli* (менее 10 КОЕ/мл), в 1,88 % (1) – рост грибов рода *Candida* (менее 10 КОЕ/мл). У больных после ОТ в $24,7 \pm 11,7$ % (17) случаев в моче выделена нелактобактериальная микрофлора, в частности, *E. coli* в 18,5 % (10) случаев (до $10^{3 \pm 1}$ КОЕ/мл), у 5 женщин выделены грибы *Candida* (до 10^3 КОЕ/мл). Таким образом, по росту нелактобактериальной микрофлоры группы статистически отличались ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,038$; ОШ 3,88; 95 % ДИ 1,18; 12,8), особо отметим рост кишечной палочки в моче, который у женщин после ОТ наблюдался в 3 раза чаще, чем после ПТ ($p = 0,038$, ОР 1,67; 95 % ДИ 1,19; 2,38).

Таким образом, применение ПТ у больных способствовало значительной нормализации микробиоты урогенитального тракта, уменьшению случаев контаминации условно-патогенными микроорганизмами или полной элиминации их из ЦК, полости матки и мочевыводящих путей.

Каждая вторая пациентка с ХЭ имела разные проявления нарушений работы органов пищеварения – синдром диспепсии кишечника, хронический холецистит, проявления синдрома желудочной диспепсии. С целью оценки эффективности ПТ и ОТ проанализирована частота обращения больных к терапевту с жалобами на нарушение функции органов пищеварения в течение 12 мес. Количество обращений больных с ХЭ к терапевту по поводу нарушений функции желудка в группе больных после ПТ составило $5,6 \pm 6,3$ % (3) против $27,7 \pm 12,2$ % (15) в группе после ОТ, что статистически значимо чаще ($\chi^2 = 7,84$; $p = 0,005$; ОШ 6,41; 95 % ДИ 1,73; 23,7), расчет рисков также показал достоверную разницу – ОР 1,9; 95 % ДИ 1,39; 2,6. Клинические проявления синдрома кишечной диспепсии в группе пациенток после ПТ выявлены в $9,43 \pm 8,06$ % (5) случаев против $27,8 \pm 12,2$ % (15) в группе больных после ОТ ($\chi^2 = 4,78$; $p = 0,029$; ОШ 3,69; 95 % ДИ 1,23; 11,06), при расчете рисков также получена достоверная разница (ОР 1,67; 95 % ДИ 1,19; 2,36). Исследование микробиоты кишечника в группах подтвердило, что у женщин после ПТ результаты стали лучше, чем в группе после ОТ. Доля женщин со снижением количества *Bifidobacterium* после ПТ составила $13,2 \pm 9,3$ % (7) против $81,4 \pm 10,6$ % (44) после ОТ, что статистически достоверно больше ($\chi^2 = 47,3$; $p = 0,001$; ОШ 28,9; 95 % ДИ 10,1; 82,7), расчет рисков также подтверждает достоверную разницу (ОР 4,8; 95 % ДИ 2,73; 8,56).

Таким образом, получено статистически значимое (до 6 раз (с 81,1 до 13,2 %)) снижение количества больных с дефицитом *Bifidobacterium* в кишечной микробиоте после ПТ ($p = 0,001$), при сравнении с результатами группы практически здоровых женщин статистической разницы не наблюдалось ($p = 0,23$). Анализ показателей женщин после ОТ и группы контроля продемонстрировал статистически значимые отличия – 21,2 против 81,4 % случаев ($\chi^2 = 46,2$; $p = 0,001$), что подтверждает худшие результаты состояния микробиоты кишечника у больных после ОТ. Содержание *Lactobacillus* после ПТ составило $22,6 \pm 11,5$ % (12) против $64,8 \pm 13$ % (35) случаев после ОТ, что статистически зна-

чимо лучше ($\chi^2 = 17,6$; $p = 0,001$; ОШ 6,29; 95 % ДИ 2,68; 14,7), расчет рисков также показал достоверную разницу – ОР 2,35; 95 % ДИ 1,56; 3,54.

Проведена оценка эффективности лечения с применением ПТ и ОТ у больных с ХЭ путем сравнительного анализа ряда показателей иммунного статуса. До лечения каждая вторая пациентка с ХЭ имела увеличение ИЛ-17 (58,3 %). Исследование ИЛ-17 у больных после ПТ и ОТ показало, что количество женщин с высоким содержанием цитокина снизилось в 2,7 (37,7 %) раза против 2,4 раза (40,7 %) после ОТ соответственно, хотя при сравнении с результатами контрольной группы здоровых женщин (12,1 %) статистически значимой разницы не получено ($p_{1-2} > 0,05$). Сравнительный анализ содержания лимфоцитов (как в абсолютных значениях, так и в процентом соотношении) после терапии показал, что после ПТ 90,6 % (48) больных не имели изменений, что указывает на улучшение ситуации в группе до 6 раз (с 56,6 до 9,4 %, $p < 0,001$), изменение содержания лимфоцитов отмечено только у $9,4 \pm 8$ % (5) больных ($\chi^2 = 17,6$, $p = 0,001$; ОР 2,26; ДИ 95 % 1,63; 3,17). После ОТ в 51,8 % (28) случаев выявлено улучшение результатов по уровню лимфоцитов, количество женщин со сниженным содержанием лимфоцитов уменьшилось до $48,2 \pm 13,6$ % (26). При сравнении результатов женщин I и II групп (после ПТ) не получено статистически значимой разницы ($p = 0,7$), и выявлено статистически значимое отличие при сравнении с результатами группы после ОТ ($p < 0,001$), что свидетельствует о худших результатах в данной группе. Во II группе после ПТ восстановилось содержание CD3⁺-лимфоцитов (как абсолютных, так и относительных значений) у преобладающей части больных (с 32,1 до 98 %, $p < 0,001$), что подтверждает улучшение результатов обследования до 3 раз. В группе после ОТ нормальное содержание лимфоцитов выявлено у $74,07 \pm 11,9$ % (40) женщин, что статистически значимо меньше, чем после ПТ ($\chi^2 = 7,64$, $p = 0,006$; ОР 2,32; ДИ 95 % 1,84; 2,94), и подтверждает сохранение недостаточности клеточного, а именно клеточно-эффекторного, звена иммунитета у больных после ОТ. При сравнении результатов по содержанию CD3⁺-лимфоцитов с группой контроля установлено, что, в отличие от результатов III группы ($p < 0,001$), II группа статистически не отличается от контрольной ($p = 0,89$), что свидетельствует о лучших исходах лечения у больных после ПТ. Во II группе статистически значимо произошло увеличение количества пациенток с нормальным содержанием Т-лимфоцитов-хелперов с фенотипом CD3⁺CD4⁺ (с 58,5 до 98 %, $p < 0,001$), положительная динамика – 1,7 раза. В группе больных после ОТ нормальное содержание CD3⁺CD4⁺ имели $64,8 \pm 13$ % (35) женщин, что указывает на статистическую разницу между группами ($\chi^2 = 11,89$, $p = 0,001$; ОР 2,51; ДИ 95 % 1,94; 3,3) и на сохранение дисбаланса в иммунной системе после лечения. Сравнительный анализ количества CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов у больных II и III групп по сравнению с группой контроля показал, что результаты II группы статистически не отличаются от данных контрольной ($p = 0,9$) группы, в отличие от III группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о худших результатах лечения у больных после ОТ. При сравнении количества Т-цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8⁺ во II группе установлено статистически значимое увеличение количества пациенток с нормальным содержанием лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8 (с 69,8 до 98 %, $p < 0,001$), что в 1,4 раза лучше, чем до лечения. В группе больных после ОТ нормальное содержание CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов получено у $70,4 \pm 12,5$ % (38) пациенток, разница между группами II и III статистически значимая ($\chi^2 = 9,25$, $p = 0,002$; ОР 2,39; ДИ 95 % 1,88; 3,05), т.е. сохраняются нарушения в иммунной системе у больных. Сопоставление результатов с группой контроля показало, что по нормальному содержанию лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8 II группа статистически от нее не отличается ($p = 0,9$), в отличие от III группы, где достоверная разница сохраняется ($p < 0,001$). Выявлено увеличение количества пациенток с нормальным содержанием индекса лимфоцитов CD4⁺ CD8⁺ (с 71,7

до 98 %, $p < 0,001$), что в 1,3 раза больше, чем до лечения в группе после ПТ. В группе больных после ОТ нормальное количество $CD4^+ CD8^+$ было у $70,4 \pm 12,5$ % (38) пациенток, что свидетельствует о сохранении у них изменений иммунологической реактивности. При сравнении результатов по индексу $CD4^+ CD8^+$ после лечения с группой контроля обнаружено, что результаты II группы статистически не отличались ($p = 0,9$), в отличие от результатов III группы ($p < 0,001$), что свидетельствует о худших показателях у больных после ОТ. Во II группе у большинства пациенток отмечалось восстановление содержания $CD19^+$ -лимфоцитов (с 68 до 98 %, $p < 0,001$), результат в 1,5 раза лучше, чем до лечения; в группе больных после ОТ нормальное содержание $CD19^+$ -лимфоцитов выявлено у $77,7 \pm 11,3$ % (12) женщин ($\chi^2 = 6,14$, $p = 0,013$; ОР 2,26; ДИ 95 % 1,8; 2,84). Количество $CD19^+$ -лимфоцитов у пациенток II группы после лечения статистически не отличалось от контрольной ($p = 0,9$), в отличие от результатов III группы ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ лимфоцитов $CD3^+ CD95^+$ после ПТ и ОТ в группах продемонстрировал отличия: во II группе после ПТ выявлено восстановление нормального содержания $CD3^+ CD95^+$ -лимфоцитов у большинства женщин (с 9,4 до 81,1 %, $p < 0,001$), что в 8,6 раза лучше результата до лечения. В группе больных после ОТ нормальное содержание $CD3^+ CD95^+$ -лимфоцитов получено у $44,4 \pm 9,2$ % (24) обследованных ($\chi^2 = 47,2$, $p = 0,001$; ОР 5,9; ДИ 95 % 2,9; 11,8). Количество женщин со снижением содержания $CD3^+ CD95^+$ -лимфоцитов после ОТ составило $55,5 \pm 13,6$ % (30) против $18,8 \pm 11$ % (10) после ПТ ($p < 0,001$). Хотя результаты исследования $CD3^+ CD95^+$ продемонстрировали преимущество ПТ у пациенток с ХЭ (значения лимфоцитов стали близки к референтным), однако при сравнении результатов обследования больных с группой контроля статистически значимая разница сохраняется ($p > 0,001$), что может указывать на более глубокие механизмы нарушения в иммунной системе, требующие дальнейших исследований.

Таким образом, применение ПТ у больных с хроническим эндометритом, сопутствующей патологией органов пищеварения, мочевыводящих путей способствовало уменьшению дисбаланса иммунной системы.

С целью оценки клинической эффективности ПТ и ОТ выполнен сравнительный анализ результатов УЗ-сканирования эндометрия: статистически значимых различий размеров матки и яичников в группах не получено. Результаты обследования продемонстрировали отсутствие органической патологии эндометрия (в виде полипов, внутриматочных синехий) в группе после ПТ, в отличие от результатов пациенток после ОТ, у которых в 12,9 % (7) случаев были выявлены полипы ($p = 0,001$). После ПТ и ОТ произошло увеличение маточного М-эхо в обеих группах, однако статистически значимое улучшение по толщине ($10,9 \pm 0,6$ мм) отмечено у пациенток после ПТ по сравнению с результатами после ОТ ($7,9 \pm 0,65$ мм ($p = 0,001$)). Среднее значение М-эхо у пациенток после ПТ статистически не имело отличия от результатов контрольной группы – $11,3 \pm 0,32$ мм ($p > 0,05$). При сравнении среднего показателя маточного эхо у больных III группы с группой контроля установлено, что сохраняется статистически значимая разница – $7,6 \pm 0,38$ мм ($p = 0,001$). Толщина эндометрия в группе пациенток после ПТ увеличилась статистически значимо ($p < 0,001$) на $3,4 \pm 0,1$ мм по сравнению с $1,39 \pm 0,2$ мм у больных после ОТ.

После лечения получена статистически значимая разница по частоте улучшения эхо-структуры эндометрия в группах: в 41,5 % (22) случаев после ПТ и в 20,3 % (11) после ОТ ($p < 0,001$). Таким образом, ПТ позволила сократить количество структурных изменений эндометрия у больных с ХЭ с 42 до 9,4 %, применение ОТ – с 40,7 до 24,1 % ($p < 0,001$). Соответственно, визуализация трехслойной эхо-картины эндометрия наблюдалась в два раза чаще в группе больных после ПТ (84,9 % (45)) по сравнению с группой женщин после ОТ (40,7 % (22)) ($p < 0,001$).

Клиническую эффективность проведённой терапии в группах оценили с помощью сравнительного анализа показателей качества жизни, который продемонстрировал отличия показателей между группами (рисунок 18).

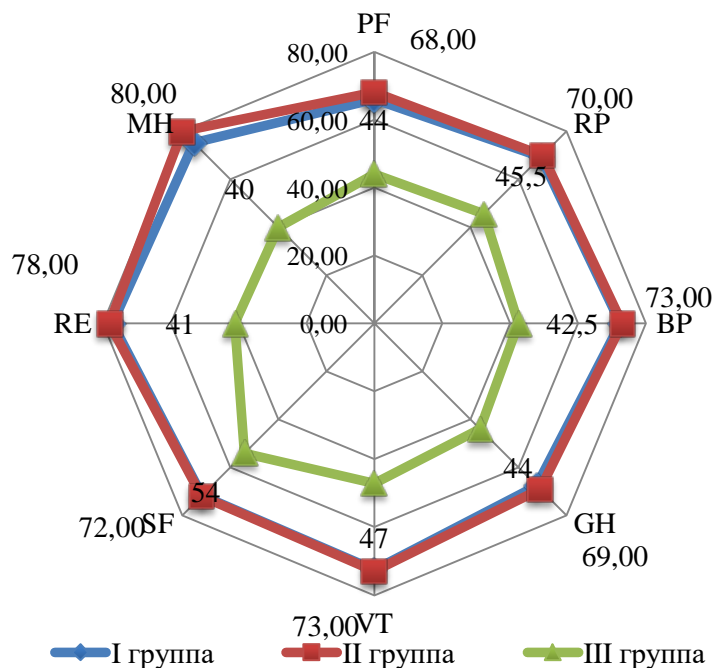


Рис. 18. Качество жизни пациенток после ПТ (II группа), ОТ (III группа) и в группе контроля (I группа)

Сравнительный анализ результатов по оценке PF (физического функционирования) позволил установить, что у больных III группы выявлено снижение ролевого эмоционального функционирования, сохраняется высокий уровень тревожных переживаний, сниженная оценка состояния собственного здоровья, наблюдается низкая оценка собственных способностей сопротивляться болезням, низкая оценка перспектив лечения своей болезни, что однозначно свидетельствует о сохранении достаточно низких показателей качества жизни у больных после ОТ. При сравнении результатов оценки общего и психического здоровья обследованных из разных групп после лечения установлено, что показатели разнятся. Более низкие баллы отмечены у больных в III группе, до 29,6 % (16) женщин при оценке собственного здоровья (показатель GH) получили низкие результаты по сравнению с результатами женщин II группы (1,8 % (1), что подчёркивает значимое улучшение общего здоровья пациенток после ПТ по сравнению с ОТ ($\chi^2 = 10,9$, $p = 0,001$). Расчет рисков статистически значим – ОР 0,23; ОР 95 % ДИ 0,15; 0,3. По показателям оценки психического здоровья (MH) результаты III группы (9,1 % (5) случаев) статистически незначительно отличались от результатов II группы (3,7 % (2)) ($\chi^2 = 0,57$, $p = 0,45$; ОР 1,45; 95 % ДИ 0,88; 2,43), что подчёркивает улучшение психического здоровья женщин как после ПТ, так и после ОТ. Оценка эмоционального состояния (RE) пациенток II и III групп выявила статистическую разницу (3,7 и 1,8 %), $p = 0,98$, улучшение эмоционального состояния после лечения получено в обеих группах.

Сравнение показателей, характеризующих отношение к боли (BP), у пациенток разных групп показало статистическую разницу, в частности, хуже результаты остались у 20,4 % (11) больных в III группе, что коррелирует с наличием высокой частоты тазовой боли в данной группе ($r = 0,5$; $p < 0,05$), в отличие от результатов II группы – 3,7 % (2 случая) ($\chi^2 = 5,43$; $p = 0,02$), расчет рисков подтверждает достоверность результатов (ОР 1,85; ОР 95 % ДИ 1,34; 2,55). Оценка VT (жизнеспособность) продемонстрировала сохра-

нение статистически значимого снижения показателя в III группе в 29,6 % (16) случаев против 3,7 % (2) после ПТ ($\chi^2 = 10,9$; $p = 0,001$; ОШ 10,7), расчет рисков подтверждает достоверность результатов (ОР 2,08; ОР 95 % ДИ 1,56; 2,78). Результаты оценки SF (социального функционирования) показали, что статистически значимое снижение показателя получено в III группе в 31,4 % (16) случаев против 3,7 % (2) случаев во II группе ($\chi^2 = 12,2$; $p = 0,001$; ОШ 11,7), расчет рисков подтверждает достоверность результатов – ОР 2,12; ОР 95 % ДИ 1,59; 2,84. Применение ПТ у больных с хроническим эндометритом способствовало значительному улучшению качества жизни пациенток, социальной активности и благополучия.

Таким образом, продемонстрированы высокая эффективность разработанного алгоритма диагностики микробного агента при неспецифическом эндометрите и эффективность персонифицированной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости индивидуализировать комплекс диагностических и терапевтических средств у больных с хроническим эндометритом для восстановления основных видов обмена, антиоксидантных процессов, факторов иммунологической защиты и неспецифической реактивности, необходимо стимулировать восстановление адаптационных резервов органов и систем, что играет важную роль в улучшении общего здоровья и качества жизни женщин, больных хроническим эндометритом.

ВЫВОДЫ

1. Ведущими клиническими проявлениями хронического эндометрита у больных репродуктивного возраста являются аномальные маточные кровотечения (75,4 %), нарушение фертильности (56,6 %), формирование тазовой боли (26,9 %), изменение качества жизни (31 %); болезнь характеризуется высокой гинекологической и соматической коморбидностью: хроническим сальпингитом (37,7 %), хроническим цервицитом (43,4 %), хроническим холециститом (64,2 %), синдромом желудочной диспепсии (56,6 %), синдромом кишечной диспепсии (67,9 %), инфекцией мочевых путей (52,1 %), доброкачественной дисплазией молочной железы (38 %).

2. При хроническом эндометрите в 66,1 % случаев имеет место микробная обсеменённость полости матки преимущественно нелактобактериальной флорой в виде *E. coli* ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,04$) и *Peptostreptococcus spp.* ($p = 0,002$), что напрямую коррелирует с ростом микробов в мочевыводящих путях. При этом контаминация эндометрия *E. coli* сопровождается высоким риском формирования полипов эндометрия ($\chi^2 = 4,19$; $p = 0,04$; ОР 3,21; ОР 95 % ДИ 1,22; 8,49).

3. Микробиота кишечника оказывает непосредственное влияние на композитный состав микробиоты полости матки ($r = 0,047$, $p < 0,05$), цервикального канала ($r = 0,03$, $p < 0,05$), мочевыводящих путей ($r = 0,04$, $p < 0,05$), что подтверждает наличие фекально-вагинально-уретрального пути в этиопатогенезе хронического эндометрита.

4. Хронический эндометрит является многофакторным заболеванием, что подтверждается высокой частотой минорных аллелей генов eNOS Glu298Asp (rs1799983), BRCA1 3361C>T (rs 3950989), MTFHR C677T, A1298C (rs 1801133), ApoE (T>C), PPARA G2528C, формированием межгенных ассоциаций, влияющих на дисфункцию эндотелия, нарушение процессов пролиферации и апоптоза, изменения функциональной активности нейтрофилов и макрофагов.

5. Иммунная дисфункция при хроническом эндометрите характеризуется снижением популяции лимфоцитов CD3⁺ (67,9 %; $p = 0,017$), CD3⁺CD4⁺ (58,5 %, $p = 0,003$), CD19⁺ (32 %, $p = 0,017$), CD3⁺CD95⁺ (67,9 %, $p = 0,001$), увеличением ИЛ-17 (41,7 %, $p = 0,001$),

что коррелирует с ростом нелактобациллярной микрофлоры в полости матки и дисбиозом кишечника.

6. У больных с хроническим эндометритом установлена ассоциация между снижением лимфоцитов $CD3^+$ и наличием минорной аллели гена MTHFR (C>T), снижением $CD3^+CD4^+$ и наличием минорной аллели гена PPARA (G>C), снижением $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов и минорной аллелью гена eNOS (G>T) и ApoE (T>C), что оказывает негативное влияние на работу иммунной системы, нарушает процессы неангиогенеза, пролиферации и апоптоза.

7. Снижение уровня лимфоцитов $CD3^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD19^+$ является прогностическим фактором низкой эффективности терапии хронического эндометрита.

8. Качество жизни больных с хроническим эндометритом характеризуется снижением показателей общего здоровья, ролевого эмоционального функционирования, высоким уровнем тревожных переживаний, выраженным психическим неблагополучием, низкой оценкой собственных способностей сопротивляться болезням и низкими ожиданиями перспектив лечения.

9. Программа персонализированной диагностики и терапии хронического эндометрита, разработанная на основе многофакторного анализа (клинико-anamнестических, микробиологических, иммуногенетических факторов), увеличивает эффективность лечения нарушения менструальной функции на 22 %, тазовой боли – на 33,9 %, патологических вагинальных выделений – на 38,8 %, улучшение фертильности – на 22,6%, повышает качество жизни на 31 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обследовании больных с хроническим эндометритом репродуктивного возраста следует обратить внимание на высокую гинекологическую и соматическую коморбидность, особенно на болезни органов пищеварения, мочевыводящих путей, органов дыхания.

Пациентки с хроническим эндометритом часто имеют синдром кишечной диспепсии, преимущественно в рамках дисбиоза кишечника, синдром желудочной диспепсии в рамках хронического гастрита, хронический холецистит, инфекции мочевыводящих путей.

Хронический эндометрит протекает со снижением общего здоровья, преобладанием усталости, астенического состояния, нарушением качества жизни женщин.

Предикторами рецидивного течения болезни и низкой эффективности терапии хронического эндометрита могут быть полиморфизм генов и образующиеся межгенные ассоциации, влияющие на функцию эндотелия (eNOS (G>T) и MTHFR (C>T)), нарушение процессов пролиферации и апоптоза (BRCA1 (C>T) и MTHFR (C>T)), изменения функциональной активности нейтрофилов и макрофагов (ApoE (T>C) и PPARA (G>C)).

Для диагностики рецидивного течения и низкой эффективности терапии ХЭ целесообразно применить полученное уравнение множественной регрессии:

$$d_1 = 1,06 + 4,74x_1 - 1,8x_2 + 1,9x_3 + 1,61x_4,$$

где x_1 – синдром кишечной диспепсии (0 или 1); x_2 – $CD3^+$ абс., $10^9/л$; x_3 – хронический цервицит (0 или 1); x_4 – ApoE (0, 1 или 2).

При $d > 0$ формируется событие, если $d \leq 0$, то наоборот.

$$d_2 = 0,95 + 3,9x_1 - 1,55x_2 + 2,08x_3 + 1,55x_4,$$

где x_1 – хронический холецистит (0 или 1); x_2 – $CD3^+$ абс., $10^9/л$; x_3 – хронический цервицит (0 или 1); x_4 – ApoE (0, 1 или 2).

При $d > 0$ формируется событие, если $d \leq 0$, то наоборот.

В случае выявления высокой частоты хронической гинекологической и соматической патологии, иммунологических и генетических изменений у больных с ХЭ возможно провести расчет полученного уравнения множественной регрессии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(34,55 + 2,07x_1 + 1,53x_2 + 2,74x_3 + 25,7x_4 - 0,41x_5 - 0,22x_6 - 8,8x_7)}}$$

где x_1 – eNos; x_2 – BRCA1; x_3 – MTFHR; x_4 – хронический сальпингит; x_5 – CD3⁺ в относительном значении; x_6 – CD19⁺ в относительном значении; x_7 – CD3⁺CD95⁺ в абсолютном значении.

Высокая частота хронического цервицита у больных с хроническим эндометритом ставит под сомнение целесообразность использования зондов Пайпель для исследования микробиоты полости матки. Применение оригинальной методики диагностики микробного фактора при хроническом эндометрите позволяет исключить травму эндометрия, предотвращает инвазию внутриполостной микрофлоры в ткань и обострение воспалительного процесса.

С целью исключения контаминации проб полости матки флорой цервикального канала или ложноотрицательных результатов забор материала из полости матки предпочтительно проводить с помощью внутриматочной цитощетки с использованием специальных транспортных систем с условиями анаэробнобиоза.

В случае выявления высокой частоты хронической патологии органов пищеварения, мочевыводящих путей у больных хроническим эндометритом целесообразна оценка субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD19⁺, CD3⁺CD95⁺. При снижении лимфоцитов CD3⁺, CD19⁺, CD3⁺CD95⁺ можно прогнозировать низкую эффективность терапии, требующую включения в комплексное лечение бактериофагов, иммуностропных препаратов.

Тактика противовоспалительной терапии при хроническом эндометрите у больных репродуктивного возраста при высокой частоте хронической гинекологической и соматической патологии, иммунологических и генетических изменений включает комплексное персонализированное лечение, элиминацию патогенной микрофлоры с восстановлением микробиоценоза урогенитального тракта и кишечника, коррекцию дисбаланса иммунной системы. Полный алгоритм программы обследования и терапии описан выше.

ПУБЛИКАЦИЯ В ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК

1. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки // Пермский медицинский журнал. – 2014. – № 5. – С. 92.
2. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Проблемные вопросы диагностики хронического эндометрита // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – 3(3). – С. 53–65.
3. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М., Черемискин В.П. Вопросы рациональной антибиотикотерапии при хронических воспалениях // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 74–77.
4. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М., Черемискин В.П. Актуальность макроскопической визуализации патологии слизистых оболочек при эндоскопических манипуляциях // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 1. – С. 62–66.
5. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Особенности анамнеза женщин с хроническим эндометритом // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 25.
6. Ренессанс фаготерапии воспалительных процессов / М.М. Падруль, Е.Г. Кобаидзе, А.А. Олина, Г.К. Садыкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1.
7. Кобаидзе Е.Г., Черемискин В.П. Проблемный эндометрий – проблема невынашивания // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 3.

8. Значение витамина Д в прекоцепционной подготовке и профилактике осложнений беременности / М.М. Падруль, А.А. Олина, Г.К. Садыкова, Е.Г. Кобаидзе // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1.

9. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М., Черемискин В.П. Рациональная антибиотикотерапия при хронических воспалениях органов малого таза // *Здоровье семьи – 21 век*. – 2015. – № 2. – С. 58–67.

10. Кобаидзе Е.Г. Хроническое воспаление матки – некоторые патогенетические аспекты // *Пермский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 92–100.

11. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Некоторые микробиологические характеристики женщин с хроническим эндометритом и его отсутствием // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. – 2017. – Т. 11 (4). – С. 14–22.

12. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Высокие риски соматической патологии у женщин с хроническим эндометритом // *Анализ риска здоровью*. – 2017. – № 4. – С. 57–65.

13. Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М. Полиморфизм некоторых генов у больных с хроническим эндометритом // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. – 2018. – 5(2).

14. Кобаидзе Е.Г. Особенности влагалищной и кишечной микрофлоры у больных с хроническим эндометритом в контексте исследования клеточного иммунитета // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 80–85.

15. Кобаидзе Е.Г. Онкологические риски мутации генов MTHFR, BRCA1 и BRCA 2 у больных с хроническим эндометритом // *Пермский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 45–54.

16. Кобаидзе Е.Г. Микрофлора мочевыводящих путей и кишечника у пациенток с хроническим эндометритом и его отсутствием // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – 12(4). – С. 21–29. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.4.021-029.

ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ

17. Кобаидзе Е.Г., Гребенкин Б.Е., Колесова Т.Е., Состояние противомикробной защиты у больных с расстройствами менструации (тезисы) // *Российский иммунологический журнал*. – 2010. – Т. 4 (13), № 4. – С. 434.

18. Кобаидзе Е.Г., Заплатина В.С., Садыкова Г.К. Некоторые аспекты микробиоты влагалища у больных с хроническим воспалением органов малого таза // *Онкология – XXI век: материалы XIX Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; V Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XIX Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век»*. – Светлогорск, 2015. – С. 179–183.

19. Кобаидзе Е.Г. Психологические особенности женщин с патологией шейки матки (тезисы) // *Мать и дитя: материалы XII Всерос. науч. форума*. – М., 2011. – С. 320–321.

20. Кобаидзе Е.Г. Хронический цервицит у женщин репродуктивного возраста // *Онкология – XXI век: материалы XVI Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; II Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XVI Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век»*. – Метц, 2012. – С. 157–159.

21. Кобаидзе Е.Г., Коротаева А.Э., Овсянникова А.В. Роль патогистологического исследования в гинекологии // *Международный научно-исследовательский журнал*. – Екатеринбург, 2015. – С. 111–113.

22. Кобаидзе Е.Г. Проблемные вопросы фармакотерапии хронического эндометрита // *Консилиум*. – 2014. – № 2. – С. 72–74.

23. Хронический эндометрит в аспекте невынашивания беременности / Е.Г. Кобаидзе, М.М. Падруль, В.С. Заплатина, Т.Е. Колесова // *Онкология – XXI век: материалы XX Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; VI Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XX Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век»*. – Дагомыс, 2016. – С. 104–108.

24. Анализ динамики некоторой гинекологической патологии по Пермскому краю / Е.Г. Кобаидзе, В.С. Заплатина, Т.Е., Колесова А.Э. Каратаева // *Онкология – XXI век: материалы XX Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; VI Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XX Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век»*. – Дагомыс, 2016. – С. 96–100.

25. Кобаидзе Е.Г. Заболевания органов малого таза и вопросы общей реактивности организма у женщин // Консилиум: материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участие «Здоровье семьи – будущее России». – Ижевск, 2016. – № 2. – С. 17–19.

26. Структура гинекологической заболеваемости у женщин в возрасте свыше 40 лет по данным гинекологического отделения ПМКБ / Е.Г. Кобаидзе, Э.Н. Синдеева, Т.Е. Колесова, Д.Н. Субхангулова // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Я.С. Циммермана. – Пермь, 2013. – С. 45–48.

27. Кобаидзе Е.Г., Колесова Т.Е., Караваева К.С. Сравнительный анализ диагностики патологии эндометрия у женщин // Онкология – XXI век: материалы XXI Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; VII Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XXI Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век». – Тбилиси, 2017. – С. 119–122.

28. Значение оценки факторов риска в диагностике рака эндометрия / Т.Е. Колесова, Е.Г. Кобаидзе, Н.В. Статных, Ю.А. Завьялова // Онкология – XXI век: материалы XXI Междунар. науч. конф. «Онкология – XXI век»; VII Итало-рос. науч. конф. по онкологии и эндокринной хирургии; XXI Междунар. науч. конф. «Здоровье нации – XXI век». – Тбилиси, 2017. – С. 123–127.

29. Некоторые вопросы диагностики и лечения хронического эндометрита (неспецифической этиологии): метод. рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов / сост. Е.Г. Кобаидзе, М.М. Падруль. – Пермь, 2018. – 36 с.

30. Вопросы комплексного подхода в терапии больных с хроническим эндометритом: метод. рекомендации для врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов / сост. Е.Г. Кобаидзе, М.М. Падруль. – Пермь. 2018. – 40 с.

ПАТЕНТЫ

1. Способ лечения хронического неспецифического эндометрита: пат. на изобретение № 2603624; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ. МПК А61Л 35/76 (2005.01) А 61Р 15/00 (2006.01) / Кобаидзе Е.Г., Падруль М.М., Захарова Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера МЗРФ. – №2015147467/15; завл. 03.11.2015; опубл. 27.11.2016. – Бюл. № 33.

2. Способ диагностики микробного фактора при хроническом неспецифическом эндометрите: пат. 2624855 Рос. Федерация: МПК G01N 33/48 G01N 33/483 G01N 33/497 / Падруль М.М., Захарова Ю.А., Кобаидзе Е.Г.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера МЗРФ. – №2016100554; завл.11.01.2016; опубл. 07.2017. – Бюл. № 19. – 6 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотики
 АМК – аномальные маточные кровотечения
 ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
 ГС – гистероскопия
 ДДМЖ – доброкачественная дисплазия молочных желез
 ДИ (CI) – доверительный интервал (Confidence Interval)
 ИЛ-1 – интерлейкин-1
 ИЛ-6 – интерлейкин-6
 ИЛ-10 – интерлейкин-10
 ИЛ-17 – интерлейкин-17
 ИМП – инфекция мочевых путей
 ИМТ – индекс массы тела
 КГК – комбинированные гормональные контрацептивы
 КОЕ – колониеобразующие единицы
 НБ – неразвивающаяся беременность
 НМФ – нарушение менструальной функции
 ОАК – общий анализ крови
 ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФНО α – фактор некроза опухоли альфа
 ХЭ – хронический эндометрит
 ЦК – цервикальный канал
 ApoE – аполипопротеин E
 ВР – телесная боль /Bodily Pain
 BRCA1 – ген-супрессор опухолей
 PPAR γ – гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом
 PPAR γ C1A – коактиватор-1-альфа рецептора активатора пероксисом
 RE – эмоциональное состояние / Role-Emotional
 RP – ролевая деятельность / Role-Physical Functioning
 SF – социальное функционирование / Social Functioning
 TLR – толл-подобные рецепторы
 TP53 – опухолевый протеин p53 / Tumor Protein p53
 VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста
 VT – жизнеспособность /Vitality