

На правах рукописи

МЕХДИЕВА Юлия Джамаладдиновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН,
СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2017

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор **Кулавский Василий Агеевич**

Официальные оппоненты:

Илизарова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2.

Казачкова Элла Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://www.bashgmu.ru/science_and_innovation/dissertatsionnyy-sovet/dissertatsii) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Бесплодие – одна из важных медицинских, социальных, экономических и общегосударственных проблем. Частота встречаемости бесплодных пар в России составляет от 8 до 17,8%, а в некоторых регионах она достигает критического уровня 15% (Аламазян Э.К., 2012; Савельева Г.М. и др., 2014; Ермоленко К.С., Радзинский В.Е. и др., 2016), что представляет собой не только проблему здравоохранения, но и государства и общества в целом (Сухих Г.Т., 2012; Селихова М.С. и др., 2012; Шалина Р.И. и др., 2015; Питько В.А., Ткачев А.И. и др., 2015; Шестакова О.В. и др., 2015).

Степень разработанности темы исследования. Среди причин бесплодия супружеских пар до 45% случаев принадлежат женскому фактору, 40% составляет мужской фактор и в 15% – сочетанный (Унанян А.Л. и др., 2014; Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., 2015; Кулавский В.А. и др., 2016; Kitaya K., Tada Y. et al., 2014). Частота женского бесплодия маточного генеза, по данным отечественных авторов встречается в 46–67% случаев (Савельева Г.М. и др., 2014; Илизарова Н.А. и др., 2014; Уткин Е.В. и др., 2015), по различным зарубежным данным – 25–42% (Huang J.Y. et al., 2014) либо в 40–60% и половина из них приходится на женщин репродуктивного возраста (Казачкова Э.А. и др., 2014; Радзинский В.Е. и др., 2016). Наиболее частой причиной бесплодия и неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является инфекционный фактор, приводящий к развитию хронического эндометрита (ХЭ), распространенность которого колеблется от 10 до 98% случаев (Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю., 2012; Казачкова Э.А. и др., 2015; Мальцева Л.И., 2015; Мурсалов С.У., 2016). Такая частота данной патологии связана с определенными трудностями в диагностике, с клинической и морфологической верификацией заболевания, которое развивается у женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к росту.

Значительные успехи внедрения в клиническую практику современных репродуктивных технологий все же оставляют проблему лечения бесплодия далекой от окончательного решения. Эффективность программ ЭКО за последние годы остается на уровне 30–40% (Савельева Г.М., 2012; Лебедева О.Е., 2012; Хамадьянова С.У. и др., 2012; Мюллер В.С. и др., 2014). Это связано с тем, что при повреждающем действии инфекционного и травматического факторов формируются патологические изменения в эндо- и миометрии, сопровождающиеся в ряде случаев нарушением рецепторного аппарата матки, что в дальнейшем приводит к дефектам имплантации и развитию бесплодия в конечном результате, а также – невозможности доношивания беременности к сроку (А.Г. Ящук и др.,

2012; Шалина Р.И. и др., 2015; Казачкова Э.А. и др., 2015; Радзинский В.Е. и др., 2016; Sun W.J., Pang Y.W. et al., 2015).

Данное исследование посвящено усовершенствованию лечебно-диагностических мероприятий по коррекции морфофункционального состояния эндометрия при ХЭ, что представляет собой актуальную задачу, решение которой позволит повысить эффективность ЭКО.

Цель исследования. Разработать тактику ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, с целью повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения.

Задачи исследования:

1. По специально разработанной карте ретроспективно оценить медико-социальный статус страдающих бесплодием женщин, перенесших неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения и готовившихся к вспомогательным репродуктивным технологиям.

2. Оценить морфо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования, доплерометрии, морфологической верификации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

3. Изучить состояние рецепторного аппарата (эстрогеновых, прогестероновых рецепторов) эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии.

4. Разработать алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин с бесплодием с учетом состояния морфо-функционального и рецепторного аппарата эндометрия перед подготовкой к экстракорпоральному оплодотворению.

Научная новизна работы. В результате ретроспективного анализа по специально разработанной карте определен медико-социальный статус женщин с бесплодием, имевших неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и готовившихся к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Оценено морфо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования, доплерометрии, морфологической верификации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

Изучено состояние рецепторного аппарата (эстрогеновых, прогестероновых рецепторов) эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

У изучаемого контингента женщин выявлена роль полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также установлена ассоциация генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 C/T).

Разработан дифференцированный подход к выбору лечебных мероприятий с учетом морфо-функционального состояния эндометрия, позволяющий повысить результаты экстракорпорального оплодотворения.

Теоретическая и практическая значимость. У женщин, страдающих ХЭ и готовившихся к ЭКО, необходимо проводить комплексную диагностику морфо-функционального состояния эндометрия с помощью ультразвукового, доплерометрического, гистологического, иммуногистохимического и морфологического методов исследования с целью улучшения эффективности ЭКО перед предстоящей имплантацией.

Женщины с верифицированным хроническим эндометритом нуждаются в назначении поливалентного бактериофага, несмотря на отрицательные ответы микробиологических посевов.

Выявлено, что генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T) ассоциирован у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных, дающих оценку качественных характеристик (ультразвукового, доплерометрического, гистологического, морфологического, иммуногистохимического) эндометрия при бесплодии маточного генеза и особенностей их изменений при подготовке к ЭКО. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы, выбраны объекты и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектом исследования ретроспективного анализа стали пациентки, обратившиеся по поводу бесплодия, и пациентки, страдающие бесплодием маточного генеза, проходившие подготовку к ЭКО для проспективного анализа. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологическое, общеклиническое, ультразвуковое исследования; доплерометрическое исследование углонеиндепендентных индексов резистентности сосудов матки, гистероскопическое, иммуногистохимическое определение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии; молекулярно-генетическое исследование полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Математическая обработка данных проводилась с применением современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Женщины, страдающие бесплодием и прошедшие неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения имеют отягощенный медико-социальный портрет: многократные инвазивные вмешательства на матке (40% выскабливания полости матки, 19,2% гистероскопия и другие), многократные курсы антибиотикотерапии (77,5%), наличие акушерско-гинекологической (63,3% хронический эндометрит, 29,1% гидросальпинкс) и соматической патологии (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%).

2. У женщин с бесплодием при хроническом эндометрите имеют место выраженные морфо-функциональные изменения эндометрия (тонкий эндометрий, нарушение гемодинамики и морфологии в виде выявления лимфолейкоцитарных инфильтраций).

3. Нарушения рецепторного аппарата при хроническом эндометрите проявляются в виде снижения эстрогеновых рецепторов и отсутствия выраженных изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. При возникновении этих изменений одновременно подчеркивается роль полиморфных генов этих рецепторов, в частности, – генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 C/T).

4. Разработан алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите, готовившихся к повторным вспомогательным репродуктивным технологиям, что привело к наступлению беременности у 42% пациенток.

Внедрение результатов исследования. Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам подготовки к ЭКО женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, внедрены в практическую работу отделения ВРТ клинического госпиталя «Мать и Дитя» города Уфа; отделения охраны репродуктивного здоровья в ГБУЗ РБ КРД № 4 города Уфа. Материалы с результатами исследований включены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 381 женщины репродуктивного возраста: основную группу для ретроспективного анализа составили 120 женщин, обратившихся по поводу бесплодия; 1-ю основную группу – 50 женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, 1-ю контрольную группу – 51 здоровая пациентка; 160 пациенток, с верифицированным ХЭ были отобраны для проведения молекулярно-генетического анализа. Методика клинического обследования женщин предполагала сбор анамнеза и объективное обследование, включавшее общеклинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые и доплерометрические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. У всех женщин были собраны медико-социологические данные по специально разработанной карте.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется

использованием достаточного количества современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы проведенных исследований достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследований. Текст диссертации также написан лично автором.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены в Материалах V Регионального Научного Форума «Мать и Дитя» (Геленджик, 2011); на 80-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2015); на 81-й Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016). Диссертация обсуждена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, № 3 и института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 – в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 245 источников, из них 154 источника отечественной и 91 источника зарубежной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью решения поставленных научных задач исследовательская работа была проведена в 3 этапа.

1 этап – ретроспективный анализ 120 историй болезни женщин, обратившихся по поводу бесплодия (основная группа), с целью определения частоты встречаемости патологии матки, причин и факторов бесплодия.

2 этап – проспективное исследование 50 пациенток (1-я основная группа), страдающих бесплодием маточного генеза на фоне верифицированного хрониче-

ского эндометрита. Полученные результаты сравнивались с группой контроля, включавшей в себя 51 женщину (1-я контрольная группа), репродуктивного возраста, все обследованные имели 1 и более родов в анамнезе, проходившие преградивающее обследование и обращались по поводу гинекологических заболеваний (вагиниты, кольпиты, эрозии шейки матки). По результатам 2 этапа были разработаны комплексные лечебные мероприятия, направленные на восстановление функционального состояния эндометрия.

3 этап – проспективное исследование 160 пациенток для проведения молекулярно-генетического исследования с целью выявления роли полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Из них 59 пациенток – женщины, страдающие бесплодием маточного генеза на фоне верифицированного ХЭ (2-я основная группа), и 101 пациентка – группа сравнения (2-я контрольная группа).

Клинико-лабораторное исследование. Клинико-лабораторные обследования пациенток 1-й основной и 1-й контрольной групп проводились в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»». Оценивались основные показатели общего анализа крови и биохимического анализов крови, коагуллограммы, а также изучался гормональный, инфекционный статус женщин.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследования. Для оценки анатомо-функционального состояния органов малого таза, фолликулярного аппарата и М-эхо использовали ультразвуковое исследование аппаратом “VOLUSON 730” (Австрия) с частотой для трансабдоминального датчика 3,5 МГц и трансвагинального – 5 МГц в режиме «real-timeprocessing». Для изучения состояния гемодинамики маточных сосудов использовался доплерометрический метод исследования по следующим основным показателям скорости кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, спиральных и базальных артериях: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систоло-диастолическое отношение (С/Д).

Гистероскопическое исследование. При помощи диагностического операционного гистероскопа фирмы «KARL STORZ» на 7–10 день менструального цикла проводили гистероскопическое исследование для верификации хронического эндометрита.

Морфологическое исследование. Морфологическому анализу подвергались биоптаты эндометрия с целью окончательной верификации диагноза, определения глубины поражения и определения выбора дальнейшей тактики ведения пациенток.

Генетические исследования. Для выявления генетической предрасположенности к развитию бесплодия маточного генеза проводили молекулярно-генетическое исследование полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в ДНК крови исследуемых женщин по трем полиморфным локусам: эстрогеновый рецептор *ESR1* – локус (-397C/T), эстрогеновый рецептор *ESR1* – локус (-351A>G) и PROGINS полиморфизм гена прогестеронового рецептора.

Иммуногистохимическое исследование. Проводили иммуногистохимическое исследование эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия матки, оценивали состояние последних по доле позитивно окрашенных клеток (%) и интенсивности окраски по системе Histochemical score. Для окраски применялись первичные антикоры фирмы Ventana. В качестве вторичных антител использовался ultra View Universal DAB detectionkit.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ретроспективного исследования показал, что среди пациенток, обратившихся по поводу бесплодия, неэффективных процедур ЭКО, большую часть составили женщины активного репродуктивного возраста $32,7 \pm 0,4\%$ лет, чаще встречались пациентки в возрасте от 30 до 34 лет ($45,8 \pm 4,5\%$) с длительностью бесплодия $6,51 \pm 0,41\%$ лет. Первичным бесплодием страдали 87 ($72,5 \pm 4,1\%$), вторичным – 33 ($27,5 \pm 4,1\%$) пациенток.

В 33 ($27,5 \pm 4,1\%$) случаях женщины имели беременности, в 15 ($12,5 \pm 3,0$) – роды, в 13 ($10,8 \pm 2,8\%$) – прерывание беременности в различные сроки, в 3 ($2,5 \pm 1,4\%$) – выкидыши, в 9 ($7,5 \pm 2,4\%$) – внематочную беременность, в 14 ($11,7 \pm 2,9\%$) – неразвивающуюся беременность.

Среди причин бесплодия женский фактор составил 52 ($43,3 \pm 4,5\%$) случая, мужской – 36 ($30,0 \pm 4,2\%$), комбинированное бесплодие – 24 ($20,0 \pm 3,7\%$) и идиопатическое – 8 ($6,6 \pm 2,3\%$) случаев.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что данный контингент больных характеризуется наличием неоднократных отрицательных попыток ЭКО, многократных инвазивных вмешательств (выскабливание полости матки – 40%, гистероскопическое исследование – 19,2% и др.); в 77,5% случаев отмечались неоднократно перенесенные курсы антибиотикотерапии, соматические и экстрагенитальные заболевания (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%, хронический эндометрит – 63,3%, гидросальпинкс – 29,1%), инфицированность полости матки хламидийной (39,1%), уреаплазменной (35%) и микоплазменной (29,1%) инфекциями.

Среди них наиболее частой причиной бесплодия и неэффективности ЭКО являлось бесплодие маточного генеза ($54,5 \pm 4,5\%$), в частности – хронический эндометрит ($63,3 \pm 4,4\%$).

Указанные обстоятельства диктуют необходимость совершенствования лечебно-диагностических мероприятий по оптимизации ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, что и явилось задачей данного исследования.

Изучение результатов проспективного исследования показало, что средний возраст женщин 1-й основной группы составил $32,7 \pm 0,7$ года, а в 1-й контрольной таковых было $31,0 \pm 0,7$, что на 5,6% больше, $\chi^2=5,2$; $p>0,05$. Женщины, страдающие ХЭ, чаще были в возрасте 35–39 лет ($30,0 \pm 6,5\%$), в 1-й контрольной группе – $13,7 \pm 4,8\%$, $p<0,05$. Статистически значимых различий между группами по возрастному критерию не выявлено – $\chi^2=5,2$; $p>0,05$.

Первичным бесплодием страдало 27 женщин ($54,0 \pm 7,0\%$), вторичным – 23 ($46,0 \pm 7,0\%$). Длительность бесплодия в среднем составила $6,52 \pm 0,61$ лет.

Анализ по фактору наступления менархе, продолжительности и регулярности менструального цикла показал, что различия между группами статистически не значимы $p>0,05$; $p>0,05$; $p>0,05$, соответственно.

Среди женщин 1-й основной группы беременность наблюдалась у 24 ($48,0 \pm 7,1\%$), что на 61,2% меньше, чем в 1-й контрольной, где было 49 ($96,1 \pm 2,7\%$) случаев, $t=4,61$, $p<0,001$; родов было на 84,5% меньше чем в 1-й контрольной группе ($p<0,001$); также было на 60,4% меньше аборт по количеству аборт ($p<0,01$); на 66,0% меньше выкидышей ($p>0,05$), в 5,1 раз больше случаев внематочной беременности ($p<0,05$) и на 63,2% больше наступлений замершей беременности ($p>0,05$).

Анализ соматической патологии показал, что в обеих группах достаточно высока частота перенесенных ОРВИ, ОРЗ и заболеваний органов пищеварения. На долю одной пациентки 1-й основной группы приходится $2,54 \pm 0,23\%$ случая экстрагенитальных заболеваний, в 1-й контрольной – $1,39 \pm 0,17\%$, $t=4,12$; $p<0,001$, что указывает на статистически значимые отличия.

Анализ перенесенных гинекологических заболеваний отображен на рисунке 1. На долю одной пациентки среди женщин 1-й основной группы, страдающих ХЭ, приходится $1,68 \pm 0,18\%$ случая гинекологических заболеваний, в 1-й контрольной – $0,47 \pm 0,10\%$, где $t=5,88$; $p<0,001$, что указывает на статистически значимые различия.

Анализ основных показателей гормонального статуса у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, показал, что в среднем уровень ФСГ составил $6,93 \pm 0,46$ мЕд/л, ЛГ – $5,20 \pm 0,34$ мЕд/л, эстрадиола – $58,8 \pm 5,7$ пкг/л, пролактина – $36,8 \pm 3,6$ мМЕ/л, прогестерона – $285,0 \pm 27,9$ нмоль/л, АМГ –

2,81±0,45 мг/мл. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 4,99±0,39; 4,31±0,35; 66,3±4,6; 44,8±3,0; 337,9±29,2; 4,45±1,98, соответственно ($p<0,01$; $p>0,05$; $p>0,05$; $p>0,05$; $p>0,05$; $p>0,05$).



Рисунок 1 – Перенесенные гинекологические заболевания среди обследуемых групп (%)

Было выявлено, что у женщин, страдающих ХЭ, по отношению к пациенткам 1-й контрольной группы уровень эстрадиола был на 28,4% выше, где $t=1,82$; $p>0,05$; прогестерона – на 20,4% ниже, $t=1,86$; $p>0,05$; ФСГ – на 30,7% выше, $t=3,21$; $p<0,01$, что указывает на достоверные различия; ЛГ – на 7,7% выше, $t=0,75$; $p>0,05$; пролактина – на 3,7% ниже, $t=0,32$; $p>0,05$; тестостерона – на 2,7% выше, $t=0,24$; $p>0,05$; ТТГ – на 4,5% выше, $t=0,44$; $p>0,05$; Т3 – на 9,0% выше, $t=0,82$; $p>0,05$; Т4 – на 7,9% ниже, $t=2,05$; $p<0,05$, что указывает на достоверные различия; кортизола – на 2,0% выше, $t=0,07$; $p>0,05$; ДЭА-S – на 1,6% выше, $t=0,08$; $p>0,05$; 17-ОП – на 18,6% ниже, $t=1,51$; $p>0,05$ и АМГ – на 6,2% выше, $t=0,17$; $p>0,05$.

У 18 женщин (28,1±5,6%) показатели уровня содержания эстрадиола в крови были отличны по сравнению с 1-й контрольной группой, из них у 12 (18,8±4,9%) показатели были ниже, у 6 (9,4±3,6%) – выше, где $\chi^2=5,57$; $p<0,05$, что указывает на достоверные отличия. У 51 женщины (100,0±0,0%) уровень прогестерона был выше, $\chi^2=17,5$; $p<0,001$, у 5 (4,9±2,1%) – уровень ТТГ был выше, где $\chi^2=4,73$; $p<0,05$, что также указывает на статистически достоверные различия по сравнению с контролем.

Анализ инфекционного статуса женщин 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал, что чаще встречалась уреоплазменная инфекция

– 16 случаев ($32,0 \pm 6,6\%$), ОШ=1,13; в 13 ($26 \pm 6,2\%$) случаях определялся микоплазмоз, ОШ=2,64; в 10 ($20,0 \pm 5,7\%$) – хламидиоз, ОШ=1,88; в 8 ($16 \pm 5,2\%$) – гарднереллез, ОШ=1,75; в 2 ($4,0 \pm 2,8\%$) – гепатит В (ОШ=5,31); сифилис – 1 ($2,0 \pm 2,0\%$) случай, ОШ=0,50. Значимых отличий по данным показателям между группами не выявлено – $t=1,72$; $p>0,05$.

Из инфекций TORCH-комплекса среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, в 32 ($64,0 \pm 6,8\%$) случаях был выявлен вирус краснухи (IgG) и по 24 случая – цитомегаловируса, и вируса герпеса ($48,0 \pm 7,1\%$), в 7 ($14,0 \pm 4,9\%$) случаях отмечалась токсоплазменная инфекция, тогда как в 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 6 ($11,8 \pm 4,5\%$), 13 ($25,5 \pm 6,1\%$), 12 ($23,5 \pm 5,9\%$), 6 ($11,8 \pm 4,5\%$), соответственно ($p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,05$; $p>0,05$).

У 17 ($34 \pm 6,7\%$) женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, были выявлены посевы из цервикального канала. Из них в 4 ($8,0 \pm 3,8\%$) случаях выявлена *Ureaplasma urealyticum*, в 2 ($4,0 \pm 2,8\%$) – *Mycoplasma hominis*, в 7 ($14,0 \pm 4,9\%$) – *Gardnerella vaginalis*, в 3 ($6,0 \pm 3,4\%$) – *Candida albicans*, в 1 ($2,0 \pm 2,0\%$) – *Escherichia coli*. В 1-й контрольной группе были получены положительные посевы у 4 ($7,8 \pm 3,8\%$) женщин: по 2 ($3,9 \pm 2,7\%$) случая *Streptococcus* и *Candida albicans*.

Анализ микроскопического исследования показал, что у 23 ($64,0 \pm 6,8\%$) женщин 1-й основной группы флора была смешанной, у 16 ($32,0 \pm 6,6\%$) – кокковой и у 11 ($22,0 \pm 5,9\%$) – палочковой, в 1-й контрольной – у 41 ($80,4 \pm 5,6\%$) женщины – палочковая, у 8 ($15,7 \pm 5,1\%$) – смешанная и у 2 ($3,9 \pm 2,7\%$) – кокковая.

При проведении УЗИ органов малого таза было выявлено, что в первую фазу менструального цикла у женщин 1-й основной группы М-эхо составило в среднем $3,00 \pm 0,10$ мм, что на 40,8% ниже по сравнению с 1-й контрольной – $5,72 \pm 0,28$ мм, где $\chi^2=36,5$; $p<0,001$. У 37 ($74,0 \pm 6,2\%$) женщин показатель М-эхо в 1-й фазе менструального цикла был за пределами рефератных показаний, $\chi^2=33,6$; $p<0,001$.

При исследовании состояния эндометрия 1-й основной группы было выявлено, что в 3-х случаях ($6,0 \pm 3,4\%$) имела место диффузно неоднородная структура эндометрия с гиперэхогенными и точечными включениями. У 7 ($14,0 \pm 4,9\%$) женщин обнаружены миоматозные узлы в миометрии (одиночные и множественные встречающихся небольших размеров), сниженный резерв фолликулярного аппарата – 7 ($14,0 \pm 4,9\%$); наличие кист небольших размеров – 4 ($8,0 \pm 3,8\%$).

Во вторую фазу менструального цикла М-эхо у женщин в 1-й основной группе составило $8,18 \pm 0,23$ мм, что на 32,0% ниже показателей 1-й контрольной

группы – $12,03 \pm 0,20$, $\chi^2=59,4$; $p<0,001$, что указывает на статистически достоверные различия. Исследование значений объемов обоих яичников между исследуемыми группами указало на отсутствие статистически значимых различий – $p>0,05$, что свидетельствует об отсутствии выраженных изменений размеров органов малого таза между группами, но и о значительном истончении эндометрия среди женщин с ХЭ в обе фазы менструального цикла.

После проведения доплерометрии сосудов матки было выявлено, что визуализация радиальной, базальной, спиральной артерий у женщин с ХЭ по сравнению с 1 контрольной группой имела статистически значимые различия, $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,05$, соответственно, что свидетельствует о наличии факта нарушения перфузии эндометрия по всем сосудам маточного «дерева».

Анализ ПИ сосудов матки у женщин 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал наличие следующих статистически значимых различий: в маточной артерии они были на 16,6% выше ($t=19,4$; $p<0,001$), аркуатной – на 31,2% выше ($t=45,3$; $p<0,001$), в радиальной – на 50,3% выше ($t=32,5$; $p<0,001$), в базальной – на 42,0% выше ($t=19,2$; $p<0,001$), в спиральной – на 41,7% выше ($t=11,3$; $p<0,001$), что говорит о значительном повышении сосудистого сопротивления в эндометрии по сравнению с контролем.

Анализ ИР сосудов матки у женщин 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал наличие следующих статистически значимых различий: в маточной артерии они были на 42,4% выше ($t=38,9$; $p<0,001$), в аркуатной – на 51,5% выше ($t=21,9$; $p<0,001$), в радиальной – на 61,9% выше ($t=28,8$; $p<0,001$), в базальной – на 63,5% выше ($t=23,9$; $p<0,001$), в спиральной – на 69,5% выше ($t=13,3$; $p<0,001$), что свидетельствует о нарушении перфузии матки и об ухудшении прогноза наступления и вынашивания беременности.

Анализ С/Д сосудов матки у женщин, страдающих ХЭ, по сравнению с 1-й контрольной группой выявил наличие следующих статистически значимых различий: в маточной артерии показатель С/Д отношения на 35,3% выше ($t=114$; $p<0,001$), в аркуатной – на 55,7% выше ($t=157$; $p<0,001$), в радиальной – на 68,0% выше ($t=62,8$; $p<0,001$), в базальной – на 41,6% выше ($t=25,8$; $p<0,001$), в спиральной – на 41,6% выше ($t=21,3$; $p<0,001$), что свидетельствует о нарушении гемодинамики сосудов матки на всех уровнях по данному показателю.

На основании полученных данных о морфофункциональном состоянии эндометрия, у женщин, страдающих ХЭ, была предложена комплексная этиологически и патологически обоснованная поэтапная терапия.

Первый этап терапии заключался в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора посредством проведения этиотропной терапии антибио-

тиками с учетом установленного возбудителя, его антибиотикочувствительности, при наличии вирусной инвазии – терапии противовирусными препаратами.

20 женщинам ($40,0 \pm 6,9\%$) с уреаплазменной, 15 ($30,0 \pm 6,5\%$) с микоплазменной и 10 ($20,0 \pm 5,7\%$) с хламидийной инфекциями назначался препарат группы макролидов (джозамицин) в дозе 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней, который оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза белка бактериями.

В 2 ($3,9 \pm 2,7\%$) случаях при выявлении стрептококка и стафилококка, и в 1 ($2,0 \pm 2,0\%$) – кишечной палочки назначалась антибиотикотерапия широкого спектра действия с помощью цефалоспоринового антибиотика III поколения Цефтриаксон. Препарат назначали в дозе 1 грамм 2 раза в день в течение 7 дней.

В 24 ($48,0 \pm 7,1\%$) случаях антибиотикотерапия не назначалась ввиду отсутствия признаков воспалительного процесса и наличия последствий ХЭ: преобладания процессов фиброзирования, склероза, гипоплазии эндометрия по данным морфологического исследования состояния эндометрия.

В 26 ($52,0 \pm 7,1\%$) случаях среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, были получены отрицательные результаты посевов из цервикального канала, ИФА и ПЦР диагностики инфекций, несмотря на наличие верифицированного диагноза ХЭ по данным гистероскопического исследования и признаков воспалительного процесса в виде лимфо-лейкоцитарных инфильтраций в эндометрии. Что свидетельствует о том, что при отсутствии бактериологического подтверждения наличия микробного агента в эндометрии все же происходят процессы активного повреждения.

Всем женщинам назначался поливалентный жидкий бактериофаг производства г. Нижний Новгорода (произведено ФГУП «НПО «Микроген» МЗ Россия). Препарат содержит стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* spp. (*P. Vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Препарат применялся в виде внутриматочного введения в асептических условиях при помощи тонкого катетера и шприца 5–7 мл жидкого содержимого, затем в задний свод вставлялся тампон, пропитанный данным препаратом, для усиления синхронного противомикробного действия. Процедура проводилась три раза в день и через день, в 3 сеанса, в течение 1-ого менструального цикла. Поливалентные бактериофаги воздействуют на большой спектр возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, и при этом отсутствует токсическое влияние на организм, обеспечивают быстрый лечебный эффект, высокоспецифичны и предотвра-

щают возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий (Мотилова Т.М. и др., 2015), что особенно актуально при хроническом процессе.

При бактериоскопическом исследовании мазков у 23 пациенток ($46,0 \pm 7,0\%$) флора была смешанная и кокковая – у 16 ($32,0 \pm 6,6\%$), им назначались свечи, содержащие аминодигидрофталазиндион натрия (Галатавит) в дозировке 100 мг, в виде 1 суппозитории вагинально на ночь в течение 10 дней. Препарат обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

При сочетании инфекций с гарднеллезом, выявленным в 15 случаях ($30,0 \pm 6,5\%$), с кандидозом – в 3 ($6,0 \pm 3,4\%$) случаях, дополнительно назначался препарат метронидазола в дозировке 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней.

Учитывая длительность применения антибиотиков назначалось антимикотическая терапия.

На втором этапе лечебные мероприятия были направлены на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани – коррекция последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

С учетом характера ультразвукового (на 19–22 день менструального цикла толщина эндометрия составляла менее 8 мм), доплерометрического (повышение пульсационного индекса, индекса резистентности и систоло-диастолического отношения), гистологического (картина ХЭ), морфологического (наличие очаговых, диффузных лимфо-лейкоцитарных инфильтратов, плазматических клеток, диффузного и очагового фиброза стромы, полипов эндометрия, диффузного и очагового склероза базальных артерий, гипо- и гиперплазии эндометрия) и иммуногистохимического («обеднение» рецепторного аппарата) методов исследования состояния эндометрия была включена гормонотерапия.

Гормонотерапию всем женщинам проводили как заместительную гормонотерапию – препарат Фемостон 2/10, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (с 1-ого дня менструального цикла в течение 28 дней по 1 таблетке в день).

Женщинам, у которых эндометрий был менее 8 мм ($62,0 \pm 6,9\%$), во вторую фазу менструального цикла назначался Фемостон 2/10 в течение 3-х месяцев, при эндометрии более 8 мм ($38,0 \pm 6,9\%$ случаев) – в течение 1-ого месяца.

Контроль эффективности данного лечения осуществлялся по данным ультразвукового исследования М-эхо. Один из циклов гормонотерапии проводился на фоне физиотерапии.

Учитывая наличие выраженных расстройств в гемодинамике сосудов матки, начиная от крупных и до спиральных артерий, 50 женщинам для улучшения реологических, трофических свойств эндометрия и состояния рецепторного ап-

парата применяли низкочастотную импульсную электротерапию при помощи аппарата «Андро-гин». Использовали режим 3: импульсы тока частотой 10 ГЦ, девиация – 20%, режим возбуждения – 6 секунд, релаксация – 2 секунды. Общая продолжительность составляла 20 минут, всего 15 процедур.

Эффективность данной лечебной процедуры оценивали по состоянию кровотока маточных сосудов и рецепторного аппарата эндометрия.

Назначали метаболическую терапию всем 50 женщинам с длительностью заболевания бесплодия от 3 лет, с морфофункциональными изменениями в эндометрии в виде наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтратов, плазматических клеток, фиброза стромы, полипов эндометрия, склероза базальных артерий, гипо- и гиперплазии эндометрия. С этой целью вводился внутривенно препарат Актовегин в дозе 5 мл в день на протяжении 10 дней.

Всем 50 пациенткам, страдающим ХЭ, назначали иммуномодулирующий препарат – человеческий иммуноглобулин (Октагамма) 50 мг, в дозе 1 мл внутривенно, разводя в 100 мл физиологического раствора, через день, всего 3 ампулы.

С учетом длительности применения антибиотикотерапии все пациентки принимали антимикотические препараты по показаниям.

После проведения предложенного комплексного лечения при оценке изменений эндометрия по данным УЗИ у женщин, страдающих бесплодием маточно-го генеза, выявлено увеличение М-эхо на 33,7% в 1-ю фазу менструального цикла, по сравнению с исходными данными, с $3,39 \pm 0,10$ до $4,53 \pm 0,11$, $t=7,58$; $p<0,001$; во 2-ю фазу менструального цикла – на 22,3%, с $8,18 \pm 0,23$ до $10,01 \pm 0,22$, $t=5,7$; $p<0,001$. Улучшилась визуализация радиальных артерий у 7 (14,0±4,9%) пациенток с 36 (72,0±6,3%) до 43 (86,0±4,9%) случаев; базальных артерий – у 3 (6,0±3,4%) с 31 (62,0±6,9%) до 34 (68,0±6,6%) случаев; спиральных артерий – у 3 (6,0±3,4%) с 10 (20,0±5,7%) до 13 (26,0±6,2%). Изменения гемодинамики в сосудах эндометрия матки по данным доплерометрического исследования представлены в таблице 1.

Анализируя вышесказанное можно утверждать, что УЗИ сканирование и доплерометрия сосудов матки могут быть применены в качестве дополнительного метода исследования как для диагностики исходных перфузионных нарушений в матке, так и для оценки эффективности лечебных мероприятий, а также могут выступать в качестве критерия оценки эффективности предимплантационной подготовки эндометрия.

По данным гистероскопического исследования, произошли положительные изменения со стороны слизистой полости матки. У 6 женщин (12,0±4,6%) была обнаружена неравномерная окраска слизистой эндометрия, у 3 (6,0±3,4%) – гиперемия слизистой, у 2 (4,0±2,8%) – полиповидные нарастания, у 1 (2,0±2,0%)

– очаговая гипертрофия, что говорит о положительном влиянии комплексного лечения и улучшении на 20% ($p<0,05$), 22% ($p<0,05$), 18% ($p<0,05$) и 14% ($p<0,05$) соответственно.

Таблица 1 – Показатели гемодинамики сосудов матки у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза (1-я основная группа)

Наименование артерий	ПИ, (n=50)		ИР, (n=50)		С/Д, (n=50)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Маточные	2,652±0,008	2,304±0,008* t=32,1	1,223±0,007	0,910±0,009* t=27,3	8,349±0,008	6,223±0,009* t=174,9
Аркуатные	1,927±0,008	1,585±0,009* t=28	0,98±0,01	0,74±0,01* t=12,9	5,280±0,008	3,481±0,007* t=178,1
Радиальные	1,38±0,01	1,17±0,01* t=12,5	0,831±0,009	0,589±0,007* t=21,6	3,97±0,01	2,454±0,007* t=121,3
Базальные	0,99±0,01	0,791±0,008* t=11,9	0,716±0,008	0,513±0,007* t=20	2,74±0,03	2,035±0,008* t=20,8
Спиральные	0,73±0,02	0,54±0,01* t=8,5	0,66±0,01	0,45±0,01* t=9,3	2,21±0,01	1,87±0,01* t=14,4

* $p<0,001$ – разность показателей статистически значима по сравнению с данными до лечения, t – парный критерий Стьюдента в динамике терапии.

По данным морфометрического анализа состояния эндометрия у женщин, страдающих ХЭ, на фоне проведенного лечения выявлено, что диффузные и очаговые лимфо-лейкоцитарные инфильтраты уменьшились на 14 ($p<0,05$) и 24 случаев ($p<0,05$) соответственно; количество плазматических клеток – на 5 ($p>0,05$); диффузные и очаговые фиброзированные процессы – на 14 ($p<0,05$); диффузный и очаговый склероз базальных артерий – на 2 ($p>0,05$) случая; полипы, гиперплазия и гипоплазия эндометрия не отмечались ($p<0,05$, $p>0,05$ и $p>0,05$, соответственно).

По данным иммуногистохимического исследования было выявлено, что после проведения предложенного курса лечебных мероприятий у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, накопление эстрогеновых рецепторов в клетках стромы в виде скоплений большого количества увеличилось на 9 (с $2,0\pm2,0$ до $20,0\pm5,7\%$); умеренного количества – увеличилось на 13 (с $20,0\pm5,7$ до $46,0\pm7,0\%$), малого количества – уменьшилось на 22 (с $78,0\pm5,9$ до $34,0\pm6,7\%$), $\chi^2=21,1$; $p<0,001$.

Накопление эстрогеновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Уровень накопления эстрогеновых рецепторов α в железистом аппарате эндометрия

Эстрогеновые рецепторы α (ER α)	1-я основная группа (n=50), абс. (%)		t – критерий Стьюдента, p, χ^2
	до лечения	после лечения	
Малое количество (HS=0–80)	24 (48,0 $\pm$ 7,1)	9 (18,0 $\pm$ 5,4)	$\chi^2=10,3$ p<0,001
Большое количество (HS=141 и более)	18 (36,0 $\pm$ 6,8)	27 (54,0 $\pm$ 7,0)	
Умеренное количество (HS=81–140)	8 (16,0 $\pm$ 5,2)	14 (28,0 $\pm$ 6,3)	
Интенсивность окрашивания ER α , (M ср), баллы	188,5 $\pm$ 8,2 (92–260)	240,2 $\pm$ 13,3 (158–294)	t=3,33 p<0,01

Накопление прогестероновых рецепторов в клетках стромы эндометрия в виде скоплений большого количества увеличилось на 4 (с 78,0 $\pm$ 5,9 до 86,0 $\pm$ 4,9%), умеренного количества – уменьшилось на 3 (с 20,0 $\pm$ 5,7 до 14,0 $\pm$ 4,9%), малого количества – не выявлялось, $\chi^2=1,72$; p>0,05. Накопление прогестероновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия в виде скоплений малого количества увеличилось на 6 (с 24,0 $\pm$ 6,0 до 36,0 $\pm$ 6,8%), умеренного количества – уменьшилось на 4 (с 10,0 $\pm$ 4,2 до 6,0 $\pm$ 3,4%), малого количества – уменьшилось на 8 (с 66,0 $\pm$ 6,7 до 58,0 $\pm$ 7,0%), $\chi^2=1,96$; p>0,05. Интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов в строме увеличилась на 10 баллов (с 276 до 286), где t=0,53; p>0,05, в железистом аппарате – уменьшилась на 20 баллов (с 242 до 222), где t=1,15; p>0,05.

После проведения курса комплексного лечения у женщин (1-я основная группа), страдающих бесплодием маточного генеза, беременность в результате ЭКО наступила у 21 (42 $\pm$ 7,0%) пациентки, тогда как в 1-й контрольной группе – у 30 (58,8 $\pm$ 6,9%), $\chi^2=2,86$; p>0,05, что говорит об эффективности проведенного комплексного лечения, так как частота наступления беременности среди женщин с ХЭ и женщин с эндометрием без патологии статистически не отличаются. По данным об исходах беременности были получены следующие данные: у 14 женщин (28,0 $\pm$ 6,3%) беременность закончилась рождением здорового ребенка в доношенном сроке гестации, у 5 (10,0 $\pm$ 4,2%) были преждевременные роды, в 2-х случаях (4,0 $\pm$ 2,8%) была потеряна связь с пациентками из-за переезда.

В результате изучения полиморфного локуса rs2234693 гена *ESR1* (-397C/T) выявлено, что гетерозиготный генотип TC в 45,7% случаев был у женщин 2-й основной группы, в 51,5% – 2-й контрольной; гомозиготный генотип CC в 22,8% был среди женщин, страдающих ХЭ, и в 13,6% – 2-й контрольной группе. Статистически значимых различий по распределению частот генотипов CC и TC между группами не установлено (p>0,05). Частота генотипа TT во 2-й основной группе составила 40,7%, что существенно выше, чем во 2-й контрольной – 25,7%, (p<0,05), что свидетельствует об ассоциации генотипа TT полиморфного локуса эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T) у женщин, страдающих бесплодием на фоне ХЭ.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о возможности практического использования молекулярно-генетического анализа полиморфного локуса *rs2234693* гена *ESR1* (-397C/T) с целью выявления генетического маркера предрасположенности к бесплодию при ХЭ – генотипа ТТ.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* (-351A>G) выявлено, что гомозиготный генотип АА встречался с частотой 49,1% у больных с бесплодием маточного генеза и с частотой 45,5% – во 2-й контрольной группе. Частота редкого генотипа GG в обеих изученных выборках оказалась сходной (8,5 и 8,9% у больных с бесплодием и во 2-й контрольной группе, соответственно). Существенных различий по распределению частот аллелей полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* не выявлено. Так, частота минорного аллеля G и во 2-й основной группе, и 2-й контрольной оказалась сходной (29,7 и 31,7%, соответственно).

В результате изучения PROGENS полиморфизма гена прогестеронового рецептора у женщин с репродуктивной патологией и во 2-й контрольной группе статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружено. В обеих этих исследовательских группах преобладал гомозиготный генотип А1А1, частота которого составила 98,3% во 2-й основной группе и 94,06% во 2-й контрольной. Редкий генотип А2А2 был выявлен только во 2-й контрольной группе с частотой 0,99%.

Среди пациенток 2-й основной группы, у которых по результатам молекулярно-генетического анализа был выявлен маркер предрасполагающий бесплодие маточного генеза, обнаружено, что беременность в результате ВРТ после традиционного лечения наступила в 14 случаях (23,7%), тогда как во 2-й контрольной группе – у 101 (100%) пациентки. Исходы беременности: у 2 пациенток были роды на доношенном сроке (3,3%), 8 пациенток в данный момент находятся на сроке до 22 недель (13,5%), 3 – на сроке более 22 недель (5,0%), в 1 случае – неразвивающаяся беременность (1,6%). Из 14 забеременевших женщин у 5 (8,4%) был обнаружен генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T) в ДНК крови, причем у 2 (3,3%) из них исход беременности – роды. Беременность не наступила в 26 (44,0%) случаях среди женщин, у которых не был обнаружен генетический маркер, и в 19 (32,2%) случаях был выявлен генетический маркер маточного бесплодия, ОШ=1,32. Таким образом, у женщин с отсутствием выявленного генетического маркера бесплодия шанс забеременеть больше, чем среди женщин с генетически выявленным маркером маточного бесплодия (генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T)).

Полученные исследования позволяют прийти к заключению, что женщины страдающие бесплодием, перенесшие неэффективные попытки ЭКО, имеютотягощенный медико-социальный статус, у женщин с ХЭ имеют место выраженные морфофункциональные нарушения со стороны эндометрия в виде неполноценной трансформации, нарушения гемодинамики перфузии сосудов эндометрия на всех уровнях маточного дерева; наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтраций несмотря на отрицательные микробиологические посеы; изменения в рецепторном аппарате в виде достоверного снижения эстрогеновых рецепторов и отсутствия изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. Выявлено, что генотип ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 С/Т) ассоциирован у женщин с бесплодием маточного генеза.

По результатам проведенного исследования, нами был предложен комплекс лечебно реабилитационных мероприятий для оптимизации ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза на фоне ХЭ с целью повышения эффективности ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Женщины, страдающие бесплодием, перенесшие неэффективные попытки экстракорпорального оплодотворения, имеют отягощенный медико-социальный статус: высокую частоту инвазивных внутриматочных вмешательств (выскабливания полости матки – 40%, гистероскопическое исследование – 19,2% и др.), неоднократно перенесенные курсы антибиотикотерапии (77,5%), соматические и экстрагенитальные заболевания (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%, хронический эндометрит – 63,3%, гидросальпинкс – 29,1%).

2. При хроническом эндометрите у женщин, страдающих бесплодием, наблюдаются выраженные морфо-функциональные нарушения со стороны эндометрия в виде неполноценной трансформации (уменьшение толщины эндометрия в обе фазы менструального цикла (на 40,8% – в первую и на 32% – во вторую фазу)); нарушения гемодинамики перфузии матки в виде повышения углонезависимых индексов сосудов матки (пульсационного индекса – от 2,65 до 0,37, индекса резистентности – от 1,22 до 0,66, систоло-диастолического отношения – от 8,34 до 2,21); наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтраций (54%), несмотря на отрицательные микробиологические посеы (52%).

3. Изменения со стороны рецепторного аппарата в эндометрии при хроническом эндометрите проявляется достоверным снижением эстрогеновых рецепторов в строме и железистом аппарате, отсутствием выраженных изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. Одновременно в возникновении этих из-

менений отводится роль полиморфным генам этих рецепторов, в частности генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 С/Т).

4. Разработан алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий женщинам с хроническим эндометритом и неудачными процедурами экстракорпорального оплодотворения с учетом морфо-функционального, рецепторного состояния эндометрия, позволяющий повысить результаты экстракорпорального оплодотворения (беременность наступила в 42%, роды в доношенный срок – в 32% случаев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам, страдающим бесплодием, с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения, имеющимотягощенный медико-социальный статус целесообразно провести изучение морфо-функционального состояния эндометрия.

2. С целью оценки состояния эндометрия рекомендовано использование ультразвукового (М-эхо в динамике), доплерометрического (определение пульсационного индекса, резистентности и систолодиастолического отношения сосудов матки на всех уровнях – от спиральных до маточных артерий), гистероскопического, морфологического, иммуногистохимического (изучение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов) и генетического (определение полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов) методов исследования.

3. По проведенным результатам исследования морфо-функционального состояния эндометрия необходимо проводить разработанные комплексные лечебно-реабилитационные мероприятия, включающие антибиотико-, заместительную гормонотерапию, физиотерапевтические процедуры и антиоксидантную терапию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мехдиева, Ю.Д. Выявление внутриматочной патологии при помощи гистероскопии среди женщин азербайджанского региона с целью повышения вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 165-167.
2. Мехдиева, Ю.Д. Роль гистероскопии в повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2011. – Т. 6, № 6. – С. 44-47.
3. Мехдиева, Ю.Д. Диагностика внутриматочной патологии при помощи гистероскопии среди женщин азербайджанского региона с целью повышения вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Мать и дитя: материалы V Регионального научного форума (28-30 июня 2011 г.)**. – Геленджик, 2011. – С. 207-208.
4. Мехдиева, Ю.Д. Гистероскопия как альтернативный метод повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий среди женщин азербайджанского региона / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Врач-Аспирант**. – 2011. – № 4. 4 (47). – С. 585-591.

5. Мехдиева, Ю.Д. Гистероскопия как дополнительный метод повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий среди женщин азербайджанского региона / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // *Мать и дитя: материалы XII Всероссийского научного форума (27-30 сентября 2012 г.)*. – М., 2011. – С. 311.
6. Mekhdieva, Y.D. Using of hysteroscopy for revealing endometrial pathologies among women in the Azerbaijan region to increase the assisted reproductive technologies / М.К. Ismaylova, Y.D. Mekhdieva // *Sağlamlıq*. – 2012. – № 5. – С. 55-59.
7. Мехдиева, Ю.Д. Частота встречаемости генетических тромбофилий среди женщин, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2013. – № 1 (7). – С. 24-28.
8. Мехдиева, Ю.Д. Эндометрит как фактор риска неудачных попыток ЭКО / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // *Sağlamlıq*. – 2013. – № 1. – С. 67-72.
9. Мехдиева, Ю.Д. Генетические тромбофилии среди женщин, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Врач-Аспирант**. – 2013. – № 2 (57). – С. 89-95.
10. Мехдиева, Ю.Д. Беременность и роды после экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // **Врач-Аспирант**. – 2013. – № 5.3 (60). – С. 467-473.
11. Мехдиева, Ю.Д. Особенности течения беременности и родов после экстракорпорального оплодотворения / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2013. – № 3 (9). – С. 37-42.
12. Мехдиева, Ю.Д. Влияние оперативного лечения яичников на результаты индукции супер-овуляции в программе вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 25– 27.
13. Мехдиева, Ю.Д. Коррекция тромбофилических мутаций в программе ВРТ у женщин с идиопатическим бесплодием, презембрионическими потерями и привычными выкидышами в анамнезе / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мехдиева, В.А. Кулавский // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. – 2014. – № 1. – С. 25.
14. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита / В.А. Кулавский, Ю.Д. Мехдиева, Е.В. Кулавский, А.Л. Фролов // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2015. – № 4. – С. 96-101.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-ОП – 17-гидроксипрогестерон
TORCH – Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ДЭА-S – дегидроэпиандростерон-сульфат
ИР – индекс резистентности
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ОРВИ, ОРЗ – острая респираторная вирусная инфекция
ПИ – пульсационный индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – перенос эмбриона
С/Д – систоло-диастолическое отношение
ТЗ – трийодтиронин гормон
Т4 – тироксин гормон
ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХЭ – хронический эндометрит
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

МЕХДИЕВА Юлия Джамаладдиновна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН,
СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ГЕНЕЗА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450000, РБ, г. Уфа, а/я 1293,
тел. (347) 250-81-20, тел./факс (347) 250-13-82.

Подписано в печать. 2017 г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,4. Уч. изд. л. 1,38.
Тираж 100. Заказ № .

