

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗОЛОЕВА ИРИНА АСЛАНБЕКОВНА

**РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОК С
НАРУШЕНИЕМ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ
ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА**

14.01.01 - акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Цаллагова Лариса Владимировна**

Владикавказ 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ С НАРУШЕНИЕМ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Хронический эндометрит: актуальность данной проблемы в современной медицине, факторы развития хронического эндометрита, роль ХЭ в генезе бесплодия	10
1.2. «Имплантационное окно» и его обеспечение	18
1.3. Принципы лечения ХЭ	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Материал исследования.....	31
2.2 Методы исследования.....	34
2.2.1 Общеклинические методы исследования.....	35
2.2.2 Специальные методы исследования	37
2.3. Методы лечения	43
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	47
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	50
3.1. Эпидемиология бесплодного брака в Республике Северная Осетия-Алания	50
3.2. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне хронического эндометрита	51
3.3. Динамика клинических показателей в процессе реабилитации больных бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом	59
3.4. Динамика результатов ультразвукового исследования	65
3.5. Динамика показателей доплерометрии в сосудах матки.....	68

3.6. Динамика показателей системного и местного иммунитета больных хроническим эндометритом.....	70
3.7. Динамика результатов гистероскопического исследования эндометрия.....	74
3.8. Динамика результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия.....	76
3.9. Непосредственные и отдаленные результаты лечения.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	106
ГЛАВА V. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Несмотря на использование современных методов диагностики и применение антимикробных препаратов широкого спектра действия, частота воспалительных заболеваний половых органов не снижается. Наиболее существенной и до настоящего времени непреодолимой проблемой при лечении бесплодия являются нарушения процессов имплантации [120,122], обусловленное ростом числа хронических воспалительных процессов внутренних половых органов, в том числе, хронического эндометрита (ХЭ). Частота последнего превышает распространенность других заболеваний матки более чем в 2 раза, составляя от 2,6% до 70% у пациенток с бесплодием [23,44,90,92,95,109,110]. Одной из причин неудавшейся имплантации может служить истончение эндометрия и нарушение внутриматочной гемодинамики [14,15,125,141]. В связи с этим имплантационная способность эндометрия на фоне хронического эндометрита до настоящего времени, особенно в эру максимальной распространенности инфекций передаваемых половым путем, остается нерешенной проблемой при преодолении бесплодия у женщин фертильного возраста, и оценка состояния эндометрия для них является необходимым этапом прегравидарной подготовки [23,44,90,92,95,109,110].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительные успехи в лечении ХЭ, включение физических факторов лечения в комплекс реабилитационных методов является неотъемлемым компонентом алгоритмов по восстановлению фертильности [14,15,80]. Уделяется недостаточное внимание имплантационному потенциалу эндометрия, процессам регенерации и рецепции, что приводит к увеличению частоты бесплодия у женщин в РСО-Алания [14,15,67,80,90,102,103].

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в решении многих научных и практических вопросов вышеуказанной проблемы, однако реабилитационное направление в комплексном лечении больных с репродуктивными нарушениями, еще требует дальнейшего развития. В этой связи совершенствование современной терапии и реабилитации больных с бесплодием на фоне хронического эндометрита, разработка и научное обоснование лечебных и реабилитационных программ и прогностических критериев их эффективности не потеряло своей актуальности.

Цель исследования: Повысить фертильность женщин с нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне ХЭ, путем использования в прегравидарной подготовке внутриматочных инстилляций в сочетании с электроимпульсной магнитолазерной терапией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту бесплодия и изучить состояние эндометрия у женщин Республики Северная Осетия – Алания, страдающих ХЭ с нарушением репродуктивной функции.

2. Изучить состояние местного и системного иммунитета у женщин с хроническим эндометритом с нарушением репродуктивной функции.

3. Провести комплексное микробиологическое исследование эндометрия у женщин с хроническим эндометритом.

4. Определить эффективность внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих, дефиброзирующих средств у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

5. Оценить эффективность комплексной терапии хронического эндометрита с использованием системного лечения, внутриматочного введения медикаментозных средств и электроимпульсной магнитолазерной терапии (КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин»).

6. Разработать алгоритм предгравидарной подготовки женщин с хроническим эндометритом и нарушением имплантационной способности

эндометрия, основанный на комплексном проведении реабилитационных мероприятий.

Научная новизна исследования:

1. Впервые доказано, что нарушения морфофункционального состояния эндометрия, показателей местного иммунитета, маточного кровотока, экспрессии рецепторов стероидных гормонов в период «имплантационного окна» явились результатом перенесенного хронического эндометрита у женщин Республики Северная Осетия-Алания.

2. Впервые разработан комплекс методов восстановления фертильности при ХЭ (патент на изобретение №2557957 РФ: «Способ лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия»).

3. Впервые разработан алгоритм прегравидарной подготовки женщин с нарушением имплантационной способности эндометрия, обусловленной хроническим эндометритом на основании комплексного применения местных внутриматочных орошений, противовоспалительных, иммуномодулирующих, дефиброзирующих средств и электроимпульсной магнитолазерной терапии у женщин РСО-Алания.

Практическая значимость исследования

На основании изучения морфофункциональных особенностей эндометрия и показателей гемодинамики сосудов матки у женщин с ХЭ и бесплодием до и после проведенного лечения, патогенетически обоснована целесообразность включения в комплекс прегравидарной подготовки электроимпульсной магнитолазерной терапии, способствующей восстановлению структуры и функции эндометрия у 86,6% женщин и наступлению беременности в 40% случаев.

Новая патогенетически обоснованная методология комплексных реабилитационных мероприятий является ключевым условием оптимизации и повышения эффективности лечения ХЭ с репродуктивными нарушениями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Больные, перенесшие хронический эндометрит, страдают нарушением имплантационного потенциала эндометрия, заключающееся в патоморфологических и иммуногистохимических нарушениях несостоятельности эндометрия.

2. Патогенетическое обоснование разработанной комплексной программы реабилитации «имплантационного окна» эндометрия у больных с бесплодием на фоне ХЭ является эффективным и создает оптимальные условия для полноценной реализации репродуктивной функции.

3. Рациональное сочетание в прегравидарном комплексном лечении местных внутриматочных орошений с использованием противовоспалительных, иммуномодулирующих, дефиброзирующих средств и физиотерапевтических методов, у женщин с нарушениями репродуктивной функции, ассоциированным с ХЭ, позволяет восстановить структуру и функцию эндометрия, способствует восстановлению репродуктивной функции.

Внедрение результатов исследования

Основные этапы диагностики и комбинированного лечения ХЭ внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ РКБСМП МЗ РСО-Алания, ГБУЗ «Родильный дом №2» МЗ РСО-Алания, ООО «Здоровье», женская консультация города Ардон.

1. «Использование комбинированной терапии с местным внутриматочным способом лечения хронического эндометрита с последующей электроимпульсной магнитолазерной терапией аппаратом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности».

2. «Эффективность местного внутриматочного лечения хронического эндометрита с последующей электроимпульсной магнитолазерной терапией аппаратом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» при нарушениях репродуктивной функции».

Материалы диссертации включены в учебный курс для студентов, интернов и клинических ординаторов кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в разработке цели и задач научного поиска, наборе клинического материала, ведении и консультировании больных, непосредственном участии во всех этапах исследования. Автором проведены анализ и интерпретация клинических, лабораторных данных и методов специальных исследований, статистический анализ результатов исследования, подготовка публикаций и докладов. Ряд исследований проводились совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Результаты исследований представлены в совместных публикациях. Доля участия автора в сборе информации – более 80%, а в обобщении и анализе материала - до 100%.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на итоговых научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии (г. Владикавказ, 2014, 2015 гг.) с международным участием - «Молодые ученые – медицине»; XIII Межрегиональной научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов: «Все о здоровье женщины» - Кисловодск 2014г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

По теме диссертации получен патент на изобретение: «Способ лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия» - патент на изобретение №2557957 РФ: МПК А61К 31/165

A61K31/542 A61K31/711 A61K38/47 A61K31/7048 A61M25/10 A61P15/00.
/ Цаллагова Л.В., Золоева И.А., Майсурадзе Л.В., Кабулова И.В., заявитель и
патентообладатель ГБОУ ВПО «СОГМА» МЗ РФ - №2014119072

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, имеет традиционную структуру, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список использованной литературы включает в себя 153 источника, из них 114 отечественных и 39 иностранных. В работе содержится 20 таблиц и 15 рисунков.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: АКТУАЛЬНОСТЬ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Хронический эндометрит: актуальность данной проблемы в современной медицине, факторы развития хронического эндометрита, роль ХЭ в генезе бесплодия

Хронический эндометрит — это клиничко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани и развитию бесплодия. ХЭ является клинически значимой нозологической формой с позиции репродуктологии и требует обязательной диагностики и лечения у женщин с патологией репродуктивной функции [3,14,61,64,90,92,109].

Научный интерес к нарушению имплантационной способности эндометрия, вызванный хроническим эндометритом, возрастает, так как приводит к бесплодию и привычному невынашиванию беременности. Среди воспалительных заболеваний органов малого таза частота ХЭ составляет по данным разных авторов от 2,8 до 70% [14,19,23,90,92,103,109]. Доказано, что морфологические изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии не отличаются от изменений при воспалении в других органах и тканях [92,109,110]. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при ХЭ приводит к выраженным изменениям в структуре и функции эндометрия, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность. По мнению многих авторов, патофизиологической основой этих состояний, как правило, служит инфекционный фактор и как следствие, возможно, аутоиммунное воспаление [14,19,90,92,109,131]. Среди женщин с верифицированным диагнозом ХЭ в 60,4% случаев диагностируется бесплодие [14,61,64,92,109,102,103]. ХЭ встречается преимущественно в репродуктивном возрасте, характеризуется длительным и малосимптомным

течением, вызывая нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток ЭКО и ПЭ, невынашивания беременности, осложнений течения беременности и родов [52,62,90,92,109,124,125]. Все выше сказанное делает эту проблему социально значимой, а ряд вопросов касающихся диагностики, лечения и реабилитации при ХЭ до сих пор остаются нерешенными.

ХЭ развивается в связи с широким использованием ВМС, абортами, применением различных внутриматочных манипуляций, бессимптомным течением некоторых инфекций передаваемых половым путем и активацией условно-патогенной флоры. Немаловажная роль принадлежит изменению микробного фактора, вызывающего ХЭ. Микробиотопы эндометрия характеризуются преобладанием ассоциаций микроорганизмов, что может снижать эффективность терапии при неадекватной диагностике этиологического фактора [3,68,109,124,125,126,144]. Хронический эндометрит может быть вызван множеством инфекционных агентов, в числе которых бактерии, вирусы и паразиты. Данные литературы, касающиеся значения роли инфекционных агентов в развитии ХЭ, противоречивы. В большинстве случаев этиология хронического эндометрита остается неизвестной, так как характеризуется отсутствием специфической микрофлоры. В таком случае используют термин «неспецифический хронический эндометрит» и проводят эмпирическую антибактериальную терапию[109,110,123,144].

Специфический эндометрит бывает хламидийный, вирусный, бактериальный, микоплазменный, грибковый, протозойный, паразитарный и саркоидоз [14,90,92,109,123,145]. По данным отечественных ученых, клинически бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии сопровождается ассоциацией облигатно-анаэробных микроорганизмов, вирусов и условно-патогенной флорой [14,19,32,90,92,109,123,145]. Этиологией ХЭ могут быть инфекции, передаваемые половым путем (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, трихомонады) и вирусы

(цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барра). Так по данным О.Ф. Серовой и В.В. Овчинниковой спектр генитальной инфекции, выявленной методом полимеразной цепной реакции при диагностике отделяемого из цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ распределялся следующим образом: хламидии – 14,9%, генитальный герпес – 33,6%, уреаплазмы – 37,8%, микоплазмы – 11,65%, цитомегаловирус – 18,9% [45,77,92,109]. А уже через 8 лет в исследовании Зароченцевой Н.В., Аршакян А.К. у пациенток с хроническим эндометритом генитальный герпес был выделен у 68% пациенток, цитомегаловирус – 36%, вирус Эпштейна – Барра – 20%, вирус папилломы человека – 54%, *Candida* – 58%, бактериальный вагиноз – 40%, хламидии – 4%, уреаплазмы – 16%, микоплазмы – 24% [29]. Cicinelli E. и соавт. выявили возбудителя воспаления лишь у 48 (77%) из 61 пациентки с хроническим эндометритом. При этом в 34 (70,7%) случаях из 48 преобладали бактерии (*Escherichia Coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, и др.). *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum* были выявлены в 14 (29,6%) случаях, *Chlamydia* – в 4 (8,4%) случаях [92,123]. А вот согласно исследованию, проведенному Гомболевской Н.А., Марченко Л.А. и Муравьевой В.В. при изучении микрофлоры генитального тракта женщин с хроническим эндометритом выявили условно-патогенные микроорганизмы в эндометрии у каждой второй пациентки (55%) [19]. Наиболее часто в гомогенате эндометрия среди условно-патогенных микроорганизмов обнаруживали *Gardnerella vaginalis* (29,4% случаев), *Enterococcus faecalis* (17,6%), *Escherichia coli* (11,8%). В группе контроля в биоптате эндометрия рост УПМ не выявлен. Этиологическая роль абсолютных патогенов, генитальных микоплазм и ВПГ 1 и 2 типа не была подтверждена. ЦМВ выявлен в 2,4% случаев. Установлена сильная прямая связь между изменениями вагинальной микрофлоры и выявлением условно-патогенной флоры в биоптате эндометрия ($r=0,76$, $p<0,05$) [19;92]. Учитывая исследования разных авторов, можно сделать вывод, что этиологический

фактор ХЭ может меняться в зависимости от условий проживания и влияния факторов внешней среды.

На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что факторами развития хронического эндометрита являются: воспалительные заболевания органов малого таза, инвазивные вмешательства в полости матки (выскабливания полости матки после абортов, выкидышей и неразвивающихся беременностей, отдельно – диагностические выскабливания полости матки при аномальных маточных кровотечениях, полипах и синехиях полости матки, аспирационная биопсия эндометрия, гистеросальпингография, гистероскопия, искусственные инсеминации как метод ВРТ, введение ВМК и т.д.), инфекционные осложнения после родов, инфекционные процессы органов малого таза (маточных труб, яичников и т.д.), оперативные вмешательства на органах малого таза (Кесарево сечение, субмукозная миомэктомия и т.д.) [3,14,19,53,61,90,92,109].

При персистенции инфекции, как повреждающего фактора в полости матки, не происходит завершения заключительной фазы воспаления – регенерации, нарушается тканевой гомеостаз, формируются вторичные повреждения. Нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани, активированные макрофаги в очаге воспалительного процесса – это источники активных форм кислорода и перекиси водорода. Они и запускают процесс перекисного окисления липидов, действуют на клеточные мембраны. Хроническое течение воспалительного процесса связано с постоянным присутствием в эндометрии инфекционного агента, который способствует постоянному антигенному раздражению, то есть пусковой и поддерживающий воспалительную реакцию механизм, и приводящий к иммунным нарушениям. В физиологических условиях цервикальная слизь с факторами защиты в цервикальном канале служат поддержанию стерильности эндометрия. Ту же самую функцию в полости матки выполняет эндометрий, благодаря периодическому отторжению функционального слоя. Но при ХЭ

воспалительные изменения наблюдаются и в базальном слое эндометрия, в связи с чем он утрачивает эту барьерную функцию[14,49,77,109,110]. При этом персистирующие повреждения эндометрия, которые приводят к нарушению его нормальной циклической трансформации и рецептивности, способствуют развитию бесплодия.

В современных условиях ХЭ, как правило, протекает латентно и бессимптомно, а проявляется в последующем несостоятельностью эндометрия, что приводит к бесплодию и неудачным попыткам ЭКО и ПЭ [14,49,90,109,144,151]. Неполноценная циклическая трансформация эндометрия на фоне воспалительного процесса, нарушение процессов десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия, изменение проницаемости сосудов эндометрия приводит к нарушению менструального цикла по типу гиперполименореи и гипоменореи, перименструальные кровяные выделения (до 53,2%), болевой синдром, дисменорея и диспареуния (до 56%), серозные или серозно-гноевидные бели (43%) [11,19,47,90,109,117,124,135,144]. Важно отметить, что специфических клинических симптомов, характерных только для хронического эндометрита не выявлено. По данным Шуршалиной А.В., «ключевой» симптом заболевания – перименструальные кровяные выделения достоверно доминирует в группе женщин без сочетанной патологии и встречается почти у 90% пациенток.

По данным литературы, у 9-38% пациенток с ХЭ отсутствуют какие либо клинические симптомы - заболевание протекает субклинически и бессимптомно [14,92,109]. При этом некоторые авторы отмечают в настоящее время увеличение числа хронических вялотекущих бессимптомных эндометритов [14,61,64,92,109].

Среди клинических симптомов особое место занимает бесплодие, неудачные попытки ЭКО и невынашивание беременности. По данным Шуршалиной А.В., последние годы в литературе всё чаще обсуждается роль патологии эндометрия в развитии бесплодия [90,109,110,111]. Но спустя 12

лет, эти вопросы все же остаются актуальными и требуют дальнейших исследований в этом направлении.

Проблемы диагностики хронического эндометрита связаны с отсутствием ключевых клинических симптомов, неадекватностью диагностических мероприятий, что приводит к отсутствию или отсроченному началу лечения, необоснованному назначению многократных курсов антибактериальной терапии и формированию резистентной флоры или переходу в аутоиммунный процесс [3,9,14,29,38,90,109,110,111,123].

По мнению многих исследований диагностика ХЭ основана на комплексной оценке: данных анамнеза, клинических симптомов – если они имеются, микроскопии мазков из влагалища, шейки матки, уретры; посевов на условно-патогенную флору и диагностики методом полимеразной цепной реакции из цервикального канала и полости матки, иммуногистохимии [3,12,14,19,92,109,117,131]. Широко для этих целей применяется пайпель – биопсия эндометрия, так как минимизируется контакт с влагалищной средой.

А так же трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с трехмерной реконструкцией и трехмерной энергетической доплерографией на 5 – 7-й и 22 – 25-й дни менструального цикла, гистероскопии на 7 – 10-й день менструального цикла с морфологической оценкой эндометрия [19,61,62,89,109]. Очень важными, учитывая совершенствование аппаратов ультразвуковой диагностики, являются эхографические критерии хронического эндометрита впервые разработанные В.Н. Демидовым (1993г.): изменения толщины эндометрия, повышение эхогенности эндометрия в фазу пролиферации, неровный контур эндометрия, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов, атрофия эндометрия при длительно текущем процессе, неоднородная эхоструктура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, газообразные пузырьки полости матки, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными вплоть до

эффекта «ободка», синехии в полости матки, определяемые в виде изоэхогенного или гиперэхогенного столбика в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия более 3мм и параметрия более 5мм. Как правило, отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков [14,15,22,27,64,74,84,92,109]. Одним из критериев на наличие воспалительного процесса в матке является нарушение гемодинамики в маточных артериях. При этом увеличивается систоло - диастолическое отношение. Определена взаимосвязь между выраженностью гемодинамических нарушений и степенью истончения М-эхо. У пациенток с исходным истончением эндометрия менее 7 мм выявлено значимое снижение визуализации мелких артериальных сосудов (базальных и спиральных артерий) и высокорезистентный кровоток в сосудах матки [3,14,61,92,109]. По данным Рудаковой Е.Б. при разработке альтернативных методов диагностики хронического эндометрита проводили УЗИ с определением кровотока в сосудах эндометрия в предполагаемое окно имплантации (5–6 сутки после овуляции). При этом у 78,5% пациенток без хронического эндометрита кровотоков не был нарушен, тогда как на фоне ХЭ кровотоков страдал в 43,7% ($p < 0,001$). Причем в данной группе пациенток превалировало снижение кровотока в базальных артериях в 56,3%, в контрольной группе в 21,5% ($p < 0,001$) [74,92]. Но эхографическое исследование и доплерометрическое картирование являются только вспомогательными методами исследования и для уточнения диагноза необходимо проводить инвазивную диагностику [3,14,61,90,92,109].

В последние годы активно обсуждается вклад гистероскопии для уточнения диагноза хронического эндометрита. Преимуществом данного метода является возможность визуализации полости матки и получение соскоба эндометрия для последующего гистологического исследования. Данные литературы о чувствительности и специфичности гистероскопии в отношении хронического эндометрита разноречивы

[3,14,61,64,92,106,109,120,149,152]. Несмотря на это, необходимо помнить о том, что визуализация полости матки позволяет выявить большой спектр внутриматочной патологии, оценить распространенность патологического процесса и прицельно удалить измененные ткани, что несомненно, имеет большое значение для пациенток с бесплодием, планирующих реализацию репродуктивной функции. Гистероскопическая картина ХЭ отражается в виде локальной или диффузной гиперемии с центрально расположенными белесоватыми очагами. А так же выявляются такие признаки воспалительного процесса эндометрия как: неравномерная толщина эндометрия (в 31% случаев), полиповидные выросты (31,2%), неравномерная окраска и гиперемия слизистой оболочки (22% и 12,8%), точечные кровоизлияния (8%), очаговая гипертрофия слизистой оболочки (8%), внутриматочные синехии (5%) [3,14,61,64,90,92,106,109,120,149]. Может указываться гиперпластический и гипопластический варианты ХЭ [14,61,92,109,152]. С этих, подозрительных на наличие воспаления участков, берется биоптат для морфологического исследования или производится выскабливание полости матки. По разным данным гистероскопия позволяет по макроскопическим признакам точно идентифицировать хронический эндометрит только в 16 – 35% случаев [17,61,64,74,92,109].

Для верификации диагноза ХЭ необходимо проведение морфологического исследования ткани эндометрия, который является «Золотым стандартом» в диагностике ХЭ, то есть гистологическое исследование биоптата эндометрия на 7 – 10-й день менструального цикла, когда зона отторжения функционального слоя очистилась от «некротизированного» эпителия [3,14,16,18,32,53,60,61,64,91,92,107,108, 126,140,151]. Морфологические изменения хронического эндометрита: наличие плазматических клеток, воспалительные инфильтраты, имеющих вид «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое и во всех отделах функционального слоя слизистой оболочки, фиброз стромы, склероз спиральных артерий. Как правило, при ХЭ бывает сочетание

нескольких перечисленных критериев, но обязательно наличие плазматических клеток, которые являются основными маркерами ХЭ [14,18,53,60,61,64,91,92,107,126]. Морфологическим признаком ХЭ с аутоиммунным характером воспалительного процесса является: очаговое скопление лимфоцитов по типу «лимфоидных фолликулов», фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия, ее значительный фиброз и атрофия, отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов, существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций [14,16,18,32,38,53,60,61,64,91,92,107,126].

1.2 «Имплантационное окно» и его обеспечение

Исследования последних лет позволили расширить знания, касающиеся особенностей морфофункционального состояния имплантационного эндометрия. «Имплантационное окно» - период установления активных взаимодействий эмбриона и эндометрия, приводящий к имплантации бластоцисты и наступлению беременности, наиболее часто наблюдающийся на 6-8 день после пика лютеинизирующего гормона, что соответствует 20-24 дню менструального цикла. В последние годы решающую роль в установлении полноценного «окна имплантации» отводят молекулярно-генетическим, гистологическим и иммуногистохимическим маркерам, таким как пиноподии, цитокины (LIF, интерлейкин-6, интерлейкин-11), ростовые факторы (EDF, TDF- β , FDF), гены семейства NOX (NOXA10, NOXA11) и стероидные гормоны. Стало доступным определение доли клеток поверхностного эпителия с наличием зрелых пиноподий, исследование экспрессии стероидных рецепторов и ряда цитокинов и факторов роста, являющихся ключевыми маркерами имплантации [3,6,7,10,12,14,15,30, 44, 50,59,65,77,92,111,117,128,133,138,146]. Показано, что именно в месте образования пиноподий происходят сигнальные взаимодействия между эмбрионом и эндометрием. Предполагают, что основные рецепторы для

прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий, где также экспрессируется LIF. По мнению большинства исследователей наличие пиноподий служит благоприятным прогностическим маркером максимальной рецептивности эндометрия [92,117,128]. Однако до оценки морфофункционального состояния эндометрия необходимо удостовериться в отсутствии острого воспалительного процесса в полости матки и гормональной дисфункции, так как имплантационная способность эндометрия снижена, возможно, за счет нарушения рецептивности ткани эндометрия из-за изменения экспрессии генов при хроническом воспалительном процессе. На фоне хронического эндометрита наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и, особенно, прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках. Это снижает их чувствительность к стероидам, поэтому отмечается неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона. То есть важен не только уровень половых стероидов в организме, но и сохранение всех путей реализации гормонального эффекта, в чем решающую роль играет количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам. Структурные изменения в эндометрии сопровождаются нарушением его функции, в частности, продукции эндометриальных белков, отражающих полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла и необходимых для поддержания успешной беременности. У женщин на фоне хронического эндометрита отмечается неполноценность эндометрия, включающая недоразвитие железистого и стромального компонентов, являющаяся основой недостаточности лютеиновой фазы цикла (НЛФ). Кроме того, при склерозе кровеносных сосудов, происходящем при тяжелой форме хронического эндометрита, затрудняется обмен между кровью и тканями, в том числе и проникновение гормонов к клеткам эндометрия, реагирующим на их действие, что усугубляет НЛФ [14,61,109].

По мнению некоторых исследователей, хронический эндометрит может быть неадекватным иммунным ответом на присутствие бактерий - синонтропов, что и запускает аутоиммунное воспаление, подпитываемое персистенцией вполне легитимных микробов [12,56,59,64,75,91,92,93,109,110,138]. Именно изучение иммунных и молекулярных механизмов хронизации воспаления позволило в начале XXI века выявить инфламмосомы, которые не только поддерживают заболевание, но и способствуют закреплению воспалительного ответа на долгие годы. Именно функционирование «неразобранных» комплексов инфламмосом, постоянно генерирующих воспалительную реакцию, и лежит в основе хронизации процесса [67,146]. Казалось бы, при инфекционной атаке назначать противомикробные препараты вполне логично. Но если раздражающим стимулом оказывается симбионтная микрофлора, то антибактериальные препараты будут малоэффективными, а для прекращения воспаления нужно заставить иммунные клетки инактивировать слишком долго функционирующие инфламмосомы [67,146]. Длительная стимуляция иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным агентом приводит к декомпенсации регуляторных механизмов локального гомеостаза, что поддерживает персистенцию инфекционного процесса. Непрерывная активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций сопровождается повышенной выработкой цитокинов и других биологически активных веществ, которые нарушают микроциркуляцию, экссудацию и способствуют отложению фибрина в строме эндометрия. Хронический стресс локальной фибринолитической активности под влиянием провоспалительных факторов способствует усилению ангиогенеза в первичных фибринозных сращениях, при этом усиливаются морфологические изменения в эндометрии, образуются соединительно-тканые фибринозные спайки в строме или внутриматочные синехии [14,32,33,38,44,50,91,109,110,111,141].

На фоне ХЭ происходят изменения локального иммунитета: резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления локально. Это выражается в усилении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия количества NK – клеток Т-лимфоцитов, макрофагов, в увеличении титров аутоантител к собственным тканям в результате изменения антигенной структуры клеток, измененным из-за инфекции. Новые данные по оценке локального иммунитета получены в оригинальном исследовании [64;65]. В ходе исследования оценивалась интенсивность воспалительного процесса в эндометрии при ХЭ. Там показано появление плазматических клеток (CD138), число макрофагов (CD68) в эндометрии в 2 раза превышало аналогичные показатели, полученные у здоровых пациентов. Более, чем в 4 раза превышали показатели в контрольной группе уровни экспрессии в макрофагах, важнейших регуляторов воспалительного процесса, трансформирующих факторов роста TNF- α и TGF- β . Значительно изменился клеточный пул при иммунофенотипировании клеток эндометрия: увеличилось число моноцитов/макрофагов (CD14+) и больших гранулярных лимфоцитов (CD56+), повысилось общее число Т лимфоцитов (CD3+). Однако на фоне ХЭ усилилась экспрессия маркера Ki-67 в клетках железистого и покровного эпителия и в клетках стромы эндометрия. Более, чем в 2 раза, превысило контрольные показатели экспрессия эпидермального фактора роста (EGF), стимулирующего пролиферацию клеток эпителия стромы и эндотелия сосудов. По уровню экспрессии стероидных рецепторов исследуемый железистый эпителий эндометрия должен был соответствовать фазе секреции, но по данным гистологического исследования и по уровню экспрессии маркера Ki-67 соответствовал фазе пролиферации [64,65]. Таким образом, остается не ясным, что пролиферация железистого эпителия потенцируется самим воспалением. Но при ХЭ повышена не только пролиферация клеток эндометрия, но и апоптоз, при этом баланс между этими процессами поддерживает тканевой гомеостаз, не давая преобладать одному из них. Возможно, что развитие при хроническом эндометрите

патологической пролиферации эндометрия или атрофии возможно при нарушении баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза клеток [64,90,109].

Для половых гормонов эндометрий является органом – мишенью, так как в нем присутствуют рецепторы. Созревание и функциональная полноценность эндометрия осуществляются благодаря рецепторам клеток эндометрия, и это одно из главных условий для наступления беременности. [3,6,7,10,12,14,15,30,44,50,59,65,77,92,111,117,128,133,138,146]. Есть мнение, что решающую роль в имплантации играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, сколько рецептивность эндометрия, то есть количество функционально полноценных рецепторов к соответствующим стероидным гормонам в ткани эндометрия [3,7,10,12,14,15,44,50,65,77,92,111,117,128,133,138,146].

В последнее время внимание репродуктологов приковано к периоду, так называемого, «имплантационного окна», наиболее часто наблюдающегося на 6-8 день после пика лютеинизирующего гормона, что соответствует 20-24 дню менструального цикла [92,109]. Для характеристики состояния эндометрия в период «имплантационного окна» Psychoyos A. впервые предложил использовать термин «рецептивность» эндометрия [143]. При хроническом эндометрите нарушается его рецептивность за счет присутствия в эндометрии патогенных микроорганизмов, что приводит к срыву процессов имплантации и развитию патологических вариантов [64;92;109]. Рецептивность эндометрия – это комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными промежутками, определяющий способность эндометрия к имплантации. По данным многих авторов, необходимым этапом для осуществления имплантации является аппозиция, т.е. основа для синхронного созревания эндометрия и развития эмбриона в присутствии факторов роста, простагландинов, молекул адгезии, компонентов межклеточного вещества. Далее идет этап адгезии – т.е. формирование

функциональных взаимоотношений между мембранами клеток трофобласта и эпителия полости матки в месте внедрения эмбриона. Последний этап - это инвазия трофобласта между эпителиальными клетками и его прорастание в строму базального слоя, что приводит к децидуальной трансформации клеточного компонента [64,92,109]. Но на сегодняшний день нет маркера рецептивности эндометрия, чтобы использовать его в практике для оценки степени повреждения эндометрия. Изучается влияние различных патологических процессов в эндометрии на рецептивность эндометрия. По данным Казачкова Е.Л., у пациенток с ХЭ расстройство рецептивности эндометрия включает повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, резкое снижение экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) – в 4 раза, что приводит к значительному угнетению рецептивности эндометрия и приводит к неудачной имплантации [92]. Важным процессом в формировании рецептивности является ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов, который обеспечивает функциональную подготовку эндометрия и его готовность к имплантации, т.к. эндометрий – это ключевая структура в реализации имплантации, которая является процессом сложной интеграции и взаимообмена между плодным яйцом и клетками эндометрия. Нормальный рост сосудов обеспечивает полноценную плацентацию, за счет улучшения транспорта питательных веществ и кислорода к эмбриону [90,109,110,111]. Характерное для хронического эндометрита резкое нарушение межклеточных взаимодействий, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, преобладание незрелого коллагена III типа, усиление апоптоза клеток в поверхностных слоях эндометрия, склероз стромы вокруг сосудов, нарушение ангиоархитектоники ткани, дисфункция стероидных рецепторов, высокие уровни провоспалительных цитокинов, ишемия ткани – все это способствует резкому снижению рецептивности эндометрия и приводит к созданию условий, в которых нормальная имплантация и плацентация невозможны [7,90,109,110,111].

Эндометрий является гормонально-зависимой тканью, состоящей из двух слоев: базального и функционального. Функциональный слой является высокочувствительным и восприимчивым к воздействию эстрогенов, прогестерона и андрогенов. В естественном цикле в эндометрии происходит ряд циклических, морфологических и биологических изменений, которые необходимы для формирования рецептивного эндометрия с целью обеспечения процесса имплантации. Прогестерон и эстроген регулируют рост, дифференцировку и функции в различных клетках и тканях организма человека. Эффекты этих гормонов на эндометрий осуществляются через эстрогеновые (ER) и прогестероновые (PR) рецепторы [90,92,109,111,153]. Под действием этих гормонов изменяется биохимическая активность клеток эндометрия, активируется выработка паракринных факторов, которые обеспечивают процесс имплантации, изменяя поверхностные свойства клеток и характер межклеточных взаимодействий. На протяжении нормального менструального цикла их содержание изменяется и претерпевает закономерные колебания: количество ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы; уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции. Поверхностный слой эпителия полости матки инициирует адгезию развивающейся бластоцисты в присутствии прогестерона после предшествующего пика эстрадиола [3,7,90,92,109,153]. Нарушение в любом из звеньев этой цепи ведет к дефектам процесса имплантации. На фоне ХЭ наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и особенно прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия, причем наибольшие изменения отмечаются со стороны рецепторов к прогестерону в раннюю стадию фазы секреции менструального цикла. Это снижает их чувствительность к стероидам, что проявляется неполноценностью циклических превращений эндометрия, даже при удовлетворительном синтезе гормонов. Эти изменения усугубляются нарушением эндокринной

системы вследствие патологической афферентации в отделы центральной нервной системы, регулирующие гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения, иммунной системы, а также системы гемостаза [3,90,92,109,153]. В исследовании Котикова А.Р. в 2006 году при хроническом эндометрите продемонстрировано снижение чувствительности эндометрия к прогестерону, что является возможным механизмом нарушения его репродуктивной функции. В последующем это исследовалось и подтвердилось в других работах [3,10,90,92]. Хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов, что приводит к бесплодию [3,10,14,92]. В настоящее время в научной литературе продолжается дальнейшая дискуссия и изучение рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с бесплодием.

1.3 Принципы лечения ХЭ

В литературе очень много информации комплексного подхода в лечении ХЭ, предполагающей комбинированное назначение антибиотиков, их длительное применение курсами в 2-3 приема с некоторыми интервалами, со сменой групп препаратов [4,48,54,58,68,69,70,73,86,99]. Алгоритм лечения хронического эндометрита должен учитывать все звенья патогенеза заболевания. В литературе описывают необходимость использования этиотропных препаратов для элиминирования повреждающего агента или снижения вирусной активности. Чаще проводят эмпирическую антимикробную терапию, так как в 70% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор [14,54,61,92,110]. При этом терапия должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы, стрептококки и вирусы. Выбор группы лекарственных средств зависит от диагностики: какие

микроорганизмы обнаружены во влагалище, цервикальном канале и полости матки.

В научной литературе существуют разногласия по поводу принципов терапии ХЭ. Одни авторы считают, что в патогенезе заболевания микробный фактор не играет существенной роли, поэтому при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса не считают целесообразным применять антибактериальные препараты [124,144]. Другие авторы придерживаются противоположной точки зрения: антимикробная терапия всегда является необходимой и схемы лечения должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов [125]. Третьи считают, что антибактериальная терапия при хроническом эндометрите должна быть этиотропной и основываться строго на результатах микробиологического исследования [3,55,74,92,110]. При обнаружении стерильных посевов из эндометрия и цервикального канала у женщин с хроническим эндометритом предлагают направить лечение на нормализацию локального и общего иммунитета, предполагая наличие вирусной инвазии [14,64,92]. Rui Yang и соавт. в 2014 году проводили исследование, в котором оценивали эффективность антибактериального лечения хронического эндометрита перед программой ЭКО и ПЭ [92,149]. Пациентки с гистологически подтвержденным диагнозом были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=68), в которой проводили антибактериальное лечение перед программой ЭКО; 2-я группа (n=20) – в которой антибактериальное лечение перед программой ЭКО не проводилось. В двух группах частота клинической беременности статистически не отличалась (29,4% и 25,0% соответственно). У пациенток с явлениями хронического эндометрита (по данным гистероскопического заключения), которым проводилось антибактериальное лечение, частота клинической беременности была статистически выше, чем в группе без лечения (29,3% и 7,4% соответственно, $p < 0,05$). Ряд исследователей использовали внутриматочные инстилляции, как метод лечения хронического эндометрита. Проведение обычной

противовоспалительной и антибактериальной терапии хронического эндометрита путем парентерального или перорального введения медикаментов, по данным многих авторов, в большинстве случаев оказывается малоэффективным [27,29,32,46,88,104]. С этих позиций они предлагают проведение внутриматочных лечебных манипуляций, в результате которых происходит местное воздействие медикаментозных средств в непосредственном очаге воспаления [27,29,32,46,88,104]. Цель внутриматочного лечения ХЭ заключается в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани — коррекции фиброзирующих и склеротических процессов, последствий ишемии, восстановлении гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап терапии является очень важным, так как позволяет добиться завершения воспалительного процесса — регенерации поврежденной слизистой оболочки тела матки, но проводится спорадически, не определена этапность этого метода лечения, что приводит к недостаточной его эффективности. Некоторые авторы отмечают важность включения в лечение ХЭ препарата Лонгидаза, что значительно повышает эффективность терапии и купирование клинической симптоматики [55]. В качестве местного лечения используются: введение лечебного препарата и последующее воздействие на низ живота низкоинтенсивным инфракрасным импульсным лазерным излучением с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 5 Вт, в течение 10 мин ежедневно, при курсе лечения 10 процедур. В качестве лечебного препарата используют поливалентный комплексный пиобактериофаг, который вводят внутриматочно в количестве 4-7 мл, через день, при курсе лечения 5 процедур, воздействие низкоинтенсивным инфракрасным импульсным лазерным излучением осуществляют частотой 80 Гц, воздействуя данным излучением дополнительно и на проекцию кубитальных сосудов и яремную вырезку ежедневно в течении 2-3 мин, при курсе лечения 10 процедур

(Патент на изобретение №: 2493863 Автор: Мотовилова Татьяна Михайловна (RU), Качалина Татьяна Симоновна (RU)). Публикация патента 27.09.2013.

Недостатком этого способа лечения является то, что препарат не попадает в полость малого таза, что является не эффективным для профилактики и лечения трубно-перитонеального бесплодия.

Известен способ лечения хронического эндометрита с применением аспирационно-промывного дренирования полости матки, где в качестве диализирующего раствора используют димексид, лидазу, настойку календулы, раствор новокаина, димедрол [56].

Недостатком этого способа лечения является то, что основным составляющим данного раствора, оказывающим saniрующее действие на слизистую полости матки, является димексид или диоксидин, которые могут вызывать ряд побочных действий. Димексид вызывает тошноту, рвоту, бронхоспазм, противопоказан при нарушении антитоксической функции печени, выделительной функции почек, стенокардии, может усиливать токсичность некоторых лекарств, а в инструкции есть противопоказание для введения в полость матки. Диоксидин дает головную боль, озноб, повышение температуры, диспепсические явления, подергивания мышц.

Известен способ лечения трубно-перитонеальной формы бесплодия у женщин с хроническим эндометритом, отличающийся тем, что под контролем гистероскопа проводят внутриматочные инстилляциии лекарственного коктейля по следующей схеме: в первый и третий дни лечения внутриматочно вводят преднизолон 30 мг, диоксидин 0,5% раствор в количестве 50 мл, метрогил 5,0 мл, лидазу 32 ЕД, антибиотик с учетом чувствительности микрофлоры, в качестве местной терапии на ночь вагинально вводят свечи «Макмимор», утром проводят спринцевание влагалища раствором ромашки; во второй и четвертый дни лечения внутриматочно вводят преднизолон 30 мг, Инстиллагель 6-11 мл, местно в задний свод влагалища вводят тампон, содержащий мазь Вишневского в количестве 20 мл на ночь; на пятый, седьмой и девятый дни внутриматочно

вводят диоксидин 0,5% раствор в количестве 50 мл, метрогил 5,0 мл, циклоферон 0,5 мл, лидазу 32 ЕД, антибиотик с учетом чувствительности микрофлоры, на ночь вагинально вводят свечи Макмимор, утром проводят спринцевание влагалища раствором ромашки, на шестой, восьмой и десятый дни внутриматочно вводят Инстиллагель 6 мл, димексид 5 мл, в задний свод влагалища вводят тампон, содержащий мазь Вишневского в количестве 20 мл на ночь, одновременно с 1 дня лечения назначают вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в день, в течение 14 дней и циклическую гормональную терапию в течение 3 месяцев. Заявка: 2005107156/14, 14.03.2005 ГОУ ВПО "Красноярская государственная медицинская академия Министерства Здравоохранения РФ" (RU). Публикация патента 10.08.2006. Недостатком этого способа лечения является высокая инвазивность, многообразие лекарственных препаратов по дням, противопоказание для введения препарата «димексид» в полость матки, анальгезирующий, но не лечебный эффект препарата «инстиллагель» и дорогостоящий метод лечения.

Основной недостаток внутриматочных способов лечения хронического эндометрита – немедленная эвакуация лекарственного вещества из полости матки во влагалище и дороговизна методов лечения.

В литературе представлены публикации с указаниями на то, что назначение циклической гормональной терапии, за счет экзогенного прогестерона, позволяет нормализовать как структурно-функциональное состояние эндометрия, так и сформировать полноценные морфологические реакции поверхностного эпителия, увеличив экспрессию прогестероновых и эстрогеновых рецепторов [3,14,61,64,110,148,153].

Современные особенности морфогенеза, полиморфизм клинической картины, сопутствующая нейроэндокринная, гинекологическая и экстрагенитальная патология, распространение антибиотикорезистентных штаммов возбудителей снижают эффективность классической фармакотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин и обуславливают необходимость более широкого применения

немедикаментозных средств восстановительной коррекции состояния репродуктивной системы и гомеостаза в целом при данной гинекологической патологии [3,61,102,105]. Включение физических методов лечения в алгоритмы прегравидарной подготовки эндометрия у больных с нарушениями репродуктивной функции, оказывает позитивное влияние на маточную гемодинамику, процессы регенерации и рецепции, что приводит к увеличению частоты наступления беременности [3,61,79,102,105]. В медицинской литературе достаточно работ, свидетельствующих о положительном влиянии электро-лазерно-магнитной терапии, комплексом аппаратно-программным КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», на состояние репродуктивной системы у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [80,89,92]. Проведенные исследования показали, что электроимпульсная терапия оказывает быстронаступающее выраженное и устойчивое болеутоление, способствует повышению эластичности тазовых перитонеальных спаек, улучшению гемодинамики в сосудистом бассейне малого таза.

Электроимпульсная терапия с помощью аппарата КАП ЭЛМ-01 «Андро-Гин» зарекомендовала себя как один из наиболее эффективных физических методов терапии хронического эндометрита [89].

По мнению В.Н. Серова и соавт., основанном на проведении клинимо-морфологического исследования больных хроническим эндометритом, использование электроимпульсной терапии блокирует патологическую регенерацию ткани с образованием большого количества интерстициальных коллагенов, способствуя их частичной деградации и обуславливает выраженный дефибрирующий эффект [89,90,109]. Однако не изучалось влияние электро-лазерно-магнитного воздействия на морфо-функциональное состояние эндометрия, его перфузию, экспрессию рецепторов стероидных гормонов у больных бесплодием, ассоциированным с ХЭ, что и явилось одним из этапов данного исследования.

Однако, до настоящего времени нет данных о прегравидарной подготовки пациенток с данной патологией.

Задачей, актуальной на сегодняшний день, является необходимость улучшить эффективность прегравидарной подготовки женщин с ХЭ при бесплодии. Анализ данных литературы, касающихся необходимости и методов лечения и реабилитации ХЭ, противоречивы и требуют дальнейших исследований в этом направлении, что послужило основанием для проведения настоящего исследования. На сегодняшний день остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения и совершенствования, с учётом современных знаний и технических возможностей, проблемы диагностики и лечения инфекционно-зависимого и/или аутоиммунного хронического эндометрита. Требуют изучения также методы лечения и реабилитации данного заболевания, как прегравидарной подготовки, для улучшения рецептивности ткани эндометрия, его имплантационной способности и реализации репродуктивной функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Научные исследования проводились в рамках основных научных направлений, по которым ведется научно-исследовательская работа в ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России – направление «Проблемы охраны материнства и детства».

Работа выполнена на основании обследования и лечения **90 пациенток** репродуктивного возраста с диагнозом хронический эндометрит и бесплодие.

Основная группа (ОГ) - 60 женщин репродуктивного возраста с клинически и морфологически верифицированным диагнозом ХЭ.

В основной группе были выделены 2 подгруппы:

1 подгруппа (ПГ1) – 30 пациенток с ХЭ, которым назначалась антибиотикотерапия + внутриматочное введение лекарственных препаратов.

2 подгруппа (ПГ2) - 30 пациенток с ХЭ, которым назначалась антибиотикотерапия + внутриматочное введение лекарственных препаратов + физиотерапевтические методы лечения (электро-магнито-лазерная терапия с использованием аппаратно-программного комплекса Андрогин).

Группа сравнения (ГС) – 30 пациенток с ХЭ, которым проводилась только традиционная медикаментозная терапия.

Критерии включения в исследования:

- репродуктивный возраст женщин (от 21 до 39 лет), основной жалобой которых являлось отсутствие беременности на фоне регулярной половой жизни без контрацепции в течение одного года и более;
- наличие у пациенток гистологически верифицированного хронического эндометрита;
- отсутствие сопутствующей патологии матки: перегородки, грубые синехии;
- отсутствие эндокринных нарушений, приводящих к бесплодию;
- отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии;
- отсутствие мужского фактора бесплодия;

- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

Противопоказаниями к комплексному лечению с применением магнито-лазерной терапии являлись общие противопоказания для направления больных на физиотерапевтическое лечение:

- пороки развития наружных и внутренних половых органов; миома матки;
- генитальный эндометриоз;
- опухоли и опухолевидные образования придатков матки;
- гиперпластические процессы эндометрия;
- предраковые заболевания шейки матки;
- беременность и лактация;
- отказ на участие в исследовании

План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

С учетом проводимых реабилитационных мероприятий из числа наблюдаемых пациенток с нарушением репродуктивной функции, ассоциированной с хроническим эндометритом был определен дизайн исследования.

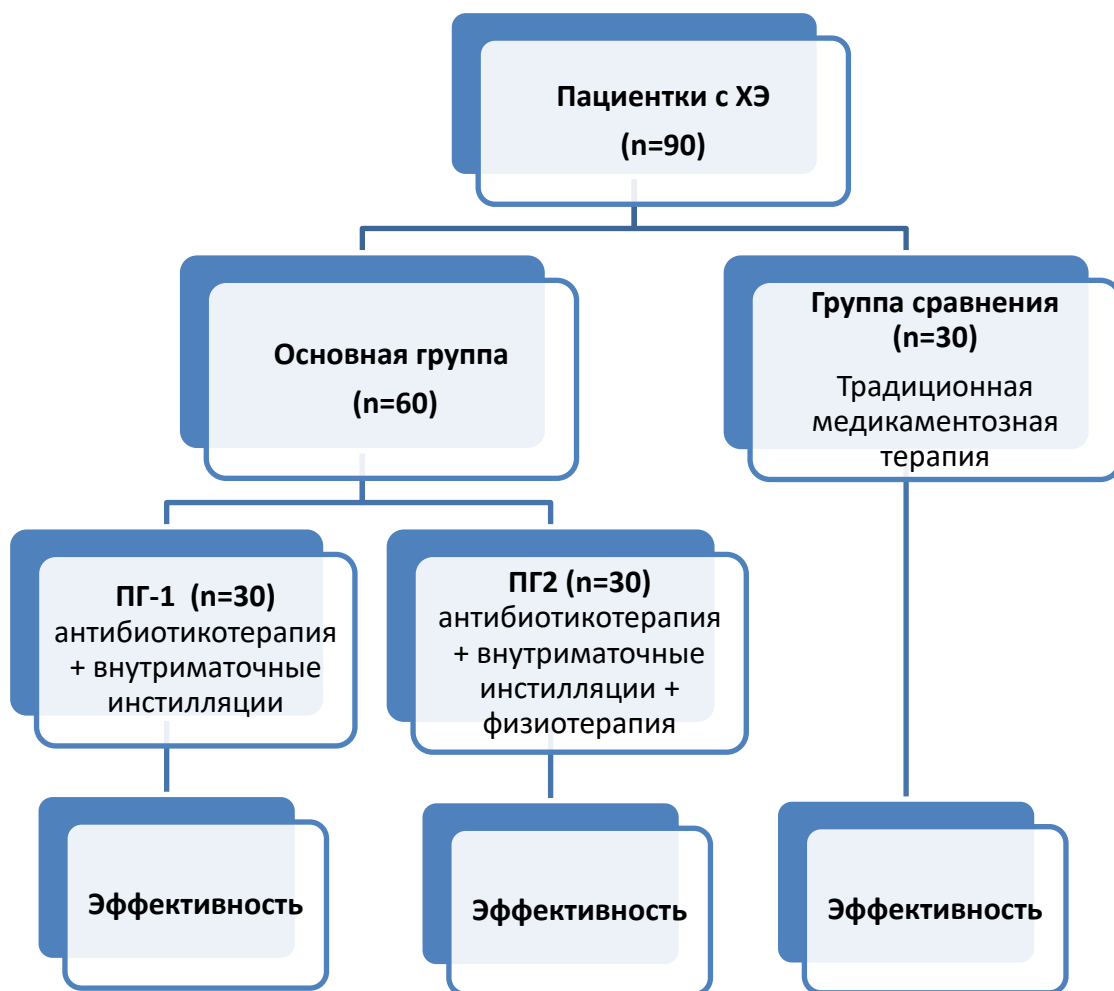


Рис.1 Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Программа обследования:

Программа обследования включала диагностику ХЭ, основанную на комплексной оценке:

1. данных анамнеза (перенесенные ИППП, частые ВЗОМТ, ВМС, внутриматочные манипуляции, оперативные вмешательства на органах малого таза);

2. клинических симптомов – наличие перименструальных кровяных выделений из половых путей, меноррагии, наличие боли внизу живота не связанной с менструациями, диспареунии, дисменореи;

3. клинико-лабораторного обследования, включающего ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, мочевины, креатинин, глюкоза), коагулограмму (протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ), группу крови и резус фактор, RW, Ф50, antiHCV и antiHBS антигены;

4. оценки гормонального статуса – анализ крови на гормоны I и II фазы менструального цикла: ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол (E2), тестостерон, 17-ОП, ТТГ, Т3, антитела к ТГ, антитела к ТПО – на 3-5 день менструального цикла; прогестерон на 21-22 день менструального цикла;

5. использования минимальных критериев для диагностики ВЗОМТ:

-бимануальное исследование, при котором важно учитывать наличие болезненности при пальпации матки, болезненной тракции за шейку матки, увеличение размеров матки и ее уплотнение, наличие признаков спаечного процесса в малом тазу, невралгические реакции в малом тазу;

-микроскопии мазков из влагалища, цервикального канала, уретры;

-посевов на условно-патогенную флору и чувствительность к антибактериальным препаратам из цервикального канала и полости матки;

-диагностики соскоба методом полимеразной цепной реакции на ИППП и вирусы из цервикального канала и полости матки (хламидии,

микоплазмы, уреоплазмы, трихомонады, гонококки, гарднереллы, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра);

-мазок на онкоцитологию из экзо-, и эндоцервикса;

6. иммуногистохимии;
7. эхогистеросальпингографии;
8. трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза с доплерографией сосудов матки на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла;
9. гистероскопии на 7 - 9-й день менструального цикла с прицельной биопсией патологических участков эндометрия;
10. морфологической оценки соскоба из полости матки;
11. статистической обработки полученных результатов.

2.2.1 Общеклинические методы исследования

На каждую пациентку заводилась специально разработанная карта. Производился тщательный сбор анамнеза: перенесенные детские инфекционные болезни и хронические заболевания со стороны других органов и систем, частые ОРВИ и ОРЗ, аллергические реакции, оперативные вмешательства. Гинекологический анамнез: частые ВЗОМТ, начало половой жизни, начало менархе, длительность менструаций и менструального цикла, характер менструаций (обильные, умеренные, скудные, со сгустками, мажущие кровянистые выделения до и после менструаций), межменструальные кровяные выделения, наличие беременностей, из них количество родов, аборт и выкидышей, инвазивные вмешательства в полости матки, результаты гистологических исследований. Длительность бесплодия, причины, наличие и длительность контрацепции, вид контрацепции.

Объективный статус: вес, рост, рассчитывался индекс массы тела по формуле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²), степень гирсутизма, наличие аспе *vulgaris*.

Проводился тщательный гинекологический осмотр, оценивалось оволосение и состояние кожных покровов и слизистых, наличие аногенитальных бородавок, обращали внимание на наличие цисто и ректоцеле. В зеркалах оценивали окраску слизистых влагалища и шейки матки, после лечения брали мазок на онкоцитологию, при необходимости назначалась расширенная кольпоскопия. При бимануальном осмотре оценивались размеры и подвижность матки и придатков, болезненность при пальпации и тракциях за шейку, наличие спаечного процесса. Степень развитости молочных желез оценивалась по шкале J. Tanner. Проводилась пальпация молочных желез на наличие узловых образований, болезненности, выделений из сосков. Назначалось УЗИ молочных желез в первую фазу менструального цикла.

При обращении в центр пациентка проходила полное клинико-лабораторное обследование, включающее ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, мочевины, креатинин, глюкоза), коагулограмму (протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ), группу крови и резус фактор, RW, Ф50, anti HCV и anti HBS антигены.

При вагинальном осмотре брали мазки из влагалища, цервикального канала, уретры (микроскопию мазковпроводили в лаборатории ООО «Здоровье»), посевы на условно-патогенную флору и чувствительность к антибактериальным препаратам, а так же мазки методом ПЦР на ИППП и вирусы из цервикального канала (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, трихомонады, гонококки, гарднереллы, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра). Мазок на онкоцитологию из экзо-, и эндоцервикса, посевы на условно-патогенную флору и чувствительность к антибактериальным препаратам, мазки методом ПЦР на ИППП и вирусы (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, трихомонады, гонококки, гарднереллы, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра) из полости матки брали после

санации влагалища методом аспирационной биопсии стерильным зондом Pipelle де Корнье.

2.2.2 Специальные методы исследования

Оценка гормонального статуса проводилась путем определения концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е₂), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракцией тироксина (Т₄св), тестостерона (Т), кортизола (К), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С) в плазме крови в раннюю фолликулиновую фазу цикла (на 3-4 день менструального цикла). Во второй лютеиновой фазе менструального цикла (20-22 день) в крови определяли концентрацию прогестерона. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак до 9⁰⁰. Для определения концентрации гормонов использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа DRG («ДРГ инструмент, Г.М.Б.Х.», ГЕРМАНИЯ) на автоматическом анализаторе «ChemWell» (США).

В качестве нормативных параметров гормонального статуса использовали референсные значения, полученные для здоровых женщин репродуктивного возраста в лаборатории центра ООО «Здоровье» Минздрава РФ (табл.1).

Таблица 1

Референсные значения гормонов в сыворотке крови у фертильных женщин репродуктивного возраста

Гормон	Референсный интервал, единицы измерения
ЛГ	1,1 - 8,7 мМЕ/мл
ФСГ	1,8 - 11,3 мМЕ/мл
ПРЛ	0,94 – 25,15 нг\мл
Е ₂	30 - 120 нг/мл
Тестостерон	0.00 – 4,3 нмоль/л
ДЭА-С	0,3 - 7,8
17-ОП	0,1 - 0,8
ТТГ	0,40 – 4,70 мкМЕ/м
Т ₄ св	10,20 – 28,30 nmol/L
Кортизол	30 - 230 нг/мл
Прогестерон	0,5 – 6 нмоль/л

Исследование системы гемостаза. Определялись: концентрации фибриногена, протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность антитромбина III (АТ III). Исследование выполнено в лаборатории центра ООО «Здоровье» Минздрава РФ на автоматическом анализаторе «Heleka» АС-4 (Англия) с использованием реагентов фирмы «heleka» BiosciencesEurope.

Обследование **иммунной системы** проводилось всем пациенткам до и после лечения в ООО «Лаборатория Гемотест». Изучение состояния клеточного иммунитета проводили с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). В сыворотке крови определялись: субпопуляции лимфоцитов CD3+ (маркер Т лимфоцитов), CD4+ (маркер Т-хелперов/индукторов), CD8+ (маркер супрессорных/цитотоксических Т-лимфоцитов) с оценкой иммунорегуляторного индекса (ИРИ), как показателя соотношения CD4/CD8, CD22+ (маркер В-лимфоцитов). Определение количества основных классов иммуноглобулинов А, М, G проводили иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов «IgA общий - ИФА - БЕСТ», «IgM общий - ИФА - БЕСТ», «IgG общий - ИФА - БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивалось по преципитации ЦИК в 3,5% растворе полиэтиленгликоля и измерялось в единицах оптической плотности (ЕД). Проводилось сопоставление показателей системного и местного иммунитета, определяемого иммуногистохимическим методом.

Имуногистохимическое исследование эндометрия проводилось двухэтапным авидин-биотиновым методом с демаскировкой антигена на парафиновых срезах. В качестве первичных антител применялись следующие моноклональные антитела: CD138 («Novocastra Lab.Ltd»), рецепторы к эстрогенам типа а («Novocastra Lab. Ltd»); рецепторы к прогестерону типа А

и В («Novocastra Lab. Ltd»). Выявление даже единичных плазматических клеток в строме эндометрия при иммуногистохимическом исследовании, по мнению большинства морфологов [3,30,38,92,111], является обязательным критерием для постановки диагноза «хронический эндометрит». Визуализация осуществлялась с помощью системы фирмы Dako Cytomation (Дания). Препараты просматривали в световом микроскопе при увеличении объектива 40, окуляра 10 в 3-х полях зрения. В норме плазмоциты (CD138+) в эндометрии отсутствуют; при слабо выраженном эндометрите появляются единичные клетки; при умеренно выраженном - в 2-3раза больше; при выраженном эндометрите - в 5 раз больше. Метод иммуногистохимии обладает 100% чувствительностью по отношению к плазмацитам и позволяет визуализировать CD138 в виде коричневого окрашивания мембран и цитоплазмы клеток на 25-30% чаще, чем при световой микроскопии [3,43]. С целью определения маркеров иммунокомпетентных клеток эндометрия иммуногистохимическим методом исследовали в эндометрии лимфоциты, экспрессирующие маркеры естественных киллерных клеток CD56+ и CD16+ и лимфоциты, экспрессирующие маркер активации HLA DR+. Их количество определяли следующим способом: количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD56+ равно сумме количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD56+ в первом, втором и третьем полях зрения, разделенной на 3; количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD16+ равно сумме количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD16+ в первом, втором и третьем полях зрения, разделенной на 3; количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры HLA DR(II)+ равно сумме количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры HLA DR(II)+ в первом, втором и третьем полях зрения, разделенной на 3. Полученные данные местного иммунитета интерпретировали согласно рекомендациям В.Н. Эллиниди (2002), Е.А. Михниной [112]. Нормальным состоянием эндометрия считалось наличие клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+, HLA DR(II)+, от 0 до 10 в поле зрения.

Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Прогестерон и эстроген – стероидные половые гормоны, которые регулируют рост, дифференцировку гормонозависимых тканей. Маточные эффекты прогестерона и эстрогенов осуществляются через эстрогеновые (ER) и прогестероновые рецепторы (PR).

Анализ результатов для ER-α и PR проводили с учетом количества окрашенных клеток и интенсивности окраски в поверхностном эпителии, железах и строме эндометрия, используя метод гистологического счета Histoscore по формуле: $HS=1a + 1b + 3c$, где: a - % слабо окрашенных клеток, b - % умеренно, c - % интенсивно окрашенных клеток. Степень выраженности экспрессии ER и PR расценивали: 0-10 % – отсутствие экспрессии, 11-100 % – слабая экспрессия, 101-200 % – умеренная экспрессия, 201-300 % – выраженная экспрессия.

Ультразвуковое исследование органов малого таза осуществлялось на аппарате «ToshibaAplio» (Германия) в ООО «Здоровье» с использованием абдоминального датчика частотой 5,0 МГц и мультисекторного трансвагинального датчика с частотой 6,0 МГц, с программным обеспечением для реализации цветового и импульсного доплера в масштабе реального времени – «real-time processing» мониторингом в I фазу менструального цикла (на 5-9 день) и во II фазу (на 20-24 день менструального цикла в период «имплантационного окна»). Измерения проводились вагинальным датчиком с выделением эхо-признаков ХЭ разработанные Демидовым В.Н. в 1993 году. Учитывали следующие эхографические признаки эндометрита: утолщение эндометрия, атрофия эндометрия при длительно текущем процессе, неровный контур эндометрия, неоднородная эхоструктура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов, газообразные пузырьки в полости матки, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, единичные или множественные

вплоть до эффекта «ободка», синехии в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм. У каждой больной с ХЭ отмечалось наличие нескольких из перечисленных признаков. В лютеиновую фазу особое внимание уделяли оценке маточного М-эха: его толщине, эхоструктуре и наличию включений. Нормальным значением М-эха считалось: однородная структура, отсутствие гипо- или гиперэхогенных включений, толщина М-эха во вторую фазу цикла не менее 8 мм и трехслойный эндометрий в период ЛГ+1 .

Одновременно проводилось *доплерометрическое исследование* во 2-й фазе менструального цикла - оценка гемодинамики сосудов матки, которое включало в себя цветное доплеровское картирование (ЦДК) и спектральную доплерометрию. При ЦДК происходит кодирование в цвете значения доплеровского сдвига излучаемой частоты. При этом оценивается морфологическое состояние сосудов и состояние кровотока по ним. При доплерометрическом исследовании проводилась визуализация маточных артерий с оценкой систолической и диастолической составляющих кровотока в исследуемых сосудах; оценивали величину уголнезависимых индексов кривых скоростей кровотока (КСК): пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI), систоло-диастолического соотношения (S/D), VPs – максимальную систолическую скорость, Ed - конечную диастолическую скорость. Уголнезависимые индексы рассчитывали автоматически по предустановленным формулам. За нормативные принимали показатели доплерометрии сосудов матки во II фазе менструального цикла у здоровых женщин репродуктивного возраста по данным Д. М. Белоусова (2007).

Гистероскопия. Оценку состояния полости и слизистой оболочки матки выполняли с помощью жидкостной проточной гистероскопии в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (на 7-9 день), производившейся с применением жесткого 5 миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) по общепринятой методике. В качестве среды

для расширения полости матки использовали изотонический раствор хлорида натрия. Для инстилляций жидкости с целью регуляции скорости потока и давления использовали аппарат HAMEUO ENDOMAT, «Karl Storz». Во время гистероскопии оценивались размеры и форма полости матки, наличие деформаций, состояние эндометрия: цвет, складчатость, толщина, наличие полиповидных образований, внутриматочных синехий, эндометриоидных ходов. Под гистероскопическим контролем проводилась прицельная биопсия эндометрия. Перед гистероскопией производился забор материала с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D», Франция) для исследования полости матки на патогенную флору, ИППП и вирусы. По данным многочисленных исследований, гистероскопия позволяет по макроскопическим признакам точно идентифицировать хронический эндометрит только в 16 – 35% случаев [49,61,74,106].

Морфологическое исследование соскоба эндометрия. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером и отправляли в лабораторию патоморфологии ГБУЗ РКБ Минздрава РФ, где обрабатывали в аппарате гистологической проводки тканей фирмы «Pool Scientific Instruments» (Швейцария) и заливали в парафин. Время фиксации, заливки и проводки составляло 48 часов. Далее были изготовлены серийные парафиновые срезы (12 и более), толщина которых составила 4-5 микрон. Срезы фиксировали на предметные стекла, покрытые адгезивом (полилизин, APES) и инкубировали в термостате при 37⁰С в течении 12 часов. Затем в батарее из 3-х ксилолов, 2-х абсолютных спиртов, 2-х 95% спиртов, 80% и 70% спирта и дистиллированной воды срезы депарафинировали, обезвоживали и окрашивали гематокислин-эозином. Гистологические препараты исследовались в световом микроскопе при увеличении от х50 до х400. и формулировались в соответствии с современными стандартами, изложенными в общепринятых фундаментальных руководствах [36]. Критериями морфологической диагностики ХЭ явились: наличие в строме эндометрия воспалительных

инфильтратов, состоящие преимущественно из плазматических клеток и лимфоидных элементов (иногда присутствовали эозинофилы) – который считали основным при постановке диагноза; наличие лимфоидных фолликулов как в базальном, так и в функциональном слое; очаговый фиброз стромы; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия [3,14,18,32,61,90,91,92,109,111,113].

2.3. Методы лечения

Пациентки с клинически и морфологически верифицированным диагнозом ХЭ были разделены на 2 подгруппы (ПГ1 и ПГ2).

В группу сравнения (ГС) вошли 30 пациенток, которым проводилась традиционная медикаментозная терапия в соответствии с видом возбудителя.

При отсутствии верификации вида возбудителя при обследовании, назначали антибиотик широкого спектра действия, в данном случае азитромицин. Применялись следующие препараты:

- антибактериальные:

- Азитромицин 1гр, peros, на 1-й и 8-й дни лечения, через 2 часа после еды

- противогрибковые:

- Флуконазол 150мг однократно, затем в той же дозировке 1р/месяц в течении 3-х месяцев

- противопротозойные:

- Трихопол (метронидазол) 500мг * 2раза в сутки – 7 дней

- иммуномодулятор с противовирусной активностью:

- Виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b) по 1 млн. ректально 2 раза в сутки – 10 дней

Первой подгруппе основной группы (ПГ1), в которую вошли 30 пациенток, назначалась комбинированная терапия: традиционная антибактериальная терапия в соответствии с видом возбудителя с внутриматочным введением лекарственных препаратов. По данному методу

лечения получен патент на изобретение №2557957 РФ: МПК А61К 31/165 А61К31/542 А61К31/711 А61К38/47 А61К31/7048 А61М25/10 А61Р15/00. / Цаллагова Л.В., Золоева И.А., Майсурадзе Л.В., Кабулова И.В., заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России - №2014119072; начало действия патента: 12.05.2014 публикация патента 30.06.2015: «Способы лечения больных с хроническим эндометритом и трубно перитонеальным фактором бесплодия», включающее введение в полость матки устройства для инстилляций комплекса лекарственных препаратов. В качестве устройства для введения комплекса препаратов использовали катетер-баллон Фолея, с помощью которого больной ежедневно вводили 5 мл мирамистина, через 5 минут цефтриаксон, а затем через 5 минут по четным дням вводили 5 мл дерината, а по нечетным дням 3 тыс.ед. лонгидазы, сразу после процедуры во влагалище ставили тампон с мирамистином на 2 часа, на ночь во влагалище вводили одну таблетку «тержинан». В качестве гормональной поддержки второй фазы цикла с 12-го дня назначали дюфастон по 1 таблетке через каждые 12 часов. Всего пациентке назначалось 6 процедур. Лонгидазу 3 тыс. единиц (1 флакон) и деринат 5 мл (1 ампула) продолжали вводить внутримышечно медленно через день – всего по 5 дней вместе с внутриматочными инстилляциями.

Традиционная терапия включала:

- Азитромицин 1гр, рegos, на 1-й и 8-й дни лечения, через 2 часа после еды
- Трихопол (метронидазол) 500мг * 2раза в сутки – 7 дней
- Флуконазол 150мг 1раз в неделю – всего 3 капсулы
- Виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b) по 1 млн. rectum 2 раза в сутки – 10 дней

Второй подгруппе основной группы (ПГ2) - 30 пациенток, назначалось комплексное лечение с использованием комбинированной лекарственной терапии по аналогии с 1-й подгруппой (ПГ1), в сочетании с физиотерапевтическим воздействием аппаратно-программным комплексом

КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», разработанный ЗАО «Янинвест» (г. Москва). С помощью этого аппарата проводилась электростимуляция, магнитотерапия, лазеротерапия, нейростимуляция, цветоритмотерапия. При этом обозначенные физические факторы оказывают сочетанное действие. Результатом этого является усиление терапевтического эффекта при наименьшей нагрузке на организм [Шеметило И.Г. и др., 1982; Becker G.M. et al., 1996].

Аппарат укомплектован специализированными для гинекологической практики внутривлагалищными магнито-лазерными излучателями с электростимулятором, что позволяет максимально приближать проводники энергии к заинтересованным органам и тканям и, тем самым, оптимизировать результаты лечения [Стругацкий В.М. и др., 2002; Серов В.Н. и др., 2006].

По мнению В.Н. Серова и соавт.[78], основанном на проведении клинико-морфологического исследования больных хроническим эндометритом, использование электроимпульсной терапии блокирует патологическую регенерацию ткани с образованием большого количества интерстициальных коллагенов, способствуя их частичной деградации и обуславливает выраженный дефиброзирующий эффект. Представляется интересным изучение влияния электро-лазерно-магнитного воздействия на морфо-функциональное состояние эндометрия, его перфузию, экспрессию рецепторов стероидных гормонов у больных бесплодием ассоциированным с ХЭ, в связи с чем мы использовали этот метод лечения с целью реабилитации.

Процедуры проводились в положении больной лежа на спине с разведенными согнутыми ногами. Предварительно требовалось опорожнение мочевого пузыря. Полостной электрод вводили в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, пластинчатый электрод 6х9 см располагали в надлобковой области (горизонтально). Воздействовали пачками (возбуждение – 6 с, пауза – 2 с) ассиметричных биополярных импульсов с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, режим

3; частота 10 Гц; девиация 20%. Амплитуду определяли индивидуально, ориентируясь на безболезненность ощущений вибрации, распространяющейся внутрь и/или сокращений мышц передней брюшной стенки. Лазерно-магнитная терапия (по трансвагинальной методике) проводилась синфазно с электростимуляцией, от накожного датчика проводилась непрерывно, излучатель располагался над лоном. Накожный нейростимулятор устанавливался на поясничные сегменты спинного мозга, интенсивность воздействия подбиралась индивидуально (до ощущения легкого покалывания или легкой вибрации). Цветоритмотерапия осуществлялась после консультации невролога и проведения ЭЭГ, через специальные очки. При подборе характеристик цветоритмотерапии учитывалась клиническая картина заболевания, психофизиологические расстройства. Подбор цвета проводился также с учетом восьмицветового теста Люшера. Нами использовалась преимущественно сине-зеленая гамма, обладающая, по сравнению с другими, более гармонизирующим, седативным, вегетостабилизирующим, обезболивающим, противовоспалительным эффектом, способным в адекватных дозах нормализовать микрокровооток и на уровне пре- и посткапиллярного звена микроциркуляторного русла, улучшить регионарное кровообращение за счет нормализации сосудистого тонуса. Сила психотропного эффекта зависит не только от применяемого цвета, но также от ритма подачи светового сигнала. Максимальный стимулирующий эффект наблюдается при режиме с длительностью светового сигнала в 1 с, а релаксационный – при режиме с длительностью 8 с [Андреева И.Н., 2007].

Общая продолжительность процедуры составила 20 мин. Курс терапии составил 10 процедур. В период лечения пациентки применяли барьерную контрацепцию.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Все данные были сведены в таблицу Excel, в которой строками были пациенты, а столбцами переменные, являющиеся закодированными диагнозами. Переменные в таблице номинальные, дихотомические, т.е. принимают два значения: 1 – присутствуют патологические признаки; 0 – отсутствуют патологические признаки (норма).

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью лицензионной статистической программы STATISTICA-13. Проведен расчет средних, минимумов, максимумов, стандартных отклонений и стандартной ошибки среднего для всех переменных.

Эффективность лечения определялось методом сравнения различия между средними значениями двух выборок – до и после лечения, а также сравнением среднего значения после лечения со средним значением для здоровых пациентов. Использовался t-критерий, который применяется для нормально распределенных переменных, когда дисперсии наблюдений в группах не слишком различны. Нормальность распределения проверялась с помощью визуального исследования с помощью гистограммы и с использованием критериев нормальности Kolmogorov-Smirnov и Lilliefors в программе STATISTICA-13 (необходимо чтобы сумма «р» для Kolmogorov-Smirnov и «р» для Lilliefors была более 0,05). Равенство дисперсий в двух группах проверялось с помощью F критерия. При исследовании различий между значениями «до» и «после» мы изучали таблицу результатов вычисления t-критерия в которой содержалось:

Mean - среднее значение в каждой группе;

t-value – значение t-критерия Стьюдента;

df - число степеней свободы;

P - вероятность справедливости гипотезы о том, что сравниваемые средние значения не различаются;

Valid N - объем каждой выборки;

Std. dev.- стандартное отклонение для каждой выборки;

F-ratio, Variances - значение F- критерия Фишера, с помощью которого проверяется гипотеза о равенстве дисперсий в сравниваемых выборках;

P, Variances- вероятность справедливости гипотезы о том, что дисперсии сравниваемых выборок не различаются.

Анализ данных с помощью t-критерия, сравнения средних и меры отклонения от среднего в группах производился и с помощью диаграмм размаха, на которых легко можно визуально оценить степень зависимости между переменными.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1.Эпидемиология бесплодного брака в Республике Северная Осетия-Алания

На рис.2 представлены данные официальной статистики о частоте бесплодного брака в Республике Северная Осетия-Алания.

По данным ВОЗ, частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 10-15%. Как показал статистический анализ этот показатель в РСО-Алания приближается к 17,0 %, то есть к уровню, определяемому как критический и отрицательно влияющий на демографические показатели.

На рис.2 представлены данные официальной статистики о частоте бесплодного брака в Республике Северная Осетия-Алания.

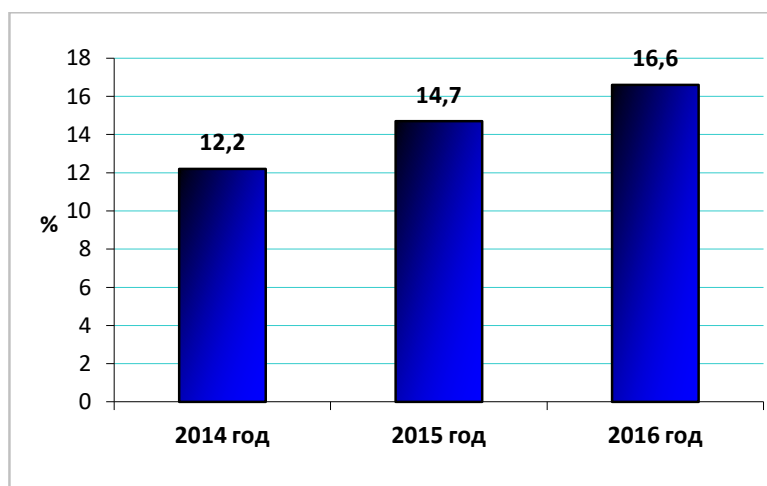


Рис. 2. Частота бесплодных браков в РСО-Алания.

Нами был проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации 360 женщин в возрасте от 20 до 44 лет, обратившихся в гинекологические учреждения г. Владикавказа по поводу бесплодия с 2014 по 2016 гг.

Частота обращаемости женщин в различные гинекологические учреждения Республики по поводу бесплодия варьировала от 10,8 до 28,2% от всех причин обращаемости. Каждая третья женщина, страдающая бесплодием, лечилась от него в течение 5 лет и более. Значительное место

среди факторов, предрасполагающих к бесплодию, занимали хронические воспалительные процессы матки и ее придатков. При воспалительных заболеваниях внутренних половых органов в полости малого таза преобладало вторичное бесплодие (67,4%). 46,9% пациенток с бесплодием воспалительного генеза не имели острой клинической картины начала заболевания. Возбудителями инфекционно-воспалительных процессов в половых органах обследованных инфертильных женщин являлись: хламидии – 37,5%, микоплазмы - 24,8%, смешанная инфекция – более 50% (*Ureaplasma urealiticum* – 46,6% (42), *Mycoplasma hominis* – 43,3% (39), *Mycoplasma genitalium* – 36,6% (33), *Chlamydia trachomatis* – 7,7% (7), *Gardnerella vaginalis* – 32,2% (29), HSV – 2,2% (2), CMV – 3,3% (3), Epstein Barr Virus – 1,1% (1). У 63 пациенток (70%) была выявлена условно патогенная флора: *Escherichia coli* – 22 (24,4%), *Staphylococcus saprofitikus* – 17 (18,8%), *Streptococcus* – 13 (14,4%), *Enterococci* – 7 (7,7%), *Klebsiella* – 4 (4,4%). Грибы рода *Candida* встречались у 48 пациенток (53,3%). У 35% женщин вторичное бесплодие наступило после искусственного прерывания беременности.

Анализ показал, что практически всем женщинам, обратившимся за помощью, неоднократно (более 2-3 раз) проводились курсы традиционной медикаментозной противовоспалительной терапии, биостимуляторов, иммуномодуляторов, лечение специфических инфекций, назначалась терапия с целью стимуляции овуляции. В анализируемой медицинской документации мы не нашли указаний на использование внутриматочного введения лекарственных препаратов. Физические методы лечения бесплодия воспалительного генеза применялись не более чем в 12% случаев.

3.2. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне хронического эндометрита

Средний возраст наблюдаемых женщин составил $32,4 \pm 1,28$ года: 14 пациенток от 21 до 25 лет (15,5%), 53 пациенток 26-35 лет (58,8%), 23 пациенток 36-39 лет (25,5%) (рис.2). В основном это были женщины со средним специальным или высшим образованием.

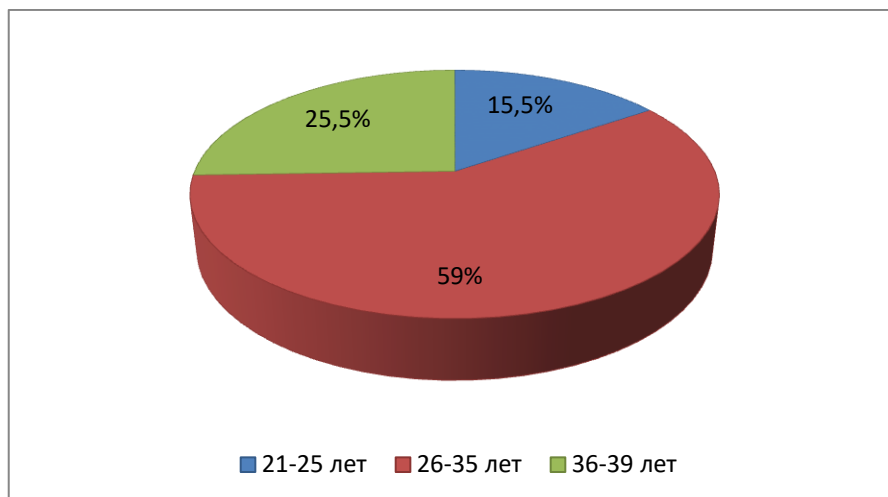


Рис. 3. Распределение больных по возрасту.

Наблюдаемые женщины, как правило, имели отягощенный соматический анамнез (табл. 2). Из детских болезней они отмечали ветряную оспу, краснуху, корь. 6 (10%) из 60 пациенток ОГ и 2 (6,66%) - ГС страдали хроническим бронхитом с рецидивами 1-2 раза в год. Частой соматической патологией являлись заболевания ЛОР органов: хронический ларингофарингит, хронический тонзиллит, отит у 47 (78,3%) пациенток ОГ и 19 (63,3%) пациенток ГС.

Таблица 2

Частота перенесенных соматических заболеваний у пациенток основной и группы сравнения

Заболевания	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции	60	100	30	100
Заболевания дыхательной системы	6	10	2	6,6
Заболевания ЛОР органов	47	78,3	19	63,3
Частые ОРЗ, ОРВИ	11	18,3	7	23,3

Сердечно-сосудистые заболевания	-	-	-	-
Эндокринные заболевания	-	-	-	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта	14	23,3	8	26,6
Заболевания мочеполовой системы	39	65	21	70

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Частыми ОРЗ и ОРВИ болели 11(18,3%) пациенток ОГ, и 7(23,3%) пациенток группы сравнения. Грубых нарушений в состоянии сердечно-сосудистой и эндокринной систем не выявлено. Из заболеваний желудочно-кишечного тракта в основном отмечали гастрит с сезонными обострениями, что учитывалось при назначении терапии. Заболевания мочевыводящих путей (циститы с обострением до 3-4 раз в год) имели место у 39 (65%) пациенток ОГ. Мочекаменная болезнь в анамнезе наблюдалась у 4 пациенток, нефроптоз у 10 пациенток ОГ. Пациентки ГС так же часто отмечали воспаление мочевого пузыря (21 – 70%), мочекаменная болезнь диагностирована у 2, односторонний нефроптоз у 3-х пациенток.

Частота гинекологических заболеваний у пациенток с ХЭ основной группы и группы сравнения демонстрирует высокий показатель инфекций передаваемых половым путем в анамнезе – 52 (86,6%) в ОГ и 23 (76,6%) в группе сравнения. Пациентки отмечали частые ВЗОМТ в виде аднекситов, метроэндометритов – 46 (76,6%) в ОГ и 21(70%) в ГС, с выделением условно-патогенной флоры, ИППП, вирусов и грибов рода candida, что могло способствовать развитию ХЭ.

Искусственное прерывание беременности проводилось 37 (61,6%) женщинам ОГ и 22 (73,3%) ГС, после которого соответственно 22 (36,7%) и 10 (33,3%) из них отмечали осложнения в виде острого воспалительного процесса органов малого таза. Сравнительная частота гинекологических заболеваний у пациенток основной группы и группы сравнения представлена в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная частота гинекологических заболеваний у пациенток основной и группы сравнения

Заболевания	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Частые ВЗОМТ (аднекситы, метроэндометриты)	46	76,6	21	70
ИППП	52	86,6	23	76,6
Кисты яичников (функциональные)	12	20	5	16,6
Гидросальпинкс	2	3,3	1	3,3
Искусственное прерывание беременности	37	61,6	22	73,3

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Следует отметить низкую информированность пациенток по поводу гормональной контрацепции. Из всех пациенток с целью контрацепции КОК применяли только 7 (11,6%) пациенток ОГ и 3 (10%) группы сравнения, тогда как ВМК использовали 39 (65%) пациенток основной группы и 17 (56,6%) пациенток группы сравнения. Роды путем операции кесарево сечение закончились у 27 (45%) пациенток основной группы и 12 (40%) пациенток группы сравнения. Консервативная миомэктомия проводилась 11 (18,3%) пациенткам ОГ и 7 (23,3%) пациенткам ГС. Лечебно диагностическое выскабливание полости матки по поводу меноррагий и/или полипов эндометрия проводилось 31 (51,6%) пациентке ОГ и 16 (53,3%) ГС (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная частота оперативных вмешательств у пациенток с ХЭ основной и группы сравнения

Оперативные вмешательства	Основная группа (n=60)		Группа сравнения(n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Кесарево сечение	27	45	12	40

Миомэктомия консервативная	11	18,3	7	23,3
Лапароскопия по поводу кист яичников	3	5	2	6,6
Лапароскопия по поводу гидросальпинкса (сальпинголизис)	2	3,3	-	-
Хирургическое прерывание беременности	37	61,6	22	73,3
Выскабливание полости матки лечебно-диагностическое	31	51,6	16	53,3
Гистероскопия	19	31,6	11	36,6
ВМК	39	65	17	56,6
КОК	7	11,6	3	10

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Таким образом, наличие воспалительных процессов органов малого таза у обследованных больных, высокий процент полостных оперативных вмешательств, внутриматочной контрацепции, выскабливаний полости матки с целью прерывания беременности, лечебно-диагностических внутриматочных манипуляций явились основными патогенетическими факторами развития хронического эндометрита, на что неоднократно указывали многие авторы [35,39,40,61,90 и др.].

Лабораторное обследование включало ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (белок, билирубин, АЛТ, АСТ, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, мочевины, креатинин, глюкоза), коагулограмму (протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ), группу крови и резус фактор, RW, Ф50, antiHCV и antiHBS антигены. Как правило, грубых отклонений в результатах анализов пациенток обеих групп не выявлено. У 3 пациенток с первичным бесплодием обнаружен отрицательный фактор крови, у 6 пациенток с обильными длительными менструациями анемия легкой степени (уровень Hb не менее 100г/л). Нарушений в свертывающей и антисвертывающей системе крови не выявлено. RW, Ф50, antiHCV и antiHBS антигены не выявлены ни у одной пациентки.

Гормональный статус. У пациенток обеих групп значения показателей гормонов в сыворотке крови в первой фазе менструального

цикла были в пределах нормы. Средний уровень ФСГ составил $7,1 \pm 0,1$ мМЕ/мл в основной группе и $7,2 \pm 0,2$ мМЕ/мл в группе сравнения; средний уровень ЛГ $7,4 \pm 0,3$ мМЕ/мл и $6,9 \pm 0,21$ мМЕ/мл в другой группе. Средняя концентрация E2 у обследованных пациенток двух групп составила $56 \pm 0,6$ нг/мл и $49 \pm 0,4$ нг/мл соответственно. Уровень ПРЛ составил $14,9 \pm 0,4$ нг/мл и $16,7 \pm 0,3$ нг/мл, тестостерона $1,6 \pm 0,1$ нмоль/л и $1,3 \pm 0,12$ нмоль/л, кортизола - $79 \pm 0,31$ нг/мл и $83 \pm 0,22$ нг/мл, ДГЭА-С - $3,2 \pm 0,2$ мкмоль/л и $2,7 \pm 0,12$ мкмоль/л в основной и группе сравнения соответственно, 17-ОН $0,7 \pm 0,04$ и $0,62 \pm 0,02$. Уровень ТТГ у женщин основной группы составил $1,8 \pm 0,32$ мкМЕ/м, в ГС - $1,7 \pm 0,3$ мкМЕ/м, Т4 св - $12,4 \pm 0,2$ nmol/L и $13,1 \pm 0,21$ nmol/L соответственно (табл. 5).

Уровни половых стероидных гормонов в середине второй фазы цикла у всех обследуемых пациенток также находились в пределах нормативных значений. Уровень прогестерона составил $37 \pm 0,4$ нмоль/л в ОГ и $46 \pm 0,3$ нмоль/л в ГС, E2 - $135 \pm 0,21$ нг/мл в ОГ и $139 \pm 0,32$ нг/мл в ГС, что является нормой для женщин репродуктивного возраста.

Таблица 5

Содержание гормонов в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у пациенток с бесплодием на фоне ХЭ

Гормоны	Норма	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=30)
ЛГ мМЕ/мл	1,1 - 8,7	$7,4 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,21$
ФСГ мМЕ/мл	1,8 - 11,3	$7,1 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,2$
ПРЛ нг/мл	0,94 – 25,15	$14,9 \pm 0,4$	$16,7 \pm 0,3$
E ₂ нг/мл	30 - 120	$56 \pm 0,6$	$49 \pm 0,4$
Тестостерон нмоль/л	0,00 – 4,3 л	$1,6 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,12$
Кортизол нг/мл	30 - 230	$79 \pm 0,31$	$83 \pm 0,22$
ДГЭА-С мкмоль/л	0,3 - 7,8	$3,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,12$
17-ОН	0,1 - 0,8	$0,7 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,02$
ТТГ мкМЕ/м	0,40 – 4,70	$1,8 \pm 0,32$	$1,7 \pm 0,3$
Т4 св. nmol/L	10,20 – 28,30	$12,4 \pm 0,2$	$13,1 \pm 0,21$
Прогестерон во 2-ю фазу цикла	10 – 89	$37 \pm 0,4$	$46 \pm 0,3$

нмоль/л			
Эстрадиол E ₂ во 2-ю фазу	70 - 250	135±0,21	139±0,32
нг/мл			

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Полученные данные свидетельствовали о том, что пациентки не имели нарушений со стороны эндокринной системы, и, следовательно, не страдали эндокринным фактором бесплодия.

При осмотре у всех пациенток отмечался женский тип телосложения, вторичные половые признаки были развиты правильно. Молочные железы соответствовали 3-5 степени по Tanner, патологические образования в молочных железах не пальпировались. Индекс массы тела колебался в пределах нормативных показателей (22-25).

При гинекологическом обследовании: осмотре в зеркалах, бимануальном исследовании грубой патологии и объемных образований со стороны матки и придатков не было выявлено.

В ходе работы проанализирована структура нарушений репродуктивной функции и варианты проведенных вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом. Первичное бесплодие выявлено у 23,3% пациенток основной группы и 16,6% группы сравнения. Вторичное бесплодие выявлено у 76,6% пациенток основной группы и 83,3% пациенток группы сравнения. Длительность бесплодия варьировала от 2 до 8 лет, в среднем составляла: в 1-й подгруппе $3,87 \pm 0,31$ лет, во 2-й подгруппе $3,77 \pm 0,32$ года; в группе сравнения - $4,4 \pm 0,41$ лет. Неудачные попытки вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе отмечены у 21,6% основной и 20% группы сравнения. Из них ЭКО в 15% (9 пациенток) в основной группе и 2(6,6%) в группе сравнения; ИИСМ в 6,6% случаев (5 пациенток) ОГ и в 13,3% в ГС (табл.6; 7)

Таблица 6

Структура нарушений репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне ХЭ

Виды нарушения	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бесплодие	60	100	30	100
Первичное	14	23,3	5	16,6
Вторичное	46	76,6	25	83,3

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Таблица 7

Оперативное родоразрешение и неудачные попытки ВРТ у пациенток с ХЭ

	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кесарево сечение в анамнезе	27	45	12	40
Неудачные попытки ВРТ всего	13	21,6	6	20
ЭКО	9	15	2	6,6
Искусственная инсеминация СМ	4	6,6	4	13,3

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

Все пациенты с вторичным бесплодием в анамнезе имели от 2 до 5 беременностей. У 26 (43,3%) пациенток основной группы были 1 роды, у 20 (33,3%) - 2 родов. В группе сравнения у 16 (53,3%) были 1 роды, у 9 (30%) - 2 родов. Острый послеродовой эндометрит развился у 3 (5%) пациенток ОГ и 2 (6,6%) пациенток ГС. Роды путем операции кесарево сечение имели место у 27 (45%) пациенток ОГ и 12 (40%) ГС, что так же могло являться причиной развития хронического эндометрита. Средние значения анализируемых показателей представлены в таблице 8.

Таблица 8

Средние значения анализируемых показателей по группам

	Группа сравнения n=30	подгруппа 1 n=30	подгруппа 2 n=30
Возраст	32,5±1,19	30,43±0,95	31,23±0,79
Период бесплодия	4,4±0,41	3,87±0,31	3,77±0,3
Количество родов	1,2±0,19	1±0,15	1,03±0,15
ЭКО и ИИСМ	1±0,7	1±0,6	1,3±0,6
Аборты, выскабливания, ВМК%	53,3	60	83,3
КОК	1,5±0,4	3±0,3	1±0,6

Примечание: достоверности различий показателей не выявлены: $p > 0,05$

3.3. Динамика клинических показателей в процессе реабилитации больных бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом

Основной жалобой на момент обращения у пациенток основной группы было отсутствие беременности в течение 2-8 лет в результате регулярной половой жизни без контрацепции. Пациентки так же жаловались на длительные и/или обильные, скудные, болезненные менструации, боли во время полового контакта. 29 (48,3%) пациенток ОГ и 14 (46,6%) ГС жаловались на периодически появляющиеся выделения из наружных половых путей. Частота основных жалоб у пациенток обеих групп до и после лечения представлена в таблице 9.

Таблица 9

Частота основных жалоб у пациенток основной и группы сравнения до и после лечения

Параметры	ГС (n= 30) до лечения		ГС (n= 30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2 (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Бесплодие	30	100	28	93,3	30	100	23	76,6	30	100	18	60**

								*				
Выделения из половых путей	14	46,6	8	26,6	12	40	3	10*	17	56,6	0	0**
Длительные обильные менструации	6	20	3	10	6	20	2	6,6*	5	16,6	0	0**
Скудные менструации	19	63,3	16	53,3	20	66,6	9	30*	22	73,3	3	10**
Боли во время менструаций	12	40	10	33,3	13	43,3	6	20*	15	50	0	0**
Диспареуния	16	53,3	13	43,3	18	60	11	36,6*	16	53,3	0	0**
Межменструальные кровяные выделения	10	33,3	8	26,6	12	40	6	20*	14	46,6	1	3,3**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Клиническая эффективность проведенного лечения выразилась в купировании или уменьшении проявлений основных симптомов хронического эндометрита. При сравнительном анализе следует отметить, что полное купирование болевого синдрома наблюдалось во 2-й подгруппе после проведения комплексного лечения с использованием внутриматочных инстилляций и электро-магнито-лазерной терапии. В группе сравнения после окончания традиционной антибактериальной терапии боли внизу живота сохранялись у 43,3% женщин.

Менструальный цикл у пациенток обеих групп был регулярным, продолжительностью от 24 до 35 дней (в среднем $28,6 \pm 5$ дней). Средний возраст менархе составил $12,8 \pm 0,8$ лет. 42 (70%) пациенток основной группы жаловались на укорочение менструального кровотечения до 2-3 дней в виде скудных кровяных выделений. В группе сравнения этот показатель составил 63,3%. У 28(46,6%) пациенток ОГ и у 12 (40%) ГС менструации были болезненными. 11(18,3%) пациенток ОГ отмечали обильные менструации в течение 4-5 дней, с последующими мажущими кровяными выделениями в течение еще 3-4 дней; среди пациенток ГС обильные длительные менструации имели место в 20% случаев. Межменструальные кровяные выделения наблюдались у 26 (43,3%) пациенток ОГ и у 10 (33,3%) ГС (табл. 10).

Таблица 10

Особенности менструальной функции у пациенток основной и группы сравнения до и после лечения

Особенности менструальной функции до и после лечения	ГС (n= 30) до лечения		ГС (n= 30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2 (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2-3 дня скудные	19	63,3	16	53,3	20	66,6	8	26,6*	22	73,3	3	10***
Более 5 дней обильные	6	20	3	10	6	20	2	6,6*	5	16,6	0	0**
3-5 дней умеренные	5	16,6	11	36,6	2	6,6	18	60**	3	10	27	90***
Болезненные менструации	12	40	10	33,3	13	43,3	6	20*	15	50	0	0***
Межменструальные кровяные выделения	10	33,3	8	26,6	12	40	6	20*	14	46,6	1	3,3**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- p<0,05; ** - p<0,01, ***- p<0,001.

При анализе менограмм (по показателям сравнительных средних значений, приведенных в табл. 11) не выявлено достоверного улучшения менструальной функции в группе сравнения (исходно 85 %; после курса традиционной медикаментозной терапии – 70). В 1-ой и 2-й подгруппах основной группы анализ менограмм показал достоверное улучшение менструальной функции: 43 и 17% (исходно: 93 и 87%).

Таблица 11

Сравнительные средние значения нарушений менструальной функции в клинических группах до и после лечения (M±m, n, p)

Менструальная функция	Группа сравнения (n=30)	1-я подгруппа (n=30)	2-я подгруппа (n=30)
Патология менструальной функции до лечения %	85	93	87

Патология менструальной функции после лечения %	70	43*	17**
---	----	-----	------

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:

*- p<0,05; ** - p<0,01

Микроскопию мазков из цервикального канала, влагалища и уретры проводили всем пациентам. У 67 (83,75%) пациенток в мазках обнаруживали повышенное количество лейкоцитов, флора- кокки гр+ или гр-, гарднереллы у 22 пациенток (27,5%). Гонококки, трихомонады не выявлены.

По данным обследования выявления генома ДНК методом ПЦР из цервикального канала выявлены: *Ureaplasma urealitikum* – 46,6% (42), *Mycoplasma hominis* – 43,3% (39), *Mycoplasma genitalium* – 36,6% (33), *Chlamydia trachomatis* – 7,7% (7), *Gardnerella vaginalis* – 32,2% (29), HSV – 2,2% (2), CMV – 3,3% (3), Epstein Barr Virus – 1,1% (1). У 63 пациенток (70%) была выявлена условно патогенная флора: *Escherichia coli* – 22 (24,4%), *Staphylococcus saprofitikus* – 17 (18,8%), *Streptococcus* – 13 (14,4%), *Enterococci* – 7 (7,7%), *Klebsiella* – 4 (4,4%). Грибы рода *Candida* встречались у 48 пациенток (53,3%), из них *Candida albican* – 29 (32%), *Candida kruse* – 12 (13%), *Candida glabrata* – 7(7,7%) (табл.12).

Таблица 12

Частота встречаемости микроорганизмов и вирусов в цервикальном канале при ХЭ у пациенток всех групп до и после лечения(M±m, n, p)

Выявленные микроорганизмы	ГС (n=30) до лечения		ГС (n=30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2 (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Candida</i>	17	57	3	10*	16	53	0	0** *	15	50	0	0** *
<i>Ureaplasma urealitikum</i>	12	40	2	7*	14	47	0	0**	16	53	0	0** *
<i>Mycoplasma hominis</i>	13	43	2	7*	15	50	0	0** *	11	37	0	0**
<i>Mycoplasma genitalium</i>	11	37	3	10*	10	33	0	0*	12	40	0	0**
<i>Gardnerella</i>	9	30	2	7*	9	30	0	0*	11	37	0	0**

vaginalis												
Chlamydia trachomatis	2	7	0	0*	2	7	0	0*	3	10	0	0*
HSV	0	0	0	0	1	3	0	0**	1	3	0	0
CMV	1	3	0	0	0	0	0	0	2	7	0	0*
Epstein Barr Virus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
Escherichia coli	6	20	1	3*	7	23	0	0*	9	30	0	0*
Staphylococcus saprofitikus	5	17	2	7	4	13	0	0**	8	27	0	0*
Streptococcus	4	13	2	7	5	17	0	0**	4	13	0	0*
Enterococcus	2	7	1	3	3	10	0	0**	2	7	0	0*
Klebsiella	0	0	0	0	1	3	0	0**	3	10	0	0*
Нормальная флора	3	10	9	30*	2	7	30	100***	1	3	30	100***

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:

*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$,

По данным обследования выявления генома ДНК методом ПЦР из полости матки выявлены: Gardnerella vaginalis – 23,3% (21), Ureaplasma urealitikum – 17,7% (16), Mycoplasma genitalium – 13,3% (12), Mycoplasma hominis – 13,3% (12), Chlamydia trachomatis – 7,7% (7), HSV – 1,1% (1), Escherichiacoli – 17(18,8%), Staphylococcus saprofitikus – 14(15,5%), Streptococcus – 9 (10%), enterococci – 3(3,3%), Candida albicanу 8 пациенток (8,8%). В каждом конкретном случае встречались ассоциации нескольких видов микроорганизмов и вирусов (табл.13).

Таблица 13

Частота встречаемости микроорганизмов и вирусов в полости матки при ХЭ у пациенток всех групп до и после лечения ($M \pm m$, n, p)

Выявленные микроорганизмы	ГС (n=30) до лечения		ГС (n=30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2- (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Candida albican	2	7	0	0**	2	7	0	0**	4	13	0	0*
Ureaplasma ure	4	13	2	7	5	17	0	0*	7	23	0	0*

alitikum												
Mycoplasma hominis	3	10	0	0*	5	17	0	0*	4	13	0	0*
Mycoplasma genitalium	5	17	2	7*	4	13	0	0*	3	10	0	0*
Gardnerella vaginalis	7	23	3	10*	6	20	0	0*	8	26	0	0**
Chlamydia trachomatis	1	3	0	0	3	10	0	0*	2	7	0	0*
HSV	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
Escherichia coli	5	17	3	10*	5	17	0	0**	7	23	0	0*
Staphylococcus saprofitikus	3	10	3	10	5	17	0	0**	6	20	0	0*
Streptococcus	2	7	1	3*	4	13	0	0**	3	10	0	0*
Enterococcus	2	7	1	3*	0	0	0	0	1	3	0	0
Нормальная флора	3	10	19	63*	2	7	27	100**	1	3	30	100**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

По окончании лечебных мероприятий нами проведен анализ динамики типа вагинального микробиоценоза в подгруппах основной группы и группы сравнения. Результаты бактериоскопического исследования свидетельствовали о купировании проявлений неспецифического и специфического бактериального вагинита в подгруппах ОГ, тогда как в группе сравнения нормальная флора наблюдалась только в 63% случаев.

Таким образом, изменение состояния вагинального биоценоза в лучшую сторону отмечено у 100% пациенток ПГ1 и ПГ2 основной группы и у 63% - группы сравнения, что может оправдывать назначение антибактериальной терапии у женщин с хроническим эндометритом.

Преимущество реабилитационных мероприятий с использованием внутриматочного введения лекарственных средств в сочетании с электромагнитолазерной терапией было наглядным и при оценке результатов бактериологического исследования. В ПГ1 и ПГ2 в посевах из цервикального канала и полости матки патогенная флора исчезла. У всех обследованных пациенток в клинических группах достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась грамотрицательная флора, но после комплексного лечения с использованием

внутриматочных инстилляций и электроимпульсной магнитолазерной терапии количество грамположительных кокков возросло в 2,8 раза (с 18,1% до 50,6%; $p < 0,05$), достоверно увеличился удельный вес лактобактерий (с 17,4% до 41,8%; $p < 0,05$). В группе сравнения достоверного роста грамположительных кокков и лактобактерий не определялось (с 17,4% до 20,2%; $p > 0,05$).

3.4. Динамика результатов ультразвукового исследования

При ультразвуковом исследовании у всех наблюдаемых пациенток размеры и форма матки были нормальные. Признаков эндометриоза, миоматозных узлов и объемных образований придатков не выявлено. Объем и размеры яичников были в пределах нормативных значений. Количество фолликулов в одном срезе составляло от 4 до 10, что является нормой для пациенток репродуктивного возраста.

Наряду с этим у всех 90 пациенток были выявлены следующие эхографические признаки хронического эндометрита: неоднородная эхоструктура эндометрия – 52,2% (47), неровный контур эндометрия – 46,6% (42), неравномерное расширение полости матки – 41,1% (37), газообразные пузырьки в полости матки 37,7% (34), неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки – 31,1% (28), гиперэхогенные включения в проекции базального слоя в виде «ободка» - 17,7% (16), расширение вен миометрия больше 3-х мм – 48,8%(44), параметрия больше 5 мм – 41,1% (37). У каждой пациентки встречалось 2 и более эхографических признака.

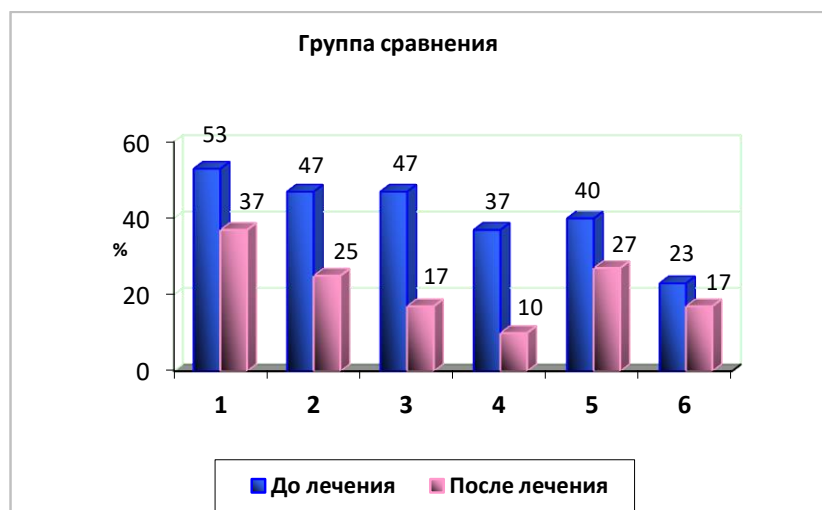


Рис 4. Распределение результатов лечения в группе сравнения пациентов «до» и «после» терапии: 1 –неоднородная эхо структура эндометрия, 2 –неровный контур эндометрия, 3 –неравномерное расширение полости матки, 4 –газообразные пузырьки в полости матки, 5 –неровность линии смыкания эндометрия, 6 –гиперэхогенные включения в проекции баз. слоя

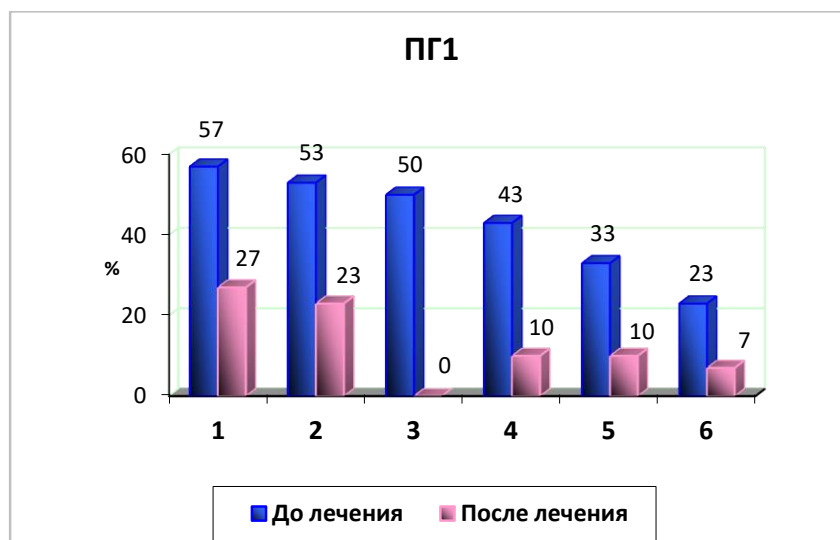


Рис 5. Распределение результатов лечения в 1-й подгруппе пациентов «до» и «после» терапии: 1 –неоднородная эхо структура эндометрия, 2 –неровный контур эндометрия, 3 –неравномерное расширение полости матки, 4 –газообразные пузырьки в полости матки, 5 –неровность линии смыкания эндометрия, 6 –гиперэхогенные включения в проекции баз. слоя

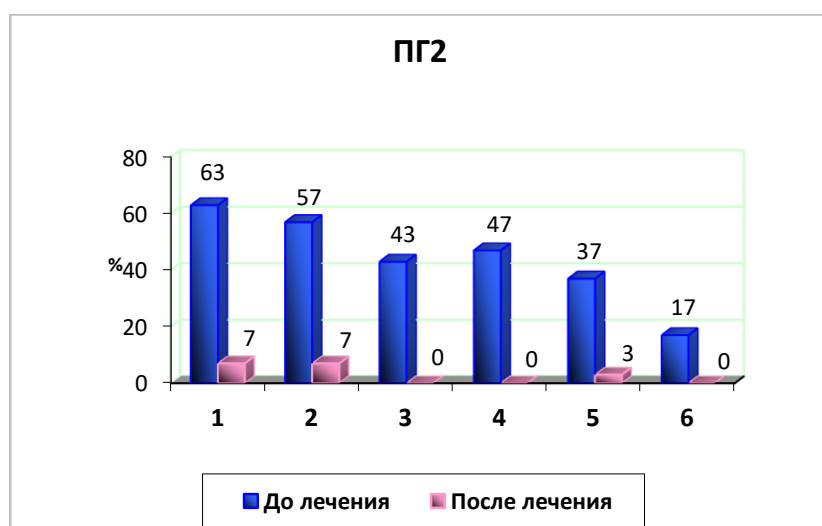


Рис. 6. Распределение результатов лечения во 2-й подгруппе пациентов «до» и «после» терапии: 1 – неоднородная эхо структура эндометрия, 2 –неровный контур эндометрия, 3 –неравномерное расширение полости матки, 4 –газообразные пузырьки в полости матки, 5 –неровность линии смыкания эндометрия, 6 –гиперэхогенные включения в проекции баз. слоя

Сравнительная динамика показателей ультразвукового исследования в результате проведенных реабилитационных мероприятий в клинических группах представлена на рис. 7.

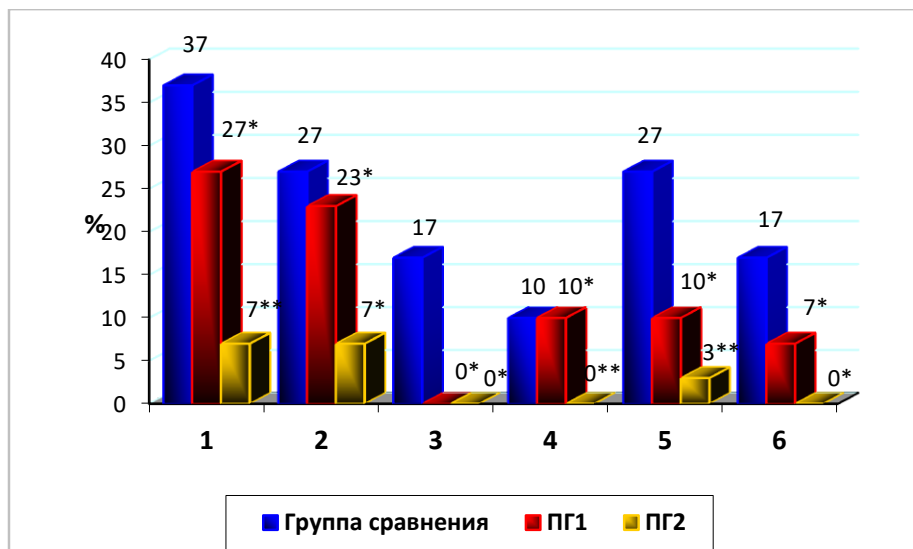


Рис. 7. Сравнительная эффективность результатов лечения по данным УЗИ:

1 –неоднородная эхо структура эндометрия, 2 –неровный контур эндометрия, 3 – неравномерное расширение полости матки, 4 –газообразные пузырьки в полости матки, 5 –неровность линии смыкания эндометрия, 6 –гиперэхогенные включения в проекции баз. слоя

Примечание: достоверности различий показателей на рисунке обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Как свидетельствует проведенная сравнительная эффективность результатов лечения (рис. 7) у пациенток 2-й подгруппы достоверно реже определялась неоднородность структуры эндометрия, частота визуализации гиперэхогенных включений, неравномерное расширение полости матки, газообразные пузырьки в полости матки, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя. У женщин группы сравнения после проведения традиционной медикаментозной терапии положительные изменения в структуре эндометрия определялись значительно реже.

Проведенные лечебные мероприятия способствовали увеличению толщины эндометрия (таб.14). В 1-й подгруппе после курса внутриматочных инстилляций толщина срединного М-эхо достоверно увеличилась у 43,4% пациенток этой группы и превысила 8 мм. Во 2-й подгруппе после комплексной прегравидарной подготовки с использованием

физиотерапевтических методов лечения число женщин с толщиной эндометрия 8-14мм составило 26 (86,6%). В группе сравнения после проведения только традиционной противовоспалительной терапии нормальная толщина эндометрия диагностирована у 9 (30%) женщин.

Таблица 14

**Толщина М-ЭХО в период «имплантационного окна»
ЛГ 21+7 до и после лечения**

Толщина М-ЭХО	ГС (n= 30) до лечения		ГС (n= 30) после лечения		ПГ1 (n=30) до лечения		ПГ1 (n=30) после лечения		ПГ2 (n=30) до лечения		ПГ2 (n=30) после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
М-ЭХО= 5-7мм	21	70	21	70	20	66,6	10	33,3*	22	73,3	4	13,3**
М-ЭХО= 8-14мм	5	16,6	9	30	7	23,3	20	66,7*	3	10	26	86,6**
М-ЭХО= 16-18мм	4	13,3	0	0	3	10	0	0	5	16,6	0	0

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- p<0,05; ** - p<0,01.

3.5. Динамика показателей доплерометрии в сосудах матки

При проведении цветового доплеровского картирования во 2-й фазе менструального цикла диагностировано снижение кровотока во всех магистральных ветвях маточных артерий наблюдаемых больных по сравнению с нормативными значениями, особенно на уровне базальных и спиральных артерий (табл. 15).

Таблица 15

Динамика показателей доплерометрии в аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артериях у пациенток с ХЭ до и после лечения (M±m, n, p)

Параметры гемодинамики		группа сравнения (n= 30)	p	1-я подгруппа (n=30)	p	2-я подгруппа (n=30)	p	Норма
Аркуатные артерии Частота визуализации	До лечения	75%		73,3%		76,6%		
	После лечения	80%		93,3%		96,6%		
	До лечения	1,87±0,04	0,04*	1,82±0,04	0,01**	1,89±0,04	0,01**	1,40±0,06

PI	После лечения	1,67±0,03		1,68±0,03		1,49±0,03		
RI	До лечения	0,83±0,02	0,06	0,83±0,02	0,01**	0,84±0,02	0,01**	0,64±0,001
	После лечения	0,79±0,02		0,75±0,01		0,72±0,01		
S/D	До лечения	4,2±0,08	0,11	4,26±0,11	0,04*	4,35±0,11	0,01**	3,37±0,13
	После лечения	4,03±0,08		4,19±0,07		3,78±0,07		
Радиальные артерии Частота визуализации	До лечения	65%		70%		60%		
	После лечения	75%		90%		93,3%		
PI	До лечения	1,2±0,03	0,86	1,23±0,03	0,03*	1,22±0,03	0,01**	0,95±0,02
	После лечения	1,2±0,02		1,15±0,02		1,04±0,02		
RI	До лечения	0,74±0,02	0,14	0,8±0,02	0,01**	0,78±0,02	0,01**	0,59±0,01
	После лечения	0,71±0,02		0,7±0,01		0,67±0,01		
S/D	До лечения	3,26±0,08	0,44	3,25±0,07	0,01**	3,23±0,08	0,01**	2,45±0,05
	После лечения	3,04±0,07		2,92±0,05		2,63±0,05		
Базальные артерии Частота визуализации	До лечения	60%		66,6%		63,3%		
	После лечения	70%		83,3%		96,6%		
PI	До лечения	0,93±0,02	0,16	0,93±0,03	0,03*	0,87±0,02	0,01**	0,71±0,04
	После лечения	0,89±0,02		0,9±0,01		0,76±0,01		
RI	До лечения	0,64±0,01	0,16	0,63±0,01	0,01**	0,59±0,01	0,01**	0,48±0,02
	После лечения	0,61±0,01		0,57±0,01		0,55±0,01		
S/D	До лечения	2,59±0,06	0,21	2,54±0,07	0,01**	2,49±0,07	0,01**	1,98±0,07
	После лечения	2,36±0,04		2,33±0,04		2,14±0,04		
Спиральные артерии Частота визуализации	До лечения	25%		36,6%		26,6%		
	После лечения	30%		56,6%		76,6%		
PI	До лечения	0,64±0,01	0,11	0,61±0,02	0,03	0,63±0,01	0,01**	0,48±0,04
	После лечения	0,58±0,01		0,58±0,01		0,53±0,01		
RI	До лечения	0,48±0,01	0,12	0,5±0,01	0,02*	0,5±0,01	0,01**	0,38±0,03
	После лечения	0,46±0,01		0,46±0,01		0,43±0,01		
S/D	До лечения	2,23±0,06	0,09	2,21±0,06	0,05*	2,32±0,06	0,01**	1,75±0,12
	После лечения	2,11±0,04		2,07±0,03		1,94±0,04		

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

В результате проведенного анализа выявлено, что показатели кровотока на уровне всех артерий существенно отличались от нормативных значений. Повышение значений углозависимых индексов (PI, IR, S/D) уже отчетливо проявлялось на уровне радиальных, базальных и спиральных артерий.

Таким образом, выявленные нарушения кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений преимущественно на уровне радиальных, базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствовали о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса и диагностировались преимущественно у пациенток с тонким эндометрием.

Как свидетельствуют полученные результаты, после лечения отмечена существенная позитивная динамика во 2-й подгруппе основной группы наблюдаемых больных, свидетельствующая об улучшении васкуляризации эндометрия. Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала визуализировался после лечения у 76,6% 2-й подгруппы, у 56,6% 1-й подгруппы и только у 30,0% больных группы сравнения. У пациенток ГС после традиционной антибактериальной терапии визуализация базальных и спиральных артерий улучшилась, но все же не достигла показателей фертильных женщин. Таким образом, использование внутриматочного введения лекарственных препаратов у пациенток 1-й подгруппы ОГ, а так же их комплексного применения с электро-магнито-лазерной терапией у пациенток 2-й подгруппы ОГ при проведении реабилитационных мероприятий с целью прегравидарной подготовки, существенно улучшило визуализацию сосудов матки, приблизив ее к результатам фертильных женщин.

Проведенный сравнительный анализ полученных количественных данных продемонстрировал снижение показателей сосудистого сопротивления в основной группе ($p < 0,01$) на всех уровнях сосудистого дерева матки, особенно динамика была выражена в ПГ2 на уровне мелких артерий (базальных и спиральных). Изменения углонезависимых индексов в ПГ1 и ПГ2 были достоверными по сравнению с исходными значениями. В целом, положительные изменения перфузии матки, особенно, в мелких артериях (снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение венозного оттока, нормализация индексов КСК, улучшение визуализации базальных и спиральных артерий матки, увеличение симметричности васкуляризации миометрия) выявлены в результате комплексных реабилитационных мероприятий с использованием современных технологий (внутриматочные инстилляциии + электроимпульсная магнитолазерная терапия и цветоимпульсного воздействия с помощью аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин»).

В группе сравнения (после традиционной противовоспалительной терапии) положительная динамика количественных показателей кровотока была очень низкой.

3.6. Динамика показателей системного и местного иммунитета больных хроническим эндометритом

Течение хронического воспалительного процесса у наблюдаемых больных усугублялось снижением как системного, так и местного иммунитета, на что есть указания и в работах других авторов [3,15,38,59,64,92,117,131,140].

В качестве нормативных параметров показателей клеточного и гуморального иммунитета, использовали референсные значения, полученные для здоровых женщин репродуктивного возраста в ООО «Лаборатория Гемотест» (табл.16).

Таблица 16

Основные нормативные показатели клеточного и гуморального иммунитета (M±m)

Показатель	Здоровые
Т-лимфоциты CD3+, % абс.	58,2±5,7 1006,8±40,4
Т-хелперы CD4+, % абс.	38,2±2,6 299,7±18,2
Т-супрессоры CD8+, % абс.	20,6±1,6 118,4±4,9
В-лимфоциты CD22+, % абс.	20,2±1,7 418,8±18,8
ИРИ (CD4/CD8)	1,85±0,02
IgA, мг/мл	1,6±0,12
IgM, мг/мл	1,3±0,06
IgG, мг/мл	11,2±0,8
ЦИК, усл. ед	41,74±1,62

При исследовании у 71 (78,8%) больной ХЭ имели место нарушения системного иммунитета на клеточном и гуморальном уровнях. При анализе показателей достоверных различий между клиническими подгруппами выявлено не было ($p>0,05$), что позволило объединить их.

Выраженный иммунный дисбаланс в гуморальном звене иммунитета подтверждался достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и особенно классов G, уровень которых был увеличен более, чем в 2 раза. Повышение всех трех классов иммуноглобулинов говорит о наличии воспалительного процесса. Повышение IgA в крови указывает на выраженность гуморального ответа при эндометрите, сопровождающегося сверхзащитой слизистых. IgG

содержатся не только в сосудистом русле, но и легко проникают в экстраваскулярное пространство, где осуществляют защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей и бактерицидной активности [3,90,109,110,117,131]. Диагностировано также увеличение количества ЦИК у обследованных больных до $81,2 \pm 3,8$ ЕД против $44,9 \pm 4,1$ ЕД после лечения ($p < 0,05$).

Полученные во вторую фазу менструального цикла данные количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров воспаления CD 16+, CD 56+ и HLA-DR+ в эндометрии сопоставлялись с показателями системного иммунитета. У 64 (71,1%) из 90 больных ХЭ в эндометрии была зарегистрирована высокая экспрессия CD 56+ и HLA-DR+ – позитивных клеток и менее значительное повышение CD 16+, что подтверждает верифицированный в этих случаях ХЭ в стадии ремиссии.

Проведенный анализ показателей системного и местного иммунитета свидетельствовал о том, что все больные с хроническим эндометритом имеют в той или иной степени выраженную недостаточность иммунной системы, усугубляющую течение воспалительного процесса [3,90,109,110,117,131].

Одним из основных критериев эффективности лечения больных хроническим эндометритом является восстановление иммунитета, что отобразилось в динамике основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХЭ под влиянием различных вариантов лечения (табл. 17).

Таблица 17

Динамика основных показателей иммунитета у больных ХЭ при различных вариантах лечения ($M \pm m$, n, p)

Показатель	Группы больных					
	ГС (n=20)		ПГ1 (n=30)		ПГ2 (n=25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Т-лимфоциты CD3 % абс.	$31,2 \pm 2,4$ 764,8 \pm 29,3	$36,2 \pm 2,8$ 795,9 \pm 30,1	$33,2 \pm 2,0$ 782,2 \pm 26,6	$48,7 \pm 2,7^*$ 976,1 \pm 31,4*	$31,8 \pm 2,1$ 760,2 \pm 38,3	$53,0 \pm 2,5^{**}$ 1002,2 \pm 35,8**
Т-хелперы CD4 % абс.	$19,2 \pm 1,3$ 205,6 \pm 13,3	$20,8 \pm 1,5$ 218,9 \pm 12,3	$18,8 \pm 1,1$ 218,6 \pm 13,2	$29,6 \pm 1,4^*$ 258,4 \pm 12,4*	$19,1 \pm 1,3$ 208,6 \pm 12,0	$28,6 \pm 1,8^{**}$ 288,2 \pm 11,8**
Т-супрессоры CD8						

%	28,8±1,3	28,1±0,7	27,6±0,9	21,2±0,7*	29,8±6,3	19,2±1,2**
абс.	189,8±9,8	194,8±8,8	194,8±8,8	148,4±6,9*	192,2±8,1	114,5±9,4**
ИРИ (CD4/CD8)	0,73±0,04	0,79±0,02	0,75±0,02	1,48±0,02**	0,77±0,04	1,68±0,01**
В-лимфоциты CD22						
%	38,9±2,1	37,8±2,5	39,2±2,4	25,5±1,5*	40,4±1,8	22,9±1,7*
абс.	602,1±21,6	610,8±21,4	607,3±21,8	488,2±20,2*	610,3±20,2	451,2±18,2*
IgA (мг/мл)	1,96±0,06	1,89±0,04	1,94±0,07	1,62±0,04*	1,98±0,06	1,51±0,09**
IgM (мг/мл)	1,82±0,07	1,78±0,1	1,88±0,08	1,52±0,07*	1,78±0,08	1,49±0,04*
IgG (мг/мл)	21,9±1,2	20,1±1,15	21,8±1,2	16,6±1,12*	20,9±1,16	11,6±1,2**
ЦИК (ЕД)	78,6±3,2	74,4±2,8	81,2±3,8	44,9±4,1**	79,8±3,2	38,8±1,8*

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Как видно из приведенных в таблице данных, наиболее выраженное устранение дисбаланса как в гуморальном, так и в клеточном звеньях иммунитета отмечалось при применении комплексного лечения с использованием традиционных противовоспалительных препаратов, внутриматочных инстилляций и электро-магнито-лазерной терапии, что выражалось в приближении всех изучаемых показателей к значениям физиологической нормы в ПГ2. У этих пациенток наблюдалось достоверное восстановление соотношения Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью, обусловившее повышение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,01$).

Исследование показателей гуморального иммунитета в динамике лечения показало достоверное снижение ($p < 0,001$) пула В-лимфоцитов (CD22) как в процентном, так и абсолютном значении, одновременно у большинства больных после комбинированного медикаментозного лечения (традиционная противовоспалительная терапия + внутриматочные инстилляций) и курса комплексного лечения (традиционная противовоспалительная терапия + внутриматочные инстилляций + КАП Андрo-Гин). Констатировано статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, кроме того снизилось содержание ЦИК ($p < 0,05$). Достоверных различий основных показателей

клеточного и гуморального иммунитета в 1-й и 2-й подгруппах основной группы в динамике лечения не наблюдалось.

В группе сравнения существенных изменений в показателях клеточного и гуморального иммунитета не наблюдали, однако при индивидуальном анализе у 35% пациенток отмечали достоверные сдвиги отдельных показателей клеточного иммунитета, значительно уступающие таковым после проведения как комбинированной лекарственной терапии, так и комплекса реабилитационных мероприятий с использованием электроимпульсной-магнито-лазерной терапии.

При анализе показателей местного иммунитета отмечено повышение CD56+ НК-клеток в эндометрии у пациенток, прошедших комплексную прегравидарную подготовку, что является хорошим прогностическим признаком для нормального течения имплантации и ранних сроков гестации [3,90,109,110,117,131].

3.7. Динамика результатов гистероскопического исследования эндометрия

На 7-10 день менструального цикла всем пациенткам проводилась диагностическая гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия с целью морфологической диагностики хронического эндометрита.

В результате обследования установлено, что гистероскопические признаки ХЭ выявлены у 59 пациенток, что составляет 65,5%. У каждой пациентки отмечалось сочетание 2 или 3 гистероскопических признаков: неравномерная окраска эндометрия у 39 пациенток (43,3%), гиперемия слизистой полости матки у 37 (41,1%), неравномерная толщина эндометрия у 22 (24,4%), наличие мелких, не деформирующих полость матки синехий у 12 (13,3%) и мелкие полиповидные разрастания полости матки у 7 пациенток (7,7%). У остальных пациенток существенные изменения слизистой полости матки при гистероскопическом исследовании не наблюдались.

В результате лечения исчезли признаки эндометрита у всех пациенток 1-й и 2-й подгрупп.

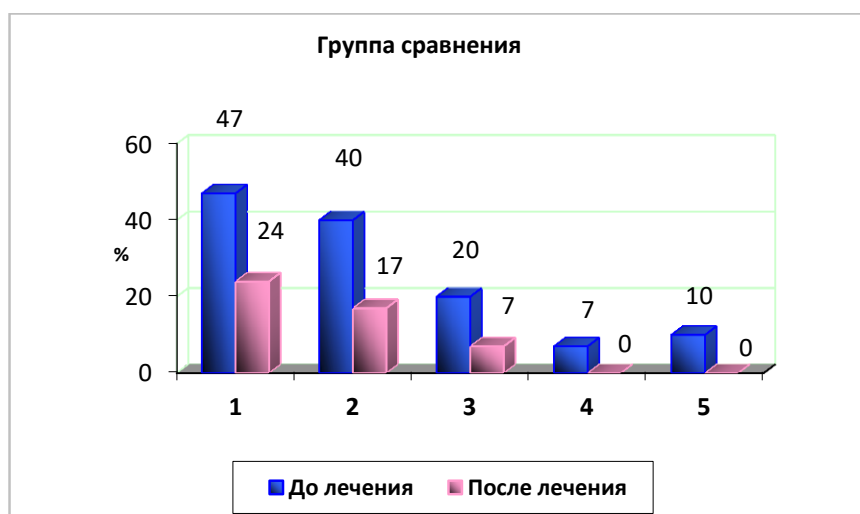


Рис. 8. Распределение результатов в ГС «до» и «после» лечения:
1 –неравномерная окраска эндометрия, 2 –гиперемия слизистой оболочки, 3 –
неравномерная толщина эндометрия, 4 –наличие мелких синехий, 5 –мелкие
полиповидные разрастания полости матки

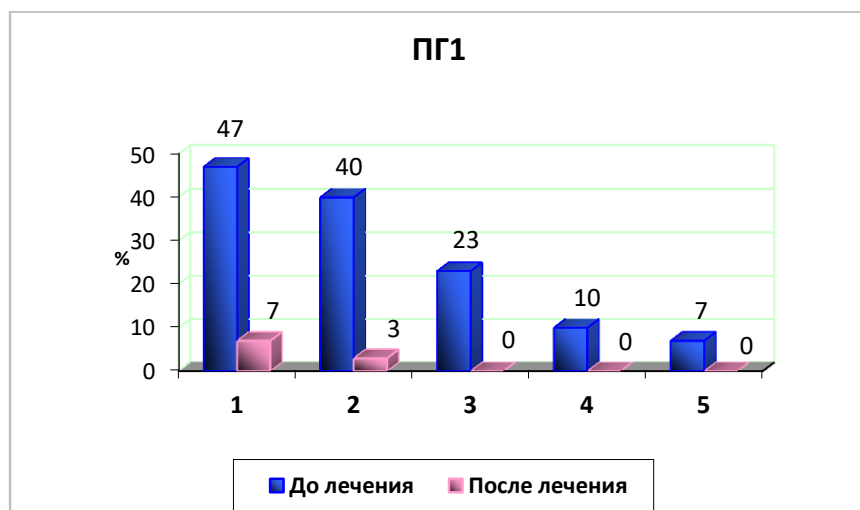


Рис. 9. Распределение результатов в ПГ1 «до» и «после» лечения:
1 –неравномерная окраска эндометрия, 2 –гиперемия слизистой оболочки, 3 –
неравномерная толщина эндометрия, 4 –наличие мелких синехий, 5 –мелкие
полиповидные разрастания полости матки

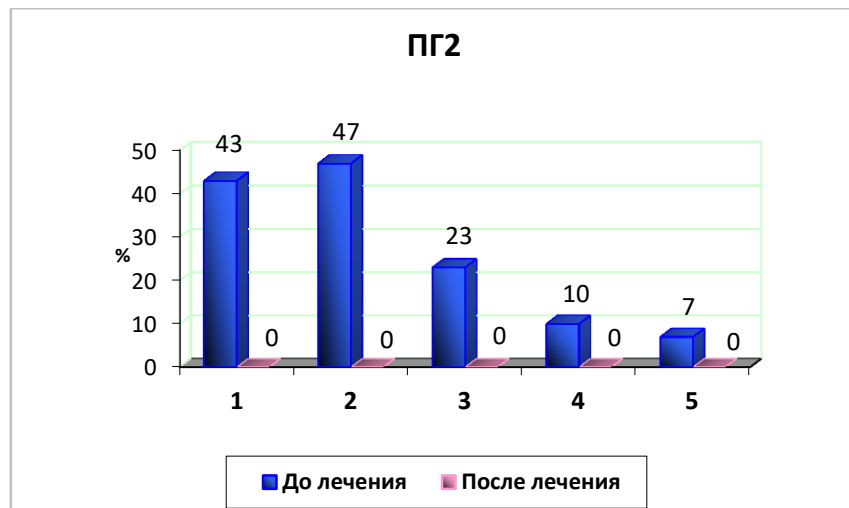


Рис. 10 Распределение результатов в ПГ2 «до» и «после» лечения:
 1 – неравномерная окраска эндометрия, 2 – гиперемия слизистой оболочки, 3 –
 неравномерная толщина эндометрия, 4 – наличие мелких синехий, 5 – мелкие
 полиповидные разрастания полости матки

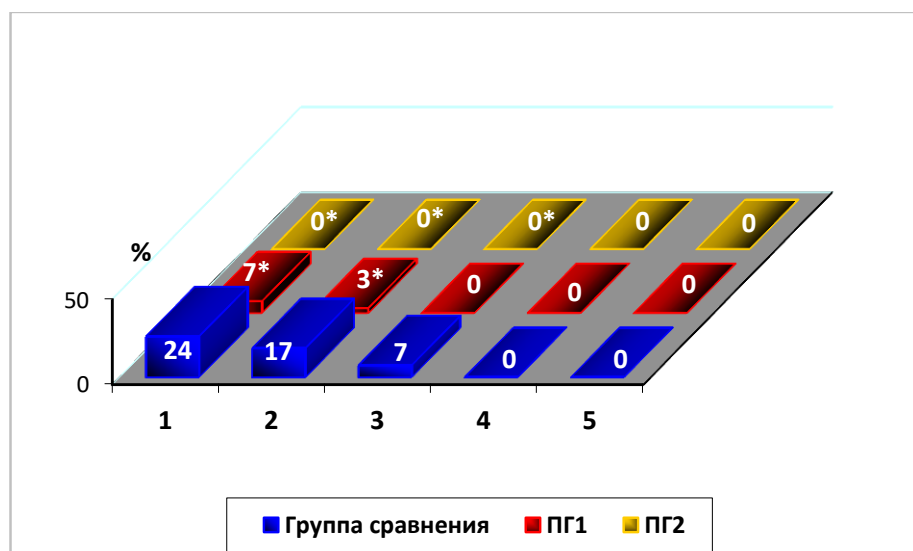


Рис. 11. Распределение результатов в трех группах «после» лечения:
 1 – неравномерная окраска эндометрия, 2 – гиперемия слизистой оболочки, 3 –
 неравномерная толщина эндометрия, 4 – наличие мелких синехий, 5 – мелкие
 полиповидные разрастания полости матки

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: * - $p < 0,05$.

3.8. Динамика результатов морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия

Морфологическое исследование подтвердило наличие воспалительного процесса в эндометрии у 90 (100%) обследованных больных. У этих пациенток в обследованных клинических группах были выявлены

воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имели вид «лимфоидных фолликулов» и располагались не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в их состав входили также плазматические клетки, лейкоциты и гистиоциты. Плазматические клетки (до 5 в поле зрения) при морфологическом анализе определялись у 63 (70%) женщин. Диагностировались очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия диагностированы у 21 (23,3%) пациенток при длительном и упорном течении заболевания.



Рис. 12. Распределение результатов в ГС «до» и «после» лечения:
 1 –очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, 2 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками и эозинофилами, 3 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками.

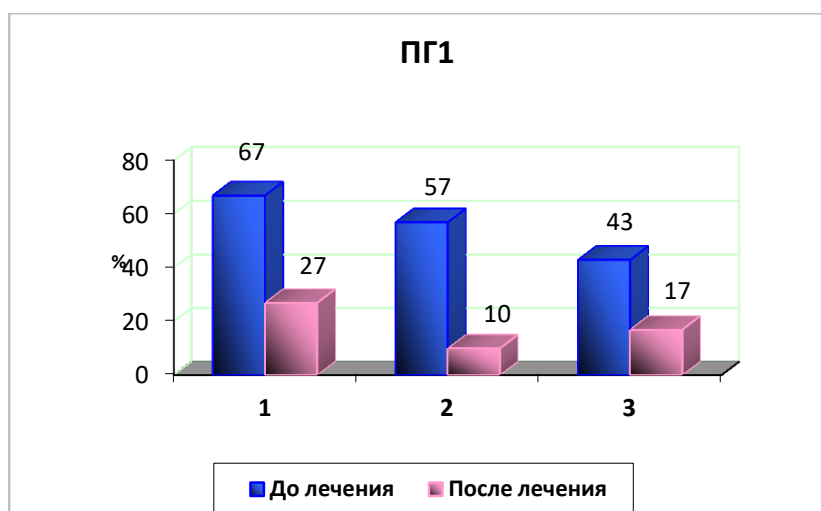


Рис. 13. Распределение результатов в ПГ1 «до» и «после» лечения:
 1 –очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, 2 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками и эозинофилами, 3 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками.



Рис. 14. Распределение результатов лечения в ПГ2 «до» и «после» лечения:
 1 – очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, 2 – лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками и эозинофилами, 3 – лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками.

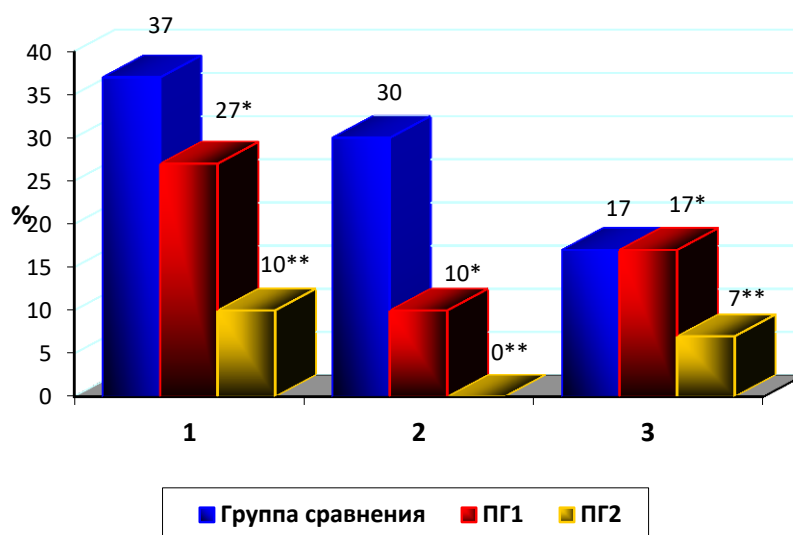


Рис. 15. Распределение результатов в трех группах «после» лечения:
 1 –очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, 2 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками и эозинофилами, 3 –лимфоидные фолликулы с плазматическими клетками.

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

При исследовании биоптатов поверхностный эпителий восстановился и представлял собой единый слой плотно расположенных эпителиоцитов с равномерной щеточной каймой. Железистый аппарат спонгиозного слоя был представлен крупными железами с единичными эпителиальными выростами, которые были покрыты активными эпителиоцитами и скоплениями секрета в просветах желез. У женщин группы сравнения после традиционной медикаментозной терапии нормальная картина эндометрия зарегистрирована в 30% случаев, но частота патологических находок после лечения продолжала оставаться высокой: очаговый склероз сохранялся в 37% случаев, лимфоидная инфильтрация - в 30%, плазматические клетки обнаруживались в 17% случаев.

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что в группе пациенток, где назначалось комплексное лечение с включением физиотерапии, практически отсутствовали плазматические клетки, которые являлись ведущим критерием диагностики данного заболевания. Очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия наблюдались лишь в 10% случаев. После завершения лечебных

восстановительных мероприятий в 1-й и 2-й подгруппах больных гистологическая картина эндометрия существенно изменилась: достоверно увеличилась частота встречаемости нормального эндометрия (69% пациенток в подгруппе 1; 86% - в подгруппе 2).

У всех наблюдаемых больных в нашем исследовании были выявлены плазмциты (CD138+) в биоптатах эндометрия, из них у 59 (65,5%) от 2 до 5 в поле зрения, у 31 (34,4%) от 5 до 10 в поле зрения, что свидетельствовало в первом случае об умеренных, во втором случае – о выраженных проявлениях ХЭ ($p < 0,001$).

Координация полноценного процесса имплантации принадлежит эстрогенам и прогестерону [3,30,38,92,111,113,131,138]. При оценке полноценности секреторной трансформации эндометрия иммуногистохимическим методом степень выраженности экспрессии ER и PR расценивали: 0-10 % – отсутствие экспрессии, 11-100 % – слабая экспрессия, 101-200 % – умеренная экспрессия, 201-300 % – выраженная экспрессия. Исследования рецепторного аппарата у женщин с ХЭ показало статистически значимое снижение экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам в железах и строме эндометрия у 73 (81,1%) пациенток с ХЭ и бесплодием по сравнению с фертильными женщинами.

В наблюдаемых клинических группах наблюдалась низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов, как в железах, так и в строме эндометрия. Экспрессия рецепторов прогестерона в железах и строме эндометрия была умеренной. Определение стромального соотношения экспрессии PR/Erα показало его увеличение: в группе сравнения до 3, $56 \pm 0,87$; в 1-й подгруппе до $3,77 \pm 0,91$; во 2-й подгруппе до $3,54 \pm 0,88$ (при нормальных значениях от 2 до 3 ед.).

Таким образом, воспалительный процесс в эндометрии, приводит не только к его морфологическим изменениям, но и отражается на формировании рецепторов к эстрогенам и прогестерону, являющихся одной из важных характеристик реализации репродуктивной функции. В группе сравнения ни у одной из пациенток не отмечались железы с отсутствием экспрессии к эстрогенам или к прогестерону. Лишь у 3 женщин (10%) 1-й

подгруппы сохранялась в эпителии низкая экспрессия к эстрогенам, и у такого же количества к прогестерону, т.е. число больных с наиболее выраженными отклонениями изучаемых показателей сократилось в 3,5 - 4 раза. Умеренная экспрессия к эстрогенам в клетках эпителия после проведения комплексного лечения с использованием физиотерапевтического метода (КАП Андрогин) была найдена у 6 (20%) женщин, к прогестерону - у 4 (13,3%). После комплексного лечения с использованием аппаратно-программного комплекса Андрогин выраженная экспрессия к эстрогенам и прогестерону после лечения отмечалась у всех пациенток. В целом, преобладающей категорией пациенток после проведения лечебных восстановительных мероприятий стали женщины с умеренной и выраженной экспрессией к рецепторам эстрогенов и выраженной - к прогестерону.

В ГС после применения только традиционной противовоспалительной терапии показатели имели несколько иную динамику. В частности, у 15 больных (50%) сохранялась низкая экспрессия к эстрогенам и у (70%) к прогестерону. Динамика изучаемых показателей при исследовании рецепции к гормонам яичников в строме эндометрия в ОГ показала, что количество пациенток с умеренной или выраженной рецепцией в строме к стероидным гормонам увеличилось после проведения комплексной терапии до 100%. В ГС, получавшей традиционное лечение, несколько уменьшилось количество случаев с низкой и нулевой экспрессией эстрогенов в строме. Что же касается экспрессии рецепторов к прогестерону, то изменения были еще менее существенными - низкая экспрессия в строме эндометрия сохранялась у 35% пациенток.

3.9. Непосредственные и отдаленные результаты лечения

Учитывая полученные результаты эхографического, доплерографического, морфологического и иммуногистохимического исследований можно с уверенностью сделать вывод, что назначение традиционной противовоспалительной терапии является необходимым в лечении хронического эндометрита, но не окончательным

этапом. Сравнительные результаты клинико-функциональных показателей больных ХЭ и бесплодием до и после лечения (табл. 18).

Таблица 18

Сравнительные результаты клинико-функциональных показателей больных ХЭ и бесплодием до и после лечения (M±m, p)

Характер изменений	ГС		подгруппа 1		подгруппа 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Патология менструальной функции %	83	73	93	43*	87	17**
Патология эхо структуры эндометрия %	100	80	100	47*	100	17**
Патологическая гистероскопическая картина эндометрия %	57	40	63	10*	60	0**
Патологическая морфологическая картина эндометрия %	100	73	100	27*	100	10**
Толщина М-ЭХО в послеовуляторном периоде	6,24± 0,72	6,89± 0,53	6,71± 0,7	8,44± 0,4*	6,58± 0,76	9,9± 0,3**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:

*- p<0,05; **-p<0,01.

Таким образом, результаты исследований, полученные у пациенток первой подгруппы говорят о том, что внутриматочное введение препаратов, непосредственно действующих на поврежденный эндометрий одновременно с традиционным назначением препаратов, более рациональный способ для устранения патологических изменений в эндометрии. Наиболее эффективным вариантом лечения является комплексная терапия с использованием современных физиотерапевтических технологий. По данным, полученным по окончании лечения (табл. 19) следует, что у пациенток 2-й подгруппы более, чем в 80% случаев наблюдается восстановление структуры и функции эндометрия после перенесенного хронического эндометрита.

Динамика показателей всех специальных методов исследования, позволила определить более высокую терапевтическую эффективность проведенных реабилитационных мероприятий у пациенток с использованием комплексного лечения (традиционная терапия + внутриматочные инстилляциии + электроимпульсная магнитолазерная терапия): ПГ2 – «значительное улучшение» - 86,6%, «улучшение» - 13,3%, «отсутствие эффекта» - 0%. В ПГ1 (традиционная терапия + внутриматочные инстилляциии) - «значительное улучшение» - 46,6%, «улучшение» - 53,3%, «отсутствие эффекта» - 0%; В группе сравнения (традиционная терапия): «значительное улучшение» - 6,6%, «улучшение» - 16,6%, «отсутствие эффекта» - 76,6%.

Таблица 19

Анализ клинической эффективности и отдаленных результатов.

Характер изменений	ГС (n=30)		ПГ1 (n=30)		ПГ2 (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Значительное улучшение	2	6,6	14	46,6*	26	86,6**
Улучшение	5	16,6	16	53,3*	4	13,3
Отсутствие эффекта	23	76,6	-	-	-	-
Спонтанная беременность	2	6,7	9	30*	12	40**

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:
*- p<0,05; ** - p<0,01.

Отдаленные результаты исследования

Основным показателем эффективности проведенных реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной функции у женщин РСО - Алании.

В таблице 20 представлены результаты частоты наступления беременности после проводимой терапии и ее исходы.

Таблица 20

Частота наступления беременности в клинических группах после проведенных реабилитационных мероприятий и ее исходы

Исходы беременностей	Группа сравнения (n=30)		Основная группа			
			1 подгруппа (n=30)		2 подгруппа (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Своевременные роды	1	3,3	9	30*	11	36,6**
Преждевременные роды	-	-	-	-	1	3,3
Самопроизвольные выкидыши	1	3,3	-	-	-	-
Внематочная беременность	-	-	1	3,3	-	-

Примечание: достоверности различий показателей в таблице обозначены:

*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Из 30 пациенток группы сравнения беременность наступила у 2 (6,7%). Из них у 1 женщины беременность самопроизвольно прервалась в 1 триместре; у 1 – завершилась своевременными родами. Таким образом, благоприятный исход беременности у женщин ГС составил 3,3%.

В 1-й подгруппе основной группы беременность наступила у 10 женщин (33,3%), из них у 1-й имела место внематочная беременность. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ1 составил 30%.

Во 2-й подгруппе основной группы беременность наступила у 12(40%) женщин, у 11 окончилась своевременными родами живым плодом (36,6%), у 1-й преждевременные роды живым плодом. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ2 составил 40%.

Таким образом, применение комплексных реабилитационных мероприятий с использованием внутриматочного введения противовоспалительных, иммуномодулирующих и дефибрирующих средств в сочетании с физиотерапевтическими методами, потенцирующими и пролонгирующими их действие, оказывает более значимое позитивное влияние на восстановление морфофункционального состояния эндометрия,

его рецептивности и фертильности женщин с бесплодием Республики Северная Осетия - Алания.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение бесплодия, ассоциированного с хроническим эндометритом, в последние годы стало наиболее широко обсуждаемым аспектом этой сложной проблемы. Терапия больных ХЭ по-прежнему вызывает большие трудности, поскольку лечение заключается не только в подавлении воспалительного процесса, но и в избавлении пациенток от осложнений и последствий заболевания в виде нарушений репродуктивной функции.

Лекарственная терапия хронического эндометрита недостаточно результативна, о чем свидетельствует его высокая частота у женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне ХЭ, многократно применявших медикаментозное лечение. Этому мнению придерживаются многие исследователи [61,79,80,90,105,109 и др.]. В своей работе Шуршалина А.В. писала, что элиминация повреждающего агента из эндометрия часто не приводит к самовосстановлению ткани, особенно при длительности заболевания более 2-х лет, поэтому с целью устранения каскада вторичных повреждений ткани необходимы целенаправленные терапевтические мероприятия. Неадекватная терапия приводит к формированию стертой формы ХЭ со сменой ведущего микробного фактора, что представляет большие сложности в определении дальнейшей тактики терапии и прогнозе восстановления репродуктивной функции [109].

Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации женщин, обращавшихся в ЛПУ г. Владикавказа РСО-Алания по поводу бесплодия, показал, что лечение этих женщин проводилось, в основном, с использованием, повторяющихся в течение нескольких лет, курсов традиционной медикаментозной противовоспалительной терапии. Указания на комплексное использование реабилитационных средств, включающих внутриматочные процедуры и физические методы лечения, в анализируемой медицинской документации не были представлены.

Вышесказанное создает предпосылки для проведения исследований с целью поиска новых инновационных технологий лечения и реабилитации женщин РСО - Алании, страдающих ХЭ и репродуктивными нарушениями. По мнению ряда исследователей [14,17,61,105,109], включение физических методов в алгоритмы восстановительного лечения больных ХЭ оказывает позитивное влияние на состояние рецепторного аппарата эндометрия, маточную гемодинамику и создает благоприятные условия для наступления беременности. В.М.Стругацкий и соавт. разработали дифференцированный подход к выбору оптимального физиотерапевтического средства при ХЭ с учётом возраста пациентки, длительности заболевания, сопутствующей патологии, функции яичников, а также специфического действия самого фактора [109].

Общепризнано положение [3,49,55,61,80,90,109], что наиболее эффективным и правильно построенным методом лечения ХЭ является комплексная патогенетическая терапия, при которой действие одного лечебного фактора дополняется и углубляется действием других. Названным условиям соответствуют современные инновационные технологии, в том числе комплексное применение внутриматочного введения противовоспалительных, иммуномодулирующих, дефибрирующих медикаментозных средств и электроимпульсной магнито-лазерной терапии с помощью аппаратно-программного комплекса КАП «Андро-Гин».

Целью настоящего исследования явилась разработка метода прегравидарной подготовки при бесплодии с нарушением имплантационной способности эндометрия, ассоциированной с ХЭ.

Работа выполнена на основании обследования и лечения 90 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом хронический эндометрит, верифицированным морфологически. Отбор проводился в соответствии с выделенными критериями. Из исследования исключались пациентки с бесплодием другой этиологии.

Ретроспективное исследование было проведено на основании анализа 360 амбулаторных карт женщин, находившихся на обследовании и лечении в гинекологических учреждениях г. Владикавказа с 2014 по 2016 гг.

Из включенных в исследование больных методом случайной выборки были сформированы 2 группы. Основная группа (ОГ) состояла из 60 женщин репродуктивного возраста с морфологически верифицированным ХЭ, которым в подготовке к беременности проводились лечебные реабилитационные мероприятия с использованием медикаментозной терапии и немедикаментозных методов лечения.

Группу сравнения (ГС) составили 30 женщин репродуктивного возраста, которым проводилась традиционная антибактериальная терапия в соответствии с видом возбудителя/возбудителей.

По данным ВОЗ, частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 10-15%. Как показал проведенный ретроспективный анализ медицинской документации за 2014-2016 гг. показатель частоты бесплодного брака в РСО-Алания приближается к 17%, то есть к уровню, определяемому как критический и отрицательно влияющий на демографические показатели. Частота обращаемости женщин в различные гинекологические учреждения Республики по поводу бесплодия варьировала от 10,8 до 28,2% от всех причин обращаемости. Каждая третья женщина, страдающая бесплодием, лечилась от него в течение 5 лет и более. Значительное место среди факторов, предрасполагающих к бесплодию, занимали хронические воспалительные процессы матки и ее придатков. При воспалительных заболеваниях внутренних половых органов в малом тазу преобладало вторичное бесплодие (67,2%). 46,9% пациенток с бесплодием воспалительного генеза не имели острой клинической картины начала заболевания, что свидетельствует о происшедшем за последние годы изменении клинической картины воспалительных заболеваний женских половых органов и находит отражение и в работах других исследователей [19,29,34,49,61,91,92,150]. Возбудителями инфекционно-

воспалительных процессов в половых органах обследованных инфертильных женщин являлись: хламидии – 37,5%, микоплазмы - 24,8%, смешанная инфекция – более 50%. У 35,2% женщин вторичное бесплодие наступило после искусственного прерывания первой беременности. Анализ показал, что практически всем женщинам, обратившимся за помощью, неоднократно (более 2-3 раз) проводились курсы традиционной медикаментозной противовоспалительной терапии, биостимуляторов, иммуномодуляторов, лечение специфических инфекций, метаболическая терапия. Все это дает большую нагрузку на органы ЖКТ. В анализируемой медицинской документации мы не нашли указаний на использование внутриматочного введения лекарственных препаратов женщинам Республики СО-Алания. Физические методы лечения бесплодия воспалительного генеза применялись не более, чем в 8,8% случаев для этих пациенток.

Всем 90 пациенткам, включенным в данное исследование, проведено обследование в соответствии с задачами и представленной программой обследования.

Наблюдаемые пациентки с хроническим эндометритом являлись женщинами репродуктивного возраста (средний возраст - $32,4 \pm 1,28$ года), что подчеркивает важность и социальное значение проблемы лечения данной патологии [11,13,23,58,87].

Основной жалобой на момент обращения у всех включенных в исследование женщин было отсутствие беременности в результате регулярной половой жизни без контрацепции. На перименструальные мажущие выделения жаловались 46,6% пациенток основной группы и 33,3%-группы сравнения, на длительные мажущие выделения 20% ГС, 20% ПГ1 и 16,6% ПГ2; болезненные менструации – 40% ГС, 43,3% ПГ1 и 50% ПГ2. Именно хронический воспалительный процесс в эндометрии вызывал нарушение нормальной циклической трансформации ткани с развитием кровотечений и болевого синдрома, что подтверждает исследования других авторов[92,109].

При исследовании причин, способствующих развитию заболевания, следует назвать изменение реактивности организма у подавляющего большинства пациенток, на что указывает отягощенный преморбидный фон, высокая частота гинекологической патологии, спонтанных и искусственных аборт. Так, частота гинекологических заболеваний у пациенток с ХЭ основной группы и группы сравнения демонстрировала высокий показатель инфекций передаваемых половым путем в анамнезе – 86,6% и 76,6%; искусственное прерывание беременности проводилось 71,6% ОГ и 53,3% ГС, после которого соответственно 34,8% и 33,3% из них отмечали осложнения в виде воспалительного процесса органов малого таза. Это согласуется с мнением многих авторов [14,19,90,92,109,131] о том, что патофизиологической основой хронического эндометрита, как правило, служит инфекционный фактор, в результате которого нарушается тканевой гомеостаз, формируются вторичные повреждения эндометрия. Следует отметить низкую информированность пациенток по поводу гормональной контрацепции. Из всех пациенток с целью контрацепции КОК применяли только 11,6% пациенток ОГ и 10% ГС, тогда как ВМК использовали соответственно 65% и 56,6% женщин, которых также можно отнести к группе риска по развитию хронического эндометрита, что согласуется с мнением других исследователей [24,71,81]. По данным литературы, использование ВМС более 5-ти лет приводит к резкому увеличению риска развития ХЭ по сравнению с использованием менее этого срока [109].

В ходе нашей работы была проанализирована структура нарушений репродуктивной функции и варианты проведенных вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом. Первичное бесплодие выявлено у 23,75% пациенток. Вторичное бесплодие выявлено у 76,25% пациенток. Длительность бесплодия варьировала от 2 до 8 лет, в среднем составило: в группе сравнения $4,4 \pm 0,41$ лет, в 1-й подгруппе $3,87 \pm 0,31$ лет, во 2-й подгруппе $3,77 \pm 0,3$ лет. Неудачные попытки

вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе отмечены у 21,1%. Из них ЭКО в 12,2%, ИИСМ в 8,8% случаев.

Все пациенты с вторичным бесплодием в анамнезе имели от 2 до 5 беременностей, из них у 62,2% женщин беременность закончилась родами. Роды путем операции кесарево сечение имели место у 43,3% женщин, острый послеродовый эндометрит развился у 5,2%, что так же могло являться причиной развития хронического эндометрита.

Результаты лабораторно-инструментального обследования подтвердили наличие различных структурно-функциональных изменений эндометрия у обследованных женщин, которые стали причиной его имплантационной несостоятельности.

Микробиологические исследования характеризовались выявлением ассоциаций микроорганизмов, при этом в спектре генитальной инфекции преобладала условно-патогенная и сочетанная флора, что, как подчеркивается другими исследователями [29,68,72,92,109], может снижать эффективность антибактериальной терапии ХЭ.

При изучении системного иммунитета нами было отмечено повышение всех трех классов иммуноглобулинов в 1,5 раза, что указывало на выраженность гуморального ответа при эндометрите, сопровождающегося сверхзащитой слизистых. Как подчеркивается в работах как отечественных, так и зарубежных авторов [3,15,38,90,109,110,117,131,140], иммуноглобулины содержатся не только в сосудистом русле, но и легко проникают в экстравазкулярное пространство, где осуществляют защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей и бактерицидной активности.

Полученные во вторую фазу менструального цикла данные количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров воспаления CD 16, CD 56 и HLA-DR в эндометрии сопоставлялись с показателями системного иммунитета. У 76,6% больных ГС, у 80% больных ПГ1 и у 83,3% ПГ2 в эндометрии была зарегистрирована высокая экспрессия

CD 56 и HLA-DR –положительных клеток, что подтверждает верифицированный в этих случаях ХЭ.

У наблюдаемых нами больных хроническим эндометритом были диагностированы эхографические признаки изменений в эндометрии (В.Н. Демидов, 1993): неоднородная эхоструктура эндометрия – 52,2%; неровный контур эндометрия – 46,6%; неравномерное расширение полости матки – 41,1%; газообразные пузырьки в полости матки 37,7%; неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки – 31,1%; гиперэхогенные включения в проекции базального слоя в виде «ободка» – 17,7%. У каждой пациентки встречалось 2 и более эхографических признака. У 83,3% женщин ГС, у 83,2% женщин 1-й подгруппы и 89,9% 2-й подгруппы при УЗИ средние показатели толщины эндометрия были достоверно ниже, чем у здоровых женщин, что, по мнению большинства исследователей, является плохим прогностическим признаком в отношении наступления беременности [3,15,84,92,109,111]. Выявленные при доплерометрии нарушения кровотока в сосудах матки, отчетливо проявляющиеся на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствовали о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса и диагностировались преимущественно у пациенток с тонким эндометрием. Изменения количественных показателей кровотока в сосудах матки были зарегистрированы в 83,3% наблюдений в ГС; в 86,6% - в 1-й и в 90,0% - во 2-й подгруппах основной группы. Повышение значений углонезависимых индексов (PI, IR, S/D) уже отчетливо проявлялось на уровне радиальных, базальных и спиральных артерий. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследователей [3,14,15,84,92,109,111], которые также отметили, что определение параметров кровотока при доплерометрии маточных артерий имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности терапевтических воздействий и позволяют спрогнозировать вероятность наступления беременности.

Полученные у большинства больных при гистероскопии данные (отечность, гиперемия слизистой) позволили предположить наличие воспалительного процесса в эндометрии, однако необходимым звеном алгоритма обследования с целью верификации диагноза являлся морфологический анализ [3,14,61,64,91,92,106,107,120,121]. Выявление даже единичных плазматических клеток в строме эндометрия, по мнению большинства морфологов [3,32,53,56,64,90,92,107,108,109,132], является обязательным критерием постановки диагноза «хронический эндометрит». С целью уточнения диагноза нами были проведены иммуногистохимические реакции с антителами к маркеру клеток плазматического ряда, поверхностному гликопротеину - CD138, которые в биоптатах эндометрия были выявлены у всех наблюдаемых больных, из них у 65,6% - от 2 до 5 в поле зрения, у 34,4% - от 5 до 10 в поле зрения, что свидетельствовало в первом случае об умеренных, во втором случае – о выраженных проявлениях ХЭ. Впервые в нашей стране для верификации ХЭ данный маркер был использован Шуршалиной А.В.

Полученные данные показали, что воспалительный процесс в эндометрии приводит не только к его морфологическим изменениям, но и отражается на формировании рецепторов к эстрогенам и прогестерону, являющихся одной из важных характеристик реализации репродуктивной функции [3,10,14,30,31,65,92,98,111,117,128,131]. Исследования рецепторного аппарата диагностировало статистически значимое снижение экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам в железах и строме эндометрия у наших пациенток с ХЭ и бесплодием по сравнению с фертильными женщинами. В обследуемых клинических группах наблюдалась низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов как в железах, так и в строме эндометрия. Экспрессия рецепторов прогестерона в железах и строме эндометрия была умеренной. Определение стромального соотношения экспрессии PR/Erα выявило его увеличение: ПГ1 до $3,44 \pm 0,69$; ПГ2 до $3,72 \pm 0,82$; ГС до $3,60 \pm 0,57$ (при нормальных значениях от 2 до 3 ед.).

Таким образом, результаты клинических и специальных методов исследования позволили заключить, что у женщин с хроническим эндометритом, ассоциированным с бесплодием, имеются выраженные морфофункциональные изменения эндометрия, его перфузии, системного и местного иммунитета, нарушение рецепции эндометрия, обеспечивающих процессы имплантации эмбриона. Характер выявленных нарушений у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием определили необходимость проведения реабилитационных мероприятий.

Важно отметить, что неадекватные терапевтические мероприятия сами могут приводить к трансформации клинической картины заболевания в стёртую форму, крайне сложную для верификации и лечения [109].

Нами был предложен новый поэтапный алгоритм прегравидарной подготовки женщин с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, включающий проведение реабилитационных мероприятий с использованием современных инновационных медикаментозных и немедикаментозных технологий.

Проведенный анализ результатов лечения показал положительную динамику изучаемых показателей во всех клинических группах больных, страдающих ХЭ. Болевой синдром купировался у 66,7% пациенток ПГ1 ($p < 0,05$) при проведении комбинированного использования традиционной противовоспалительной терапии и внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих и дефибрирующих средств. В ПГ2 после проведения комплекса реабилитационных мероприятий с использованием электро-магнито-лазерной терапии, болевой синдром купировался полностью. В ГС после окончания традиционной терапии боли внизу живота отсутствовали у 30,0% ($p < 0,05$), жалобы на наличие периодически возникающих болей предъявляли 70,0% больных ($p > 0,05$). Таким образом, выраженный гипоалгезивный эффект был достигнут благодаря комплексному применению как методов лекарственной терапии, так и физиотерапевтических воздействий, причем, стойкий анальгетический эффект прослеживался в основной группе пациенток в течении 3 лет.

Проведенные комплексные мероприятия положительно сказались на состоянии менструальной функции. Наблюдалось сокращение периода перименструальных мажущих кровянистых выделений до $2,2 \pm 0,6$ дня в ГС; $1,2 \pm 0,8$ дня в 1-й и полное их отсутствие во 2-й подгруппах больных с ХЭ.

Таким образом, включение в прегравидарную подготовку внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих и дефиброзирующих препаратов, а также немедикаментозных методов лечения (электроимпульсной магнитолазерной терапии) способствовало статистически значимому регрессу клинической симптоматики и нормализации менструального цикла у подавляющего большинства женщин с хроническим эндометритом, хотя по данным Шуршалиной А.В. «приемлемость использования с лечебной целью многократных внутриматочных манипуляций вызывает сомнения, особенно при наличии вагинита или цервицита, когда контаминация полости матки влагалищной флорой будет неизбежна». Учитывая крайне высокий резорбтивный потенциал эндометрия, дозирование антимикробных препаратов для внутриматочного введения представляется сложной задачей, требующей проведения дополнительных фармакологических исследований. Во всех случаях проведения подобных манипуляций сохраняется риск реинфекции, контаминации полости матки влагалищной флорой, распространения инфекции в миометрий». Учитывая это, во избежании контаминации полости матки влагалищной флорой введение препаратов в полость матки начинали с 3-го дня системной терапии и санации внутривагинальными препаратами (согласно патенту). Использовалось минимальное количество препаратов.

Общепризнано, что одним из признаков пролонгации воспаления и замедления репаративных процессов является дисбаланс в иммунной системе, а критерием эффективности лечения – восстановление иммунитета. Одинаково достоверной ($p < 0,01$) у пациентов ПГ1 и ПГ2 была положительная динамика показателей иммунограммы. Отмечено восстановление до нормальных значений всех изучаемых показателей

сывороточных Ig, снижение в крови титра ЦИК ($p < 0,05$), активация клеточного звена иммунитета ($p < 0,01$) и восстановление соотношения Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной активностью, что обусловило повышение иммунорегуляторного индекса. При применении только традиционной медикаментозной терапии были получены достоверные сдвиги лишь отдельных показателей клеточного иммунитета.

Динамика ЭХО-графических показателей в процессе проведения лечебных мероприятий показала снижение степени выраженности и частоты выявления патологических изменений в эндометрии, характерных для ХЭ. Несоответствие структуры эндометрия фазе исследования и расширение полости матки после лечения отсутствовало у пациенток всех клинических групп. У пациенток 1-й и 2-й подгрупп достоверно реже определялась неоднородность структуры эндометрия: 7% против 63% в исходном состоянии ($p < 0,05$) и 27,0% против 57% в исходном состоянии ($p < 0,05$). У женщин группы сравнения после проведения традиционной медикаментозной терапии положительные изменения в структуре эндометрия определялись значительно реже (35% против 53%, $p > 0,05$).

Проведенные реабилитационные мероприятия способствовали увеличению толщины эндометрия. В 1-й подгруппе после курса внутриматочных инстилляций толщина срединного М-эхо достоверно увеличилась и превысила 8 мм у 66,7% пациенток, во 2-й подгруппе после комплексной прегравидарной подготовки с использованием физических методов лечения – у 86,6%, а в ГС после проведения только медикаментозной терапии – всего у 30% женщин.

При проведении ЦДК отмечена существенная позитивная динамика в 1-й и 2-й подгруппах основной группы наблюдаемых больных, свидетельствующая об улучшении васкуляризации эндометрия. При этом использование современных немедикаментозных технологий (КАП «Андрогин») существенно улучшило визуализацию сосудов матки, приблизив ее к результатам у фертильных женщин, тогда как в ГС после

традиционной терапии визуализация базальных и спиральных артерий незначительно улучшилась и не достигла показателей фертильных женщин.

Проведенный сравнительный анализ полученных количественных данных продемонстрировал снижение показателей сосудистого сопротивления (PI, IR) в 1-й и 2-й подгруппах ($p < 0,01$) на всех уровнях сосудистого дерева матки, особенно динамика была выражена на уровне мелких артерий (базальных и спиральных). Изменения углонезависимых индексов в этих группах были достоверными по сравнению с исходными значениями. Таким образом, положительные изменения перфузии матки, особенно, в мелких артериях (снижение периферического сосудистого сопротивления, улучшение венозного оттока, нормализация индексов КСК, улучшение визуализации базальных и спиральных артерий матки, увеличение симметричности васкуляризации миометрия) выявлены в результате комплексных реабилитационных мероприятий с использованием инновационных технологий (у 83,3% 1-й и у 96,6% пациенток 2-й подгрупп). В ГС (после курса традиционной терапии) положительная динамика количественных показателей (снижение периферического сосудистого сопротивления) кровотока была зарегистрирована в основном на уровне аркуатных артерий.

После завершения реабилитационных мероприятий достоверно увеличилась по данным гистологического анализа частота встречаемости нормального эндометрия: у 86,6% пациенток 1-й и 96,6% 2-й подгрупп. В результате лечения у пациенток этих групп исчезли признаки эндометрита. При исследовании биоптатов поверхностный эпителий восстановился и представлял собой единый слой плотно расположенных эпителиоцитов с равномерной щеточной каймой. У женщин группы сравнения после традиционной медикаментозной терапии нормальная картина эндометрия зарегистрирована в 30% случаев, и частота патологических находок после лечения продолжала оставаться высокой.

В лучшую сторону изменилась и рецептивность эндометрия. Так во 2-й подгруппе ни у одной из пациенток не отмечалось желез с отсутствием экспрессии к эстрогенам или к прогестерону. Во 1-й подгруппе лишь у 10,0% женщин сохранялась в эпителии низкая экспрессия к эстрогенам, и у такого же количества к прогестерону, т.е. число больных с наиболее выраженными отклонениями изучаемых показателей сократилось в 3-4 раза ($p < 0,05$). Умеренная экспрессия к эстрогенам в клетках эпителия в первой подгруппе была найдена у 26,6% женщин, к прогестерону - у 13,3%. После комплексного лечения с использованием местного лечения и электроимпульсной магнитолазерной терапии (КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин») выраженная экспрессия к эстрогенам и прогестерону клетках эпителия после лечения отмечалась у всех пациенток. В целом, преобладающей категорией пациенток, после проведения комплексной реабилитации, стали женщины с умеренной и выраженной экспрессией к рецепторам эстрогенов и выраженной - к прогестерону. В ГС показатели имели несколько иную динамику. В частности, у 53,3% больных в клетках эпителия сохранялась низкая экспрессия к эстрогенам и у 70% к прогестерону. Динамика изучаемых показателей при исследовании рецепции к гормонам яичников в строме эндометрия в 1-й и 2-й подгруппах ОГ показала, что количество пациенток с умеренной или выраженной рецепцией в строме к стероидным гормонам увеличилось после проведения прегравидарной подготовки до 100% ($p < 0,05$). В группе, получавшей традиционное лечение, несколько уменьшилось количество случаев с низкой и нулевой экспрессией эстрогенов в строме. Что же касается экспрессии рецепторов к прогестерону, то у этой категории больных изменения были еще менее существенными - низкая экспрессия в строме эндометрия сохранялась у 30,0% пациенток. Таким образом, нами установлена способность внутриматочного введения лекарственных препаратов антибактериального, иммуномодулирующего и дефиброзирующего действия, и еще, в большей степени, комплексного их применения с электро-магнито-лазерной терапией, восстанавливать не

только макро- и микроскопические, т.е. структурные, но и важнейшие функциональные параметры эндометрия - экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что является необходимым условием его адекватных пролиферативных и секреторных преобразований в коррекции нарушений фертильной функции.

Учитывая полученные результаты эхографического, доплерографического, морфологического и иммуногистохимического исследований можно с уверенностью сделать вывод, что назначение традиционной противовоспалительной терапии является необходимым в лечении хронического эндометрита, но не окончательным этапом.

Результаты исследований, полученные у пациенток первой подгруппы говорят о том, что внутриматочное введение препаратов, непосредственно действующих на поврежденный эндометрий одновременно с традиционным назначением препаратов, более рациональный способ для устранения патологических изменений в эндометрии. Наиболее эффективным вариантом лечения является комплексная терапия с использованием современных физиотерапевтических технологий. По данным, полученным по окончании лечения следует, что у пациенток 2-й подгруппы более, чем в 80% случаев наблюдается восстановление структуры и функции эндометрия после перенесенного хронического эндометрита.

В исследовании Манухина И.Б. и соавт. [49] лечение пациенток с ХЭ включало антибактериальную, противовирусную терапию, гормональное лечение (КОК), антиоксидантные препараты, иммуномодуляторы, физиолечение. Важно отметить, что местное введение препаратов не назначалось. После проведения комплексной прегравидарной подготовки спонтанная беременность наступила у 26 (86,7%) пациенток, что говорит о возможной сопутствующей патологии, которую устранили в результате проведенного лечения.

Динамика показателей всех специальных методов исследования, а так же восстановление репродуктивной функции у позволила определить более

высокую терапевтическую эффективность проведенных реабилитационных мероприятий у пациенток с использованием комплексного лечения (традиционная терапия + внутриматочные инстилляции + электроимпульсная магнитолазерная терапия): ПГ2 – «значительное улучшение» - 86,6%, «улучшение» - 13,3%, «отсутствие эффекта» - 0%. В ПГ1 (традиционная терапия + внутриматочные инстилляции) - «значительное улучшение» - 46,6%, «улучшение» - 53,3%, «отсутствие эффекта» - 0%; В группе сравнения (традиционная терапия): «значительное улучшение» - 6,6%, «улучшение» - 16,6%, «отсутствие эффекта» - 76,6%.

Основным показателем эффективности проведенных реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной функции

Из 30 пациенток группы сравнения беременность наступила у 2 (6,7%). Из них у 1 женщины беременность самопроизвольно прервалась в 1 триместре; у 1 – завершилась своевременными родами. Таким образом, благоприятный исход беременности у женщин ГС составил 3,3%.

В 1-й подгруппе основной группы беременность наступила у 10 женщин (33,3%), из них у 1-й имела место внематочная беременность. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ1 составил 30%.

Во 2-й подгруппе основной группы беременность наступила у 12(40%) женщин, у 11 окончилась своевременными родами живым плодом (36,6%), у 1-й преждевременные роды живым плодом. Благоприятный исход беременности у женщин ПГ2 составил 40%.

Таким образом, применение комплексных реабилитационных мероприятий с использованием внутриматочного введения антибактериальных, иммуномодулирующих и дефибрирующих средств в сочетании с физиотерапевтическими методами, потенцирующими и пролонгирующими их действие, оказывает более значимое позитивное влияние на восстановление морфофункционального состояния эндометрия, его рецептивности и фертильности женщин с бесплодием по сравнению с

традиционной медикаментозной терапией, что подтверждено и нашим исследованием.

Очевидно, что перспективным направлением дальнейших научных исследований является разработка тактики прегравидарной подготовки женщин с ХЭ к программам ВРТ в случае отсутствия беременности естественным путем.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Северная Осетия - Алания за последние годы отмечено увеличение числа пациенток с хроническим эндометритом, следствием чего явился рост удельного веса бесплодия воспалительного генеза (с 13% до 28,2%). При морфологическом исследовании в дни «имплантационного окна» выявлены выраженные морфофункциональные изменения: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, наличие плазматических клеток (у 70%), лейкоцитов и гистиоцитов, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, подтвердившие наличие воспалительного процесса.

2. Результаты клинических и специальных методов исследования показали, что у женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, имеет место истощение резервных возможностей системного (78,8%) и местного (90%) иммунитета, что подтверждено достоверным увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и количества циркулирующих иммунных комплексов более, чем в 2 раза.

3. Полученные данные количественной оценки экспрессии иммуногистохимических маркеров воспаления CD 16, CD 56 и HLA-DR в эндометрии показали у 71,1% больных с ХЭ высокую экспрессию CD 56 и HLA-DR – позитивных клеток, что подтверждает верифицированный в этих случаях ХЭ.

4. Выявлена высокая инфицированность эндометрия у 93,4% пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ. Идентификация возбудителей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволила диагностировать: *Gardnerella vaginalis* – 23,3%, *Ureaplasma urealitikum* – в 17,7% случаев, *Mycoplasma genitalium* – 13,3%, *Mycoplasma hominis* – 13,3%, *Chlamydia trachomatis* – 7,7%, *Escherichia coli* – 18,8%, *Staphylococcus saprofitikus* – 15,5%, *Streptococcus* – 10%.

5. Использование в реабилитации больных с хроническим эндометритом и бесплодием внутриматочного введения противовоспалительных, иммунокорректирующих, дефиброзирующих средств способствовало ликвидации клинических проявлений заболевания у 50%, улучшению рецептивности эндометрия у 81,1%, восстановлению структурно-функциональных изменений в эндометрии у 73,3% интенсификации маточного кровотока у 53%, что привело к восстановлению фертильности у 30% пациенток.

6. Проведенные лечебные мероприятия способствовали увеличению толщины эндометрия в группах больных с бесплодием. Так в 1-й подгруппе с использованием системной и локальной терапии толщина срединного М-эходостоверно увеличилась у 43,4% пациенток и превысила 8 мм; во 2-й подгруппе с дополнительным использованием физиотерапевтического лечения число женщин с толщиной эндометрия 8-14мм составило 86,%, в отличие от группы сравнения, где нормальная толщина эндометрия диагностирована только в 30% случаев.

7. Разработанный алгоритм прегравидарной подготовки женщин Республики Северная Осетия – Алания, с хроническим эндометритом и бесплодием, основанный на комплексном проведении реабилитационных мероприятий с использованием как инновационных медикаментозных, так и физиотерапевтических (электроимпульсной-магнито-лазерной терапии) технологий, позволил улучшить имплантационную способность эндометрия и добиться восстановления репродуктивной функции в 40% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать пациенткам с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, в обязательном порядке проводить прегравидарную подготовку по разработанному алгоритму (приложение 1).

2. Применение традиционной антибактериальной терапии должно осуществляться в соответствии от вида возбудителя и его чувствительности.

3. Применение внутриматочного введения противовоспалительных, иммуномодулирующих и дефиброзирующих препаратов у больных с хроническим эндометритом позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на организм больной, избежать рецидивов воспалительного процесса в матке и повторных курсов антибактериальной терапии. В качестве устройства для введения комплекса препаратов в полость матки использовать катетер-баллон Фолея, с помощью которого больной ежедневно вводить 5 мл мирамистина, через 5 минут цефтриаксон, а затем через 5 минут по четным дням вводить 5 мл дерината, а по нечетным дням 3 тыс.ед. лонгидазы, сразу после процедуры во влагалище поставить тампон с мирамистином на 2 часа, на ночь во влагалище ввести одну таблетку «тержинан». В качестве гормональной поддержки второй фазы цикла с 12-го дня назначить дюфастон по 1 таблетке через каждые 12 часов. Всего пациентке проделать 6 процедур. Лонгидазу 3 тыс. единиц (1 флакон) и деринат 5 мл (1 ампула) продолжить вводить внутримышечно медленно через день – всего по 5 дней вместе с внутриматочными инстилляциями.

4. Для повышения эффективности лечения больных бесплодием и нарушением имплантационной способности эндометрия целесообразно использовать электро-лазерно-магнитную терапию с помощью аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андро-гин».

Процедуры рекомендуется проводить в положении больной лежа на спине с разведенными согнутыми ногами. Полостной электрод вводится в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, пластинчатый

электрод 6x9 см располагается в надлобковой области (горизонтально). Рекомендуется воздействие пачками (возбуждение – 6 с, пауза – 2 с) асимметричных биополярных импульсов с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, режим 3; частота 10 Гц; девиация 20%. Лазерно-магнитная терапия от трансвагинального датчика проводится синфазно с электростимуляцией, от кожного датчика – непрерывно, при этом излучатель располагается над лоном. Кожный нейростимулятор устанавливается на поясничные сегменты спинного мозга, интенсивность воздействия подбирается индивидуально (до ощущения легкого покалывания или легкой вибрации). Цветоритмотерапия осуществляется через специальные очки путем подбора цветов с учетом клинической картины заболевания, психофизиологических расстройств и с длительностью светового сигнала 8 с. Общая продолжительность процедуры 20 мин, 1 раз в сутки, ежедневно, 10 процедур.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЗОМТ –	воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК –	внутриматочный контрацептив
ВРТ –	вспомогательные репродуктивные технологии
ГС -	группа сравнения
ИИСМ –	искусственная инсеминация спермой мужа
КАП –	аппаратно-программный комплекс
КСК –	кривые скоростей кровотока
НЛФ –	нарушение лютеиновой фазы
ОГ -	основная группа
ПГ1 -	подгруппа 1
ПГ2 -	подгруппа 2
УПМ -	условно-патогенная микрофлора
ХЭ –	хронический эндометрит
ЦДК –	цветовое доплеровское картирование
ЦИК –	циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ –	цитомегаловирусная инфекция
ЭГСГ –	эхогистеросальпингография
ЭКО –	экстракорпоральное оплодотворение
Ed –	конечная диастолическая скорость
ER –	эстрогеновые рецепторы
PR –	рецепторы к прогестерону
PI –	пульсационный индекс
Ps –	максимальная систолическая скорость
RI –	индекс резистентности
S/D –	систола-диастолическое соотношение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айени Даниель Олусола. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь: Автореф. Дисс... канд.мед.наук. М., 2012. 116 с.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 1200 С.
3. Алборов Д.К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Алборов Давид Казбекович. – П., 2018. - 141 с.
4. Афанасьева А.Н. Восстановление микрофлоры после антибиотикотерапии – залог сохранения биоразнообразия человеческого микробиома в частности и здоровья в целом // StatusPraesens. – 2017. - №5. – С.73-80.
5. Белоусов Д.М. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01/ Белоусов Дмитрий Михайлович. – М., 2007. – 24с.
6. Бессмертная В.С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием //Архив патологии. – 2008. - №4. С. 31-34.
7. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Бабиченко И.И., Серебренникова К.Г., Мусаева М.Г. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии // Вестник РУДН. Серия: Медицина. - 2007. — №2 — С.48-52.
8. Боровкова Е.И., Мартынова И.В. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса // Исследования и практика в медицине. 2014. Т.1 №1. С. 52-56.

9. Бойчук Н.В., Особенности предгравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: Автореферат дисс.канд.мед.наук. Иркутск – 2008 г.

10. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. «Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (Обзор литературы)», Проблемы Репродукции, т. 19, №4, стр.51-59, 2013.

11. Брюхина Е.В. Нарушения менструального цикла у молодых женщин. особенности консультирования и ведения пациенток // StatusPraesens. 2017. - №4. – С. 52-56.

12. Бурменская О.В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. ... д-ра. биолог. наук: 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. - М, 2014. - 249 с.

13. Вдовиченко Ю.П., Баскаков П.Н., Масленников К.Н. / Здоровье женщины №5(41), с.16-17, 2009.

14. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и "тонким" эндометрием: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Волкова Екатерина Юрьевна. – М., 2014. - 144 с.

15. Волкова Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю.Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. - 2012. - № 2. - С. 57-62.

16. Гаджиева Ф. Р. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Ф. Р. Гаджиева // Проблемы репродукции.-2010.-Т.16, №5. - С. 85-87.

17. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Ктенко Н.В., Тарасова Т.Ю. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - №2. – С. 80-83.

18. Герасимова О.П. Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2014. 144 с.
19. Гомболевская Н.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита: обзор литературы / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. - 2012. - Т. 18, № 1. - С. 42-46.
20. Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. Гинекология. 2012; 12(6):36-41.
21. Давыдова Н.И. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением фертильности / Н.И. Давыдова, Е.А. Михнина, Е.К. Комаров // Russian Journal of Immunology. - 2007. - Vol 9. - suppl. 4. - P. 77-78.
22. Демидов В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В.Н. Демидов, Б.С. Демидов, Л.А. Марченко // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. - № 4. С. 21-17.
23. Джамалудинова А.Ф., Гонян М.М. Репродуктивное здоровье населения России // Молодой ученый. – 2017. - №14.2. – С. 10-13.
24. Дикке Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. - №1. - С. 34-38.
25. Доброхотова Ю. Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, Р. И. Озерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 144 с.
26. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2012. - №4. - С. 30-32.

27. Дюжева Е.В. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е.В. Дюжева, Л.Н.Кузьмичев, Е.А. Коган // Вестн. РУДН. – 2009. - № 6. – С. 98–104.
28. Железнов Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите / Б.И. Железнов // Акушерство и гинекология. – 1977. - Т. 4 С. 3-7.
29. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - №5. – С.21-27.
30. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели, И.Д. Федорова, Е.А. Лесик, Ю.Н. Шарфи, Ю.С. Крылова, Е.М. Шильникова // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 9. - С. 44-50.
31. Келлет Е.П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции / Е.П. Келлет, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева // Проблемы репродукции 2010 - №2. - С. 16-20.
32. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин, Л.Г. Гогсадзе, И.Г. Гогсадзе, Ю.Н. Пономарева // Лечащий врач. – 2014. - № 6. - С. 76-79.
33. Коган Е.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности при хроническом эндометрите / Е.А. Коган // Архив патологии. 2012. - № 3. - С. 15-17.
34. Коваленко В.Л. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом/ В.Л. Коваленко [и др.] [Текст] // Архив патологии.-2008.-Т.70, №2.-С.6-8.
35. Комарова В. С. Течение воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне длительного применения внутриматочных

контрацептивов (на примере случая из практики) / В. С. Комарова, С. В. Хлыбова, Е. Г. Зайцева // Вятский медицинский вестник.-2010.-№3. - С. 9-14.

36. Кондриков Н. И. Патология матки. Иллюстрированное руководство / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. - 334 с.

37. Кисина В.И./Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология» №1,с.28-32,2011,Москва.

38. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. 2013. №3. С.18-29.

39. Краснополяский В.И., Логутова Л.С., и соавт /Преграavidарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом/ Учебное пособие. Москва 2014 г., стр 30.

40. Краснополяская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 376.

41. Кулаков В.И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: compendium / ред. В. И. Кулаков. - М. : Литтерра, 2007. - 720 с.

42. Кулаков, В.И. Бесплодный брак / В.И. Кулаков // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 616.

43. Лебедев, В.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В.А. Лебедев, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // Трудный пациент. – 2012. - № 3. – С. – 6-12.

44. Левиашвили, М.М., Демура, Т.А., Мишиева, Н.Г., Файзуллина, Н.М., Назаренко, Т.А., Коган Е.А. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 4. - С. 65-69.

45. Лечение хронического эндометрита в преграavidарной подготовке женщин с невынашиванием беременности / Пособие для врачей. – 2006. – С.5.

46. Мальцева Л.И. Возможности интерферонов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / Л.И. Мальцева [и др.] // *Акушерство и гинекология.*-2010.-№1. - С. 62-64.
47. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2012. - №3. С. 23 – 27.
48. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Шарипова Р.И., Багаева М.И., Петрянина Е.В., Стовбун С.В. Хронический эндометрит в практике акушера гинеколога // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2015. - №5. – С. 102-105.
49. Манухин, И.Б., Акуленко, Л.В., Мачарашвили, Т.К., Ибрагимова Э.О. // *Перспективы использования комплексной оценки клинико-морфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом* // *Лечащий врач.* – 2015. - № 5. - С. 72-76.
50. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности // *StatusPraesens.*2015. №23. С.74-80.
51. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра / Пер. с англ. - Женева, 1995. - Т. 1, ч. 2. - С.29.
52. Милованов А.П., Фокина Т.В., Расстригина И.М. Воспалительный фактор в патогенезе неразвивающейся беременности // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.*2013.Т.24.№25 (168). С.97-99.
53. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореферат диссертации доктора медицинских наук / Е.А. Михнина. – Санкт-Петербург. – 2009.

54. Михеева Е.М., Пенкина Н.И. Течение и исход беременности у женщин с бесплодием в анамнезе // Лечение и профилактика. – 2015. - № 2(14). – С. 15-19.
55. Назаренко Т. А. Возможности применения ферментного препарата Лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия/Т.А.Назаренко.Л.В.Дубницкая / Т. А. Назаренко // Гинекология.- 2007.-Т.9.-С.27-30.
56. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей.// Сметник В.П., Тумилович Л.Г. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - 592 с.
57. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Демидов Б.С., Самоходская Л.М. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (3): 43-48.
58. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Алгоритмы диагностики и ведение пар с бесплодием // Лечение и профилактика. – 2015. - №2 (14) – С. 34-37.
59. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции // Вестник новых медицинских технологий – 2013-№1.
60. Пауков, В.С. Морфологические особенности хронического эндометрита / В.С. Пауков, Е.М. Демидова, А.В. Кузнецова [и соавт.] // Архив патол. – 2001. – Т. 63, № 5. – С. 8–13.
61. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01./ Петров Юрий Алексеевич. – М., 2012. – 289 с.
62. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом – учебное пособие. Москва 2014г.

63. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины»: Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. 24 с.
64. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности. Автореф. дис. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2011.
65. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия. // Акушерство и гинекология. - 2000. - № 3. - С. 5-8.
66. Прилепская В. Н. Внутриматочная контрацепция / В. Н. Прилепская, А. В. Тагиева, Е. А. Межевитинова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с.
67. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Контраверсии споткнувшейся беременности // StatusPraesens. - 2013. 16 с.
68. Радзинский В.Е. Супербактерии: обновлен список бактерий, проявляющих антибиотикорезистентность. Новости ВОЗ // StatusPraesens. 2017. - №2. – С. 15-19.
69. Радзинский В.Е. Излечение хронического кандидозного вульвовагинита // StatusPraesens. - 2017. - №9. – С. 110-116.
70. Радзинский В.Е., Ипастова Д.И. Иммуномодуляторы в гинекологии: пустая трата денег или эффективная помощь? // StatusPraesens. - 2017. - №11. – С. 112-118.
71. Раевская О.А. Гормонофобия: причины и пути преодоления // StatusPraesens. 2017. - №4. – С. 80-87.
72. Рафальский В. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В. Рафальский, Е. Довгань // Врач.-2011.-№8. - С. 35-40.

73. Рафальский В.В. Рациональный выбор антибактериальной терапии при урогенитальных инфекциях: взгляд фармаколога // StatusPraesens. 2017. - №2. – С. 84-94.
74. Рудакова, Е. Б. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Лечащий врач. - 2015. - №1.
75. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К. Хронический эндометрит: Пути решения проблемы (обзор литературы) // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LIV-LV междунар. науч.-практ. конф. № 4-5(49). – Новосибирск: СибАК, 2016. – С. 14-23.
76. Савельева, Г.М. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
77. Сеидова, Л. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала / Л.А. Сеидова, С.Г. Перминова, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 5. - С. 74-79.
78. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология М.: МЕДпресс-информ, 2015. С. 70-97.
79. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычными невынашиванием: Метод.пособия и клин. протоколы. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.
80. Силантьева, Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Силантьева Елена Суликовна. –М., 2008. – 261с.
81. Симоновская Х.Ю., Радзинская Е.В. ВЗОМТ: новая фактология. Эстроген-гестагенные контрацептивы в профилактике и схемах комбинированного лечения ВЗОМТ //StatusPraesens.2015. №4 (15). С.42-46.

82. Скворцова М.Ю., Подзолкова Н.М. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности // Гинекология №1, том 12, 2010, с.46-49.
83. Сковородникова Н.Г. Клинические аспекты хронического эндометрита / Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им.Н.И. Пирогова / Под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. Томск, 2011. С.430.
84. Смит Н.Ч., Смит Э.П. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / пер. с англ.; под ред. А.И. Гуса. М: Практическая медицина, 2010. 304 С.
85. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита / Н.А. Гомболевская, В.В. Муравьева, Л.А. Марченко, А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 8-1. С. 40-45.
86. Соловьева А.В. Нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста // Status Praesens. – 2017. - №4. – С.61-66.
87. Сосновская, Т.С. Бесплодие как социально-демографическая проблема России // «Научное сообщество студентов: Междисциплинарные исследования»: мат-лы конф. – г.Новосибирск, 2017.
88. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2009. - 23 с.
89. Стругацкий, В.М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура) / В.М. Стругацкий, Т.Б. Маланова, К.Н. Арсланян. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 208 с.
90. Сухих Г.Т., Шурналина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. - 64 с.
91. Таболова, В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных

технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. Р. 17-22.

92. Таболова, В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. – 160 с.

93. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тионовская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациентов с бесплодием Сибирский медицинский журнал №4-2/том 25 2010, стр. 110-112.

94. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии). Автореф. дис... доктора мед. наук. М., 2008.

95. Ткаченко Л.В., Воронина А.А., Жукова С.И., Новакова Н.И. Применение препарата «Инстиллагель» при хроническом эндометрите (лечебные аспекты) // ИНВАР – 2000.

96. Хамошина М.Б., Дикке Г.Б., Бриль Ю.А., Лебедева М.Г. Репродуктивное здоровье молодых женщин: проблемы, перспективы и пути решения // StatusPraesens. – 2017. - №7 – С. 100-110.

97. Хашукоева А.З., Водяник Н.Д., Хлынова С.А., Цомаева Е.А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология Коллоквиум. -2012. - №3.

98. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь?/ Е.Л.Казачков//Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. - №5. – С. 20-23.

99. Хрянин А.А. ВЗОМТ: стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии острых и обострившихся процессов // StatusPraesens. – 2016. - № 11. – С. 72-81.

100. Хусраева А.Б. / «Репродуктивное здоровье девочек и подростков» №3, с.31-36, 2014/Особенности микробного пейзажа влагалища у девочек со

слипчивым процессом в наружных половых органа/ «Российский вестник акушера-гинеколога» №2, с.82-86,2014, Москва.

101. Цаллагова Л. В. Роль факторов окружающей среды в возникновении инфекционных заболеваний у беременных и новорожденных / Л. В. Цаллагова, Л. В. Майсурадзе. - Владикавказ: 2012. - 117 с.

102. Цаллагова, Л. В. Немедикаментозные технологии восстановления репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова, Л. М. Мирзаева, И. В. Кабулова. - Владикавказ: 2009. - 147 с.

103. Цаллагова, Л. В. Экологические риски нарушений репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова [и др.]. - Владикавказ: 2009. – С.135.

104. Царькова М.А., Семенцова Н.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. - №5. – С. 50-53.

105. Чандра-Д., Мелло-Р. Общая магнитотерапия как способ патогенетически обоснованного лечения женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - №3. – С. 10-13.

106. Чертовских, М.Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / Чертовских М.Н. // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. - № 2. - С. 59-64.

107. Шешукова Н. А. Морфологические особенности эндометрия при гиперпластических процессах в сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Гинекология.-2011. - Т. 13, № 5. - С. 36-39.

108. Шешукова Н. А. Особенности плазмоцитарной инфильтрации стромы эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Гинекология.-2011. - Т. 13, № 6. - С. 25-27.

109. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед.наук 14.00.01/ Шуршалина Анна Владимировна. – М., 2007. - 39 с.
110. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему // *Consilium medicum (женское здоровье)*. - 2011. - Т.13 №6. - С. 36-39.
111. Шуршалина, А. В. Морфо - функциональные перестройки эндометрия в "окно имплантации" / А.В. Шуршалина, Т.А. Демура // *Акушерство и гинекология*. – 2011. - № 7. - С. 9-13.
112. Эллиниди, В.Н. Практическая иммуногистохимия (методические рекомендации) / В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникеева, Н.А. Максимова. – СанктПетербург, 2002. - С. 1–36.
113. Эллиниди, В.Н. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / В.Н. Эллиниди, Н.И. Давыдова, Н.М. Калинина [и соавт.] / *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2003. - № 3. – С 64-68.
114. Ярмолинская М.И. Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы и тромбозы: взгляд реалиста // *StatusPraesens*. 2017. - №4. – С. 69-78.
115. Abrao M.S., Muzii L., Marana R. Anatomical causes of female infertility and their managment // *Int. J.Gynaecol. Obstet*. 2013. Vol.123 (2). P.S18-24. [PMID: 24119894].
116. Adegboyega, P.A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis/ P.A. Adegboyega, Y. Pei Y, J. McLarty // *Human pathology*. - 2010. - Vol. 41, №1. - P. 33-37.
117. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino, M. Ragusa, M. Farina, M. A. Palumbo, A. Cianci // *American journal of reproductive immunology*. - 2013. - Vol. 69. - №5. - P. 509-517.

118. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? / D. Galliano, J. Bellver, C. Diaz-Garcia, C. Simon, A. Pellicer // Human reproduction update. - 2015. - Vol. 21. - №1. - P. 13-38.

119. Balen A.H. Infertility in practice. Fourth edicion. Boca Raton Taylor & Francis, 2014. P. 448.

120. Bougie O., Lortie K., Shenassa H. et al. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting // J.Minim.Invasive. Gynecol. 2015 Vol. 22 (3). P. 446-450. [PMID:25497164].

121. Bougie O., Lortie K., Shenassa H. et al. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting // J.Minim.Invasive. Gynecol. 2015 Vol. 22 (3). P. 446-450. [PMID:25497164].

122. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12):1-114

123. Cicinelli E., Malleo M., Tinelli R. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reproductive Sciences. - 2014. - Vol. 21 (5). - P.640-647. [PVID: 3984485].

124. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto, M. Marinaccio, U. Indraccolo, D. De Ziegler, L. Resta // Reproductive sciences. - 2014. - Vol. 21. - №5. - P. 640-647.

125. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen, M. M. Sanders, C. A. Benadiva // Fertility and sterility. - 2010. - Vol. 93. - №2. - P. 437-441.

126. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic

endometritis. / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. - Vol. 69, №5. – P. 509-517.

127. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertil/Steril. 2013. Vol. 99(1)/ P.63. [PMID:23095139].

128. Fatemi, H. M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // Reproductive biomedicine. - 2013. - Vol. 27. - №5. - P. 530-538.

129. Galliano, D. MicroRNA and implantation / D. Galliano, A. Pellicer // Fertility and sterility. - 2014. - Vol. 101. - №6. - P. 1531-1544.

130. Gleicher N., Vidali A., Barad D.H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // Fertil. Steril. 2011. – T. 95. - № 2123. - P. 13-17.

131. Gomez-Lopez N., Olson D.M., Robertson S.A. Interleukin-6 controls uterine Th9 cells and CD8+ T regulatory cells to accelerate parturition in mice // Immunol. Biol. 2015. [Epub ahead of print]. [PMID:26073576].

132. Greenwood, S. M. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / S. M. Greenwood, J. J. Moran // Obstetrics and gynecology. - 1981. - Vol. 58. - №2. - P. 176-184.

133. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabba, M. Fanelli, E. Cicinelli // Fertility and sterility. - 2014. - Vol. 101. - №1. - P. 242-247.

134. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // Fertil. Steril. – 2011. - Vol. 95, №3. - P. 1156-1158.

135. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // American journal of reproductive immunology. - 2011. - Vol. 66. - №5. - P. 410-415.

136. Kitaya K. et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complication Am. J. Reprod. Immunol. 2016. Vol. 75. №1. C. 13-22. (PMID: 26478517).

137. Kushnir V.A, Frattarelli JL. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *J. Assist Reprod Genet* 2009; 26 (2-3):93-97.

138. Kushnir V.A. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. [Epub ahead of print][PMID: 26952510].

139. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with “thin” endometrium – an ongoing challenge // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – T.30. - №6. – P. 409-414.

140. Palm N.W., Zoete M.R. de, Flavell R.A. Immune-microbiota interactions in health and disease // *Clin. Immunol.* 2015. Vol. 159. №2. P. 122-127. (PMID: 26141651).

141. Palm N.W., Zoete M.R. de, Flavell R.A. Immune-microbiota interactions in health and disease // *Clin. Immunol.* 2015. Vol. 159. №2. P. 122-127. (PMID: 26141651).

142. Potdar N., Gelbaya T., Nardo L.G. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and metaanalysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2012. Vol. 6. P. 561-571. [PMID: 23063812].

143. Psychoyos, A. Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation / A. Psychoyos, P. Mandon // *Journal of reproduction and fertility.* - 1971. - Vol. 26. - №1. - P. 137-138.

144. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Human reproduction.*- 2015. - Vol. 30. - №2. - P. 323-330.

145. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues // *Microbes Infect.* 2015. Vol. 17. №3. P. 173–183. [PMID: 25637951].

146. Robbins G.R., Wen H., Ting J.P.-Y. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases // *Mol. Cell.* 2014. Vol. 54. №2. P. 297-308.

147. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011.

148. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // *Maturitas*. 2009. Vol.65(1). P.S3-S11. [PMID:19969432].

149. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang, X. Song, Y. Yang, J. Qiao // *Archives of gynecology and obstetrics*. - 2014. - Vol. 289. - №6. - P. 1363-1369.

150. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain, D. M. Sie-Go, R. J. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, F. J. Broekmans // *Fertility and sterility*. - 2011. - Vol. 96. - №6. - P. 1451-1456.

151. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, M. Sie-Go., C. Bourgain, M. J. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // *Human reproduction*. - 2012. - Vol. 27. - №1. - P. 153-158.

152. The role of hysteroscopy in the diagnostic work-up of infertile asymptomatic patients / U. Indraccolo, P. Greco, G. Scutiero, S. Marrocchella, F. Sorrentino, L. Masticci, M. Matteo // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. - 2014. - Vol. 41. - №2. - P. 124-127.

153. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity/ S. L. Young // *Reproductive biomedicine*. - 2013. - Vol. 27. - №5. - P. 497-505.