

Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения

В.Л. Сабирова¹, ORCID: 0000-0002-4251-7003, e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru

Н.А. Илизарова^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-9087-4294, e-mail: nilizarova@mail.ru

¹ Клиника «АВА-Казань-Скандинавия»; 420111, Россия, Казань, ул. Профсоюзная/Астрономическая, д. 19/15

² Клиника «Мать и дитя»; 420089, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 34А

³ Казанский государственный медицинский университет; 420111, Россия, Казань, ул. Льва Толстого, д. 4

Резюме

Введение. В статье представлены результаты исследования подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием в сочетании с неоднократными неудачами программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на фоне хронического эндометрита. В работе получены новые сведения о патогенезе хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ ЭКО. Новый комплексный подход к лечению включает проведение аспирации полости матки с целью удаления патологического эндометрия, внутриматочного введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) с целью профилактики фиброзообразования в комбинации с гидролизатом плаценты человека («Лаеннек») и двухфазной гормонотерапией, что значительно (на 34,67%) повышает наступление беременности.

Цель исследования. Осуществить разработку комплексного алгоритма, включающего эффективное решение при обследовании и последующем лечении хронических форм эндометрита, включая пациенток с неудачным выполнением программ ЭКО, и оценить его эффективность.

Материалы и методы. Проведено исследование 110 пациенток с одной или двумя неудачными программами экстракорпорального оплодотворения, диагностированным хроническим эндометритом, проходившие комплексное диагностическое исследование и «классическое» лечение хронического эндометрита. Комплексное лечение включало аспирацию полости матки на 26–27-й день менструального цикла, внутриматочное введение высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) в комбинации с внутривенным применением гидролизатом плаценты человека и последующую двухфазную гормонотерапию. Использовались: оценка состояния микробиоты урогенитального тракта методом ПЦР, УЗИ малого таза на 5–7-й и 19–21-й дни менструального цикла + доплерометрия сосудов (маточных, аркуатных, радиальных артерий), определение гормонального фона на 2–3-й день менструального цикла (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, ПРЛ, Т4св), гистероскопия во вторую фазу менструального цикла на 19–21-й день, а также развернутое гистологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия): методом иммуногистохимии, ПЦР-диагностика вирусов (аденовирус, вирус Эпштейна – Барр, энтеровирус), светооптическое исследование пиноподий, морфологическое определение стадийности развития эндометрия во вторую фазу менструального цикла.

Ключевые слова: хронический эндометрит, экстракорпоральное оплодотворение, рецептивность эндометрия, фиброз, регенерация без воспаления

Для цитирования: Сабирова В.Л., Илизарова Н.А. Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2020;(11):178–185. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-178-185.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New approach in screening and treatment of chronic endometritis in patients with repeated failures of in vitro fertilization

Venera L. Sabirova¹, ORCID: 0000-0002-4251-7003, e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru

Natalya A. Ilizarova^{2,3✉}, ORCID: 0000-0001-9087-4294, e-mail: nilizarova@mail.ru

¹ “AVA-Kazan-Scandinavia” Clinic; 19/15, Profsoyuznaya St., Kazan, 420111, Russia

² “Mother & Child” Clinic; 34A, Daur’skaya St., Kazan, 420089, Russia

³ Kazan State Medical University; 4, Lev Tolstoy St., Kazan, 420111, Russia

Abstract

Introduction. The article presents the results of the study of preparation for assisted reproductive technology (ART) programs in patients with infertility combined with repeated failures of in vitro fertilization (IVF) programs against the background of chronic endometritis. New information about the pathogenesis of chronic endometritis in patients with failures of IVF programs was obtained in the study. The new integrated approach to treatment includes aspiration of endometrial cavity to remove pathological

endometrium, intrauterine administration of highly purified hyaluronic acid sodium salt with carboxymethyl cellulose in the form of a gel (Antiadagezin) to prevent fibrosis in combination with human placenta hydrolyzate ("Laennec") and two-phase hormone therapy, which significantly (by 34.67%) increases the onset of pregnancy.

Aim of the study is to develop a comprehensive algorithm that includes an effective solution for the examination and subsequent treatment of chronic forms of endometritis, including patients with failed IVF programs and assess its effectiveness.

Materials and methods. A study was carried out on 110 patients with one or two unsuccessful in vitro fertilization programs, diagnosed with chronic endometritis, who underwent a comprehensive diagnostic study and "classical" treatment of chronic endometritis. The comprehensive treatment included endometrial cavity aspiration on day 26–27 of the menstrual cycle, intrauterine administration of highly purified hyaluronic acid sodium salt with gel carboxymethyl cellulose (Antiadagezin) in combination with intravenous application of human placenta hydrolyzate and subsequent two-phase hormone therapy. Used: Evaluation of the status of urogenital tract microbiota using PCR, pelvic ultrasound on days 5–7 and 19–21 of the menstrual cycle + doppler velocimetry of vessels (uterine, arcuate, radial arteries), determination of the hormonal background on the 2nd–3rd day of the menstrual cycle (FSH, LH, AMH, TSH, PRL, T4 free), hysteroscopy for the second phase of the menstrual cycle on the 19th–21st day, as well as a detailed histological examination of the endometrium (pipelle biopsy): Immunohistochemistry, PCR-diagnostics of viruses (adenovirus, Epstein-Barr virus, enterovirus), light-optical examination of pinopods, morphological determination of endometrium development stages in the second phase of menstrual cycle.

Keywords: chronic endometritis, in vitro fertilization, endometrial receptivity, fibrosis, regeneration without inflammation

For citation: Sabirova V.L., Ilizarova N.A. New approach in screening and treatment of chronic endometritis in patients with repeated failures of in vitro fertilization. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):178–185. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-178-185.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность хронического эндометрита (ХрЭ) в популяции женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления, по данным ряда авторов, достигает до 85%. Именно ХрЭ при крайней скудности клинической симптоматики приводит к тяжелым последствиям. Так, нарушение морфофункциональных свойств или рецептивности эндометрия является важной детерминантой нарушения фертильности женщины и приводит к бесплодию, невынашиванию беременности, неудачам экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). К настоящему времени имеется немало зарубежных и отечественных исследований, посвященных этиологии, диагностике, лечению данной патологии. Однако консенсусных решений по вышеперечисленным вопросам не получено, и сегодня трудно найти иную гинекологическую патологию, которая была бы основой для столь частых и острых научно-практических дискуссий [1].

Изучение медицинского опыта свидетельствует о том, что хронический эндометрит и ЭКО не лучшая комбинация, т. к. вполне вероятно, что имплантация даже высококачественного эмбриона не произойдет [2].

Не существует единого мнения о том, как хроническое воспаление слизистой оболочки матки влияет на эффективность искусственного оплодотворения. Но большинство специалистов считают, что при подтвержденном хроническом эндометрите перед вступлением в протокол ЭКО необходимо проведение соответствующей терапии [3, 4].

Трудность заключается в том, что нет универсальной схемы лечения и обследования и известные схемы с антибактериальными препаратами перестали работать.

Хронический эндометрит желательно вылечить перед процедурой ЭКО. Перенесенный в полость матки женщи-

не эмбрион может выжить только в оптимальных условиях – при нормальной, естественной толщине эндометрия и достаточном кровотоке в маточных сосудах [5].

Действительно, единая концепция патогенеза ХрЭ, раскрывающая механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии, до настоящего времени не разработана, что препятствует стандартизации терапии и усугубляет имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне [6].

Остается дискуссионным вопрос о стерильности полости матки у женщин здоровых. Некоторые авторы полагают, что эндометрий является преимущественно стерильным, несмотря на обсемененность эндоцервикса [7, 8]. В то же время существует и противоположная позиция, что слизистая оболочка полости матки не может быть стерильна, т. к. она постоянно подвергается воздействию инфекционных агентов из нижних отделов полового тракта [9, 10]. Одну из немаловажных ролей отводят условно-патогенным микроорганизмам (УПМ), частота выявления которых составляет до 50%, а другую половину составляют вирусные агенты [11, 12]. В проекте «Микробиом человека» (Human Microbiome Project – HMP), выполненном в 2012 г. в США, и в проведенных научных работах выяснилось, что в организме обитает более 10 тыс. микроорганизмов вирусно-бактериальной природы [12, 13].

В эндометрии персистируют более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы: 129 штаммов, в т. ч. облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы – 31,8% (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и Д, эпидермальный стафилококк)¹.

¹ Микробиом человека. ООО «Пропионикс». Режим доступа: <http://propionix.ru/mikrobiom-cheloveka>.

Наличие микроорганизмов в эндометрии обуславливает его морфологические изменения. Признаки хронического воспалительного процесса гистологически установлены у 73,1% женщин с инфекционным генезом невынашивания и у 30,8% женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. По данным Г.Т. Сухих, наиболее характерным при хроническом эндометрите у женщин является наличие ассоциаций 2–3-го видов облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов. Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции (вирус простого герпеса (ВПГ), герпес-зостер), цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирусы, энтеровирусные инфекции (Коксаки А, В) [13].

По данным Л.С. Лазоревской и соавт.:

- вирусы Коксаки А выявляются у 98%,
- Коксаки В – у 74,5%,
- энтеровирусы – у 47,1%,
- ЦМВ – у 60,8%,
- ВПГ – у 56,9% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ).

Следует отметить, что хронический эндометрит – заболевание, симптомы которого не всегда присутствуют в полном объеме. Острый период воспалительного процесса достаточно быстро переходит в хронический, при этом симптоматика перестает проявляться, а влияние инфекционного агента становится не таким явным или исчезает вообще – формируется фиброз. Наиболее распространенным мнением о возникновении хронического эндометрита является наличие дисбаланса между гормональным фоном и активностью иммунной системы. Персистирование инфекционного агента длительное время приводит к различным патологическим изменениям в эндометрии, его истончению, фиброзированию и перманентному существованию. Формируется так называемый синдром регенераторно-пластической дисфункции. Это состояние также способствует нарушению имплантации плодного яйца или патологической плацентации.

Несомненным преимуществом гистероскопического метода является возможность сочетать диагностику и лечение многих видов гинекологической патологии. Единственным стопроцентным гарантированным диагнозом хронической инфекции в эндометрии является гистологическое заключение, полученное из исследования ткани, взятой из места воспаления, – «золотой стандарт» обследования [14].

Анализ литературы последних лет показал, что авторы не акцентируют внимание на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, которые предопределяют рост распространенности ХЭ [15, 16].

Соответственно, эффективность большинства применяемых в настоящее время методов лечения ограничена. При этом главную проблему представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей, – «регенерация без воспаления». Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается не простой для решения, т. к. экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одно-

временной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности [17, 18]. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки. Однако опыт их использования на сегодняшний день весьма ограничен, а сведения об эффективности противоречивы.

В работе Jong Wook Do был продемонстрирован положительный эффект от применения геля с комбинацией гиалуроновой кислоты и натрий-карбоксиметилцеллюлозы, что приводило к снижению частоты развития и степени тяжести послеоперационных внутриматочных синехий [17]. Комбинация высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) предназначена для профилактики образования спаек после операций на органах и тканях, где имеется риск спайкообразования, в т. ч. после внутриматочных операций [18].

Разнообразные клинические эффекты препаратов плаценты (ПП) описаны во многих публикациях. В составе плаценты определено более 4 000 различных белков, включая факторы роста, цитохромы, факторы фибринолиза, ферменты энергетического метаболизма и т. д. [19], идентифицированы простагландины [20], энкефалины и другие нейропептиды, ряд микроэлементов. Иммунорегуляторные эффекты ПП были продемонстрированы в различных условиях и обусловлены как непосредственно иммуномодулирующими свойствами входящих в их состав белков и других компонентов, так и антиоксидантными свойствами.

Преодоление бесплодия, неудач программ экстракорпорального оплодотворения, обусловленных хроническим эндометритом, вызывает значительные трудности, поскольку до настоящего времени, несмотря на огромное число научных исследований, нет четкого представления об эффективном методе лечения.

Целью исследования явился поиск оптимальной схемы комплексного обследования и нового лечения пациенток с неудачами ЭКО на фоне хронического эндометрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа проводилась на базе кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева (завкафедрой проф. И.Ф. Фаткуллин) Казанского государственного медицинского университета, многопрофильной клиники «АВА-Казань-Скандинавия» в период с 2016 по 2019 г. и при условии получения информированного согласия самих пациенток.

Исследование было проспективным, носило сравнительный характер и проводилось в несколько этапов.

Критериями включения женщин в исследование были:

- 1) возраст 24–43 года;
- 2) ≥1 попытки ЭКО с переносом эмбрионов хорошего качества в анамнезе;
- 3) наличие хронического эндометрита в анамнезе.

Критериями исключения из исследования были следующие:

- 1) ИМТ > 30 кг/м²,
- 2) миома матки (диаметр > 3 см и/или деформирующая полость),
- 3) аденомиоз,
- 4) гиперплазия эндометрия,
- 5) азооспермия у партнера.

Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, при наличии в эндометрии фиброза стромы и желез разной степени выраженности, склероза спиральных артерий, дефицита пиноподий и рецепторов.

В соответствии с критериями включения и исключения для участия в исследовании были отобраны 110 пациенток, которые были разделены на две группы:

- группа А (экспериментальная) состояла из 75 пациенток, которые дали согласие на разработанную схему лечения;
- группа Б (группа сравнения) включала 35 пациенток, которые предпочли общепринятый подход к диагностике и лечению хронического эндометрита.

Поскольку при включении в исследование пациенток представлялось весьма важным исключить влияние неоднородности групп исследования на эффективность комплексной или традиционной терапии ХрЭ, было проведено тщательное изучение медико-социальных характеристик женщин в группах исследования и их сравнительный анализ, который выявил, что группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось обследование в соответствии с приказом Минздрава России №107н. Кроме того, в работе были использованы следующие методы исследования:

- Клинико-патогенетические – было проведено обследование 110 пациенток с неудачами программ ЭКО. Комплекс обследования включал сбор анамнеза, гинекологический осмотр, по показаниям – консультацию стоматолога, оториноларинголога, невролога и других специалистов. Всем пациенткам проводились параклинические методы обследования – общий анализ крови и мочи, по показаниям – биохимические исследования крови (уровень общего белка, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина, холестерина, креатинина и др.), инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов малого таза). Диагноз хронического эндометрита устанавливали по результатам пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

- Биопсия эндометрия выполнялась атравматичным накопчиком Papirella на 5–6-й день после овуляции (при длительности менструального цикла 28 дней – на 19–21-й день). Проводилось рутинное морфологическое исследование эндометрия. При секреторной трансформации эндометрия оценивалась извитость желез, количество желез, наличие в просвете секрета, также выявлялось присутствие пиноподий и их степень зрелости, определяли количество спиральных артерий, степень фиброза и его локацию, выявляли методом иммуногистохимии наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме, а

также контаминацию эндометрия вирусами (вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна – Барр, энтеровирусом, аденовирусом). Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезвоживали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Окраску срезов выполняли гематоксилином и эозином по Ван Гизону и с применением моноклональных антител. Использовали моноклональные или поликлональные антитела, предназначенные для работы с парафиновыми срезами. Для визуализации антигенреактивных клеток применяли тест-систему UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific, UK).

- Методы лечения. Традиционное лечение хронического эндометрита, использованное в группе сравнения, включало элиминацию инфекционного агента из эндометрия при его верификации, медикаментозную и физиотерапевтическую коррекцию хронического воспалительного процесса в эндометрии, циклическую гормональную терапию по схеме: с 8-го по 25-й день менструального цикла назначали 17-β эстрадиол в виде геля трансдермально в дозе 1–4 г/сут, с 14-го по 25-й день – дидрогестерон в дозе 20 мг/сут в соответствии с инструкциями к препарату. Комплексное лечение, проводимое в дополнение к традиционной терапии, примененное в основной группе, включало следующие компоненты: аспирацию измененного эндометрия (на 26–27-й день менструального цикла) с целью минимизации травмирующего фактора и обнажения базальной пластины; введение Антиадгезина в комбинации с внутривенным применением гидролизата плаценты человека и двухфазной гормонотерапией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенной терапии в обеих группах было выявлено достоверное увеличение толщины эндометрия, а также ширины и передне-заднего размера матки (табл. 1).

Анализ результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток экспериментальной группы после

● **Таблица 1.** Сопоставление результатов ультразвуковых и доплерометрических параметров матки у пациенток в группах исследования после проведенного лечения

● **Table 1.** Comparison of ultrasound and doppler velocimetry parameters of the uterus in patients in the study groups after treatment

Параметр	Характеристика (M ± m)		p
	группа А	группа Б	
М-эхо, мм	8,32 ± 1,04	8,11 ± 1,08	>0,05
Длина, мм	50,42 ± 2,11	50,51 ± 1,21	>0,05
Ширина, мм	32,86 ± 1,07	31,67 ± 1,02	<0,05
Передне-задний размер, мм	42,87 ± 1,21	41,19 ± 1,01	<0,05
Индекс резистентности спиральных артерий, RI	0,53 ± 0,09	0,56 ± 0,08	<0,05

лечения выявил, что в группе достоверно увеличилась доля женщин с нормальной гистероскопической картиной эндометрия и, напротив, значительно сократилась доля пациенток с выявленными аномалиями (табл. 2).

● **Таблица 2.** Сопоставление динамики результатов гистероскопической оценки эндометрия у пациенток в группах исследования

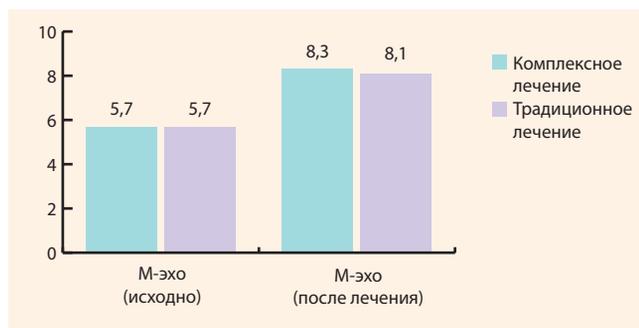
● **Table 2.** Comparison of dynamics of endometrial hysteroscopic assessment results in patients in the study groups

Признак	Доля пациенток (абс/%)		p
	группа А	группа Б	
Норма	54 (72,00)	19 (54,29)	<0,05
Визуальные изменения эндометрия, в т.ч.:	21 (28,00)	16 (45,71)	<0,05
• гиперемия слизистой оболочки	5 (23,81)	4 (25,00)	>0,05
• «неоднородность» эндометрия	9 (42,86)	5 (31,25)	>0,05
• усиление сосудистого рисунка	5 (23,81)	6 (37,50)	<0,05
• внутриматочные синехии	2 (9,52)	1 (6,25)	>0,05

При изучении морфологической картины эндометрия (рис. 1) после завершения лечения ХрЭ в экспериментальной группе было установлено достоверное возрастание доли пациенток, эндометрий которых соответствовал второй фазе менструального цикла: от 81,33 до 100,00% ($p < 0,05$).

● **Рисунок 1.** Сопоставление динамики результатов оценки толщины эндометрия у пациенток в группах исследования

● **Figure 1.** Comparison of endometrial thickness estimation results dynamics in patients in the study groups



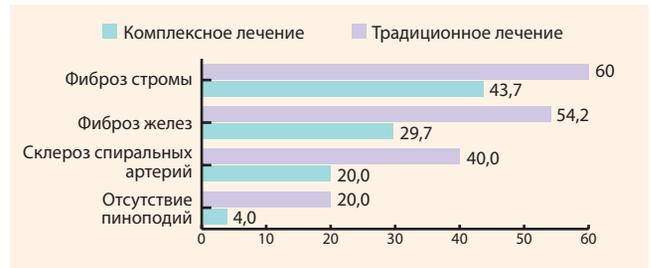
Кроме того, было выявлено сокращение доли пациенток с фиброзом стромы, желез, склерозом спиральных артерий, комплексной железистой гиперплазией, а также очаговой гиперплазией. После проведенного курса лечения в экспериментальной группе перестали выявляться случаи выраженного и грубого диффузно-очагового фиброза стромы, тогда как в группе сравнения они по-прежнему регистрировались (рис. 2).

Сравнительный анализ результатов повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ (табл. 3) также выявил существенные различия между группами (рис. 3).

Сопоставление результатов повторного иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия у

● **Рисунок 2.** Анализ результатов морфологического исследования эндометрия у пациенток в обеих группах

● **Figure 2.** Analysis of endometrial morphological study results in patients in both groups



● **Таблица 3.** Результаты повторного исследования состояния пиноподий после завершения курса терапии ХрЭ

● **Table 3.** Results of the re-examination of the state of pynopods after completion of the treatment of ChrE

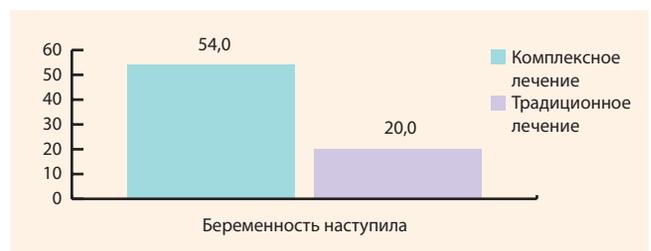
Состояние пиноподий	Доля пациенток (абс/%)		p
	группа А	группа Б	
Развивающиеся	21 (28,00)	8 (22,86)	>0,05
Развитые	52 (69,33)	23 (65,71)	>0,05
Регрессирующие	2 (2,67)	4 (11,43)	<0,05
Наличие участков без пиноподий	3 (4,00)	7 (20,00)	<0,05
Пиноподии разной формы	10 (13,33)	21 (60,00)	<0,01
Пиноподии разных размеров	9 (12,00)	22 (62,86)	<0,01

пациенток в группах исследования позволило выявить достоверные экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителиальных клетках желез и строме (табл. 4).

Таким образом, проведенный анализ результатов лечения ХрЭ в группах исследования позволил установить, что в группе с использованием Антиадгезина и ПП была более выраженная, чем в группе с традиционной схемой, динамика размеров матки, а также индекса резистентности спиральных артерий. Также после проведенного лечения в экспериментальной группе значительно меньше, чем в группе сравнения, выявлялись признаки воспаления. Отмечалось и более выраженное влияние предлагаемой схемы терапии ХрЭ, по сравнению с традиционной схемой, на состояние пиноподий: в эксперимен-

● **Рисунок 3.** Сравнение исходов лечения в группе исследования и группе сравнения

● **Figure 3.** Comparison of treatment outcomes in study group and comparison group



● **Таблица 4.** Динамика количественной и качественной характеристик ER- и PR-рецепторов в эпителии и строме эндометрия у пациенток в группах исследования

● **Table 4.** Dynamics of quantitative and qualitative characteristics of ER- and PR-receptors in epithelium and stroma of endometrium in patients in study groups

Группы	Количество рецепторов				
	норма	умеренный дефицит	выраженный дефицит	избыток	отсутствие
ER в glandularном эпителии					
группа А	52 (69,33)	11 (14,67)	1 (1,33)	11 (14,67)	0
группа Б	19 (54,29)	7 (20,00)	2 (5,71)	7 (20,00)	0
р	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-
ER в строме					
группа А	44 (58,67)	21 (28,00)	1 (1,33)	8 (10,67)	1 (1,33)
группа Б	16 (45,71)	11 (31,43)	4 (11,43)	1 (2,86)	3 (8,57)
р	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
PR в glandularном эпителии					
группа А	52 (69,33)	9 (12,00)	0	14 (18,67)	0
группа Б	23 (65,71)	6 (17,14)	1 (2,86)	4 (11,43)	1 (2,86)
р	>0,05	>0,05	-	>0,05	-
PR в строме					
группа А	63 (84,00)	3 (4,00)	4 (5,33)	5 (6,67)	0
группа Б	27 (77,14)	3 (8,57)	1 (2,86)	4 (11,43)	0
р	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	-

тальной группе достоверно реже, чем в группе сравнения, выявлялись пациентки с регрессирующими пиноподиями, с участками без них, а также реже регистрировались явления мозаицизма. Кроме того, в экспериментальной группе была доказательно больше, чем в группе сравнения, доля женщин с нормальной экспрессией ER (как в эпителии, так и в строме), с нормальной экспрессией PR в строме, а также значимо меньше доля пациенток с выраженным дефицитом ER в строме.

При анализе эффективности применения ЭКО в группе комплексной терапии показатель составил 54,0%, а в группе традиционной терапии – 20,0% ($p < 0,05$).

В результате проведенного лечения после использования высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) и ПП («Лаеннек») – удачной подготовки матки как плодоставности наступила беременность у 40 женщин (54%) после проведенных программ ЭКО: у 17 (22,6%) женщин беременность завершилась срочными родами, у 6 (8%) – неразвивающейся беременностью на сроке 6–8 нед. Опорожнение матки проводилось по схеме: 600 мг мифепристона перорально (Мироприсстон), через 24 ч двукратный пероральный прием мизопростола (Миролют) по 400 мкг с интервалом 3 ч под наблюдением врача.

Выводы

1. Женщины с ХрЭ и неудачами ЭКО в анамнезе формируют группу пациенток позднего репродуктивного возраста ($38,44 \pm 2,16$), состоящих в зарегистрированном браке (90,6%), без вредных привычек (69,33%), проживающих в городе (87%) и имеющих высшее образование (78%). Характерно наличие урогенитальной инфекции (100%), а также вирусной инвазии эндометрия (97%), которая обусловлена наличием в анамнезе внутриматочных вмешательств.
2. У экспериментальной группы пациенток эндометрий характеризовался сочетанием склероза спиральных артерий (72%) и средней и тяжелой степени (56 и 23%) фиброза стромы (91%), отсутствием пиноподий (49,3%), выраженным дефицитом ER и PR в эпителии (9 и 6,7% соответственно) и строме эндометрия (21,3 и 6,7% соответственно).
3. Применение в комплексной терапии технологии аспирации эндометрия, введения в полость матки высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин), а также применение внутривенно гидролизата плаценты человека «Лаеннек» способствует увеличению толщины эндометрия (с 5,73 до 8,5 мм, $p < 0,05$), росту пиноподий (до 40% и выше, $p < 0,05$), уменьшению или исчезновению признаков фиброза стромы ($p < 0,05$) и нормализации уровня экспрессии ER ($p < 0,01$) и PR ($p < 0,05$) в строме эндометрия.
4. При оценке результатов лечения в сравниваемых группах было установлено, что при использовании предложенного комплекса терапии частота наступления клинической беременности по сравнению с таковой при традиционном лечении повышается в 2,5 раза (54% против 20% соответственно, $p < 0,05$).
5. Разработанная схема комплексной терапии при ХрЭ позволяет повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с неудачами в анамнезе, а также провести реабилитацию эндометрия после терапии хронического эндометрита для достижения и пролонгации беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из значимых нарушений репродуктивной функции женщины по-прежнему остается хронический эндометрит. Механизмы возникновения хронического эндометрита, которые определяют выбор метода лечения, недостаточно изучены, особенно у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения. Анализ современных данных свидетельствует о том, что проблема восстановления фертильности у женщин с функционально несостоятельным эндометрием далека от решения. Несмотря на то что эндометрий является отражением эндокринной регуляции у женщины, локальные внутриматочные нарушения могут критически нарушить репродуктивную функцию женщины и требуют обязательного применения локальных методов лечения, направленных на улучшение процессов имплантации

эмбриона и прогрессирование беременности. Перед каждым врачом акушером-гинекологом и репродуктологом встает вопрос: лечить ли пациенток с бессимптомным течением хронического эндометрита перед программой ЭКО, у которых по данным гистероскопии, диагностического выскабливания или пайпель-биопсии эндометрия выявляется хронический эндометрит?

Анализ результатов настоящего исследования показал, что патогенетическими особенностями хронического эндометрита, приводящего к неудачам программ экстракорпорального оплодотворения, является сочетание контаминации условно-патогенных вирусов, склероза спиральных артерий и фиброза стромы. Также при исследовании пациенток было выявлено отсутствие пиноподий, выраженный дефицит ER и PR в строме и эпителии эндометрия. Результаты позволили совершенствовать традиционную терапию хронического эндометрита путем включе-

ния в комплексную терапию аспирации на 24–25 дмц, введения высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой в виде геля (Антиадгезин) после аспирации, а также системного применения гидролизата плаценты человека («Лаеннек») с целью стимуляции ангиогенеза.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили модифицировать традиционный подход к терапии хронического эндометрита у женщин с неудачами ЭКО в анамнезе.

Предложенная модификация в сравнении с традиционной статистически значимо ($p < 0,05$) повышает эффективность лечения, увеличивая вероятность наступления клинической беременности.



Поступила / Received 16.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.07.2020

Принята в печать / Accepted 03.07.2020

Список литературы

1. Рудакова Е.Б., Замаховская Л. Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей. *Лечащий врач*. 2015;(12):12. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>.
2. Унанян А.Л., Косович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2014;(11):35. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/11/15435572/>.
3. Гайдарова А.Х., Самарина Е.А., Кульчицкая Д.Б., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю., Сычева А.Ю. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;(2):80–83. doi: 10.17116/rosakush201515280-84.
4. Гайдарова А.Х., Кульчицкая Д.Б., Сычева А.Ю., Алисултанова Л.С., Котенко Н.В., Тарасова Т.Ю. Динамика функциональных характеристик микроциркуляторного русла у пациенток позднего репродуктивного возраста с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2014;91(4):33–37. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2014/4/030042-8787201447>.
5. Курносенко И. В., Долгушина В. Ф., Спиридонова К. С., Горелик Г. Л. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе. *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015;(1):40–42. Режим доступа: <https://journal.gynecology.school/statyi/genitalnaja-infekcija-u-beremennyh-s-hronicheskim-jendometritom-v-anamneze-2/>.
6. Кириченко А.К., Базина М.И., Зыкова Л.Д., Али-Риза А.Э. Сравнительная характеристика ранних этапов развития эктопической и маточной беременности. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2003;40(5):10–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17568067>.
7. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Левишвили М.М., Ершова И.Ю. Клинические исходы стандартных программ ЭКО у пациенток с ультразвуковыми признаками «тонкого» эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами. *Проблемы репродукции*. 2016;(3):57–62. doi: 10.17116/repro201622357-62.
8. Левишвили М.М., Демура Т.А., Мишиева Н.Г., Файзуллина Н.М. Суррогатное материнство: исторический обзор. Особенности течения беременности и родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;(2):49–55. doi: 10.17116/rosakush201515249-55.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
10. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317–2323. doi: 10.1101/gr.096651.109.
11. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Polisen A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1325–1329. doi: 10.1007/s00404-011-2138-9.
12. Di Spiezio Sardo A., Palma F., Calagna G., Zizolfi B., Bifulco G., Darwish A.M. (ed). *Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility*. Rijeka: Intech Open; 2016. doi: 10.5772/63023.
13. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):20–28. doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
14. Глухов Е.Ю., Богданова А.М., Козырева Е.Н. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):32–37. doi: 10.17116/rosakush201515132-37.
15. He M., Shu J., Huang X., Tang H. Association between estrogen receptor gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a metaanalysis. *J Assist Reprod Gen*. 2015;32(2):297–304. doi: 10.1007/s10815-014-0393-y.
16. Traver S., Scalici E., Mullet T., Molinari N., Vincens C., Anahory T., Hamamah S. Cell-free DNA in Human Follicular Microenvironment: New Prognostic Biomarker to Predict in vitro Fertilization Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136172. doi: 10.1371/journal.pone.0136172.
17. Di Spiezio Sardo A., Spinelli M., Bramante S., Scognamiglio M., Greco E., Guida M. et al. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):462–469. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.007.
18. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спуска. *РМЖ*. 2017;(12):895–899. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/vnutrimatochnye_sinehii_vek_spustya/#ixzz65klwl8N.
19. Ярилин А., Феденко Е., Каримова И. Лаеннек – лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека. *Иньекционные методы в косметологии*. 2010;(4):30–38.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А., Керимкулова Н.В., Гилельс А.В., Молекулярные механизмы воздействия экстрактов плаценты человека на пигментобразование кожи. *Вестник эстетической медицины*. 2012;11(3):70–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18079357>

References

1. Rudakova E.B., Zamahovskaya L.Yu. Women's infertility and non-specific infections of lower region of genital tracts. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2015;(12):12. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>
2. Unanyan A.L., Kosovich Yu.M. Chronic endometritis: aetiopathogenesis, diagnostics, clinics and treatment. Meaning of antifibrous therapy. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2014;(11):35. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/12/15436352>
3. Gaydarova A.Kh., Samarina E.A., Kulchitskaya D.B., Kotenko N.V., Tarasova T.Yu., Sycheva A.Yu. Efficiency of monotherapeutic procedures using physical factors in patients with chronic Endometritis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;(2):80–83. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515280-84.
4. Gaydarova A.Kh., Kulchitskaya D.B., Sycheva A.Yu., Alisultanova L.S., Kotenko N.V., Tarasova T.Yu. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2014;91(4):33–37. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kultury/2014/4/030042-8787201447>.
5. Kurnosenko I.V., Dolgushina V.F., Spiridonova K.S., Gorelik G.L. Genital Infection in Pregnant Women with History of Chronic Endometritis. *Doktor.Ru. Ginekologiya Endokrinologiya = Doctor.ru. Gynecology Endocrinology*. 2015;(1):40–42. (In Russ.) Available at: <https://journal.gynecology.school/statyi/genitalnaja-infekcija-u-beremennyh-s-hronicheskim-jendometritom-v-anamneze-2/>.

6. Kirichenko A.K., Bazina M.I., Zykova L.D., Ali-Riza A.E. Comparative analysis of ectopic and uterine pregnancy early stages development. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2003;40(5):10–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17568067>.
7. Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A., Leviashvili M.M., Yershova I.Yu. Clinical outcomes of standard IVF in patients with ultrasonographic evidence of «thin» endometrium and the influence of intensive estrogen support on endometrial receptivity. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;(3):57–62. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201622357-62.
8. Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishiyeva N.G., Fayzullina N.M. Surrogate motherhood: A historic review. The specific features of the course of pregnancy and labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;(2):49–55. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515249-55.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
10. NIH HMP Working Group, Peterson J., Garges S., Giovanni M., McInnes P., Wang L., Schloss J.A. et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009;19(12):2317–2323. doi: 10.1101/gr.096651.109.
11. Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M., Poliseo A., Coscia M.F., Monno R., De Vito D. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1325–1329. doi: 10.1007/s00404-011-2138-9.
12. Di Spiezio Sardo A., Palma F., Calagna G., Zizolfi B., Bifulco G., Darwish A.M. (ed.). *Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility*. Rijeka: Intech Open; 2016. doi: 10.5772/63023.
13. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Current possibilities of cell therapy for Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):20–28. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
14. Glukhov E.Yu., Bogdanova A.M., Kozyreva E.N. Low-frequency ultrasound treatment for patients with chronic endometritis and different types of infertility. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):32–37. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201515132-37.
15. He M., Shu J., Huang X., Tang H. Association between estrogen receptor gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a metaanalysis. *J Assist Reprod Gen*. 2015;32(2):297–304. doi: 10.1007/s10815-014-0393-y.
16. Traver S., Scalici E., Mullet T., Molinari N., Vincens C., Anahory T., Hamamah S. Cell-free DNA in Human Follicular Microenvironment: New Prognostic Biomarker to Predict in vitro Fertilization Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136172. doi: 10.1371/journal.pone.0136172.
17. Di Spiezio Sardo A., Spinelli M., Bramante S., Scognamiglio M., Greco E., Guida M. et al. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):462–469. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.007.
18. Popov A.A., Manannikova T.N., Alieva A.S., Fedorov A.A., Bespalov A.G. Intrauterine synechiae: a century later. *RMZh = RMI*. 2017;(12):895–899. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vnutrimatochnye_sinehii_vek_spustya/#ixzz6SkJlW8N.
19. Yarin A., Fedenko E., Karimova I. Laennec – a drug based on human placenta hydrolyzate. *In'ektsionnye metody v kosmetologii = Injection Techniques in Cosmetology*. 2010;(4):30–38. (In Russ.)
20. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Dibrova E.A., Kerimkulova N.V., Gilyels A.V. Human's placenta extracts influence on skin chromogenesis molecular mechanisms. *Vestnik esteticheskoy meditsiny = Herald of Aesthetic Medicine*. 2012;11(3):70–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18079357>.

Информация об авторах:

Сабирова Венера Леонидовна, врач-репродуктолог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий многопрофильной клиники «АВА-Казань-Скандинавия»; 420111, Россия, Казань, ул. Профсоюзная/Астрономическая, д. 19/15; e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru
Илизарова Наталья Александровна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»; 420111, Россия, Казань, ул. Льва Толстого, д. 4; главный врач клиники «Мать и дитя»; 420089, Россия, Казань, ул. Даурская, д. 34А; e-mail: nilizarova@mail.ru

Information about the authors:

Venera L. Sabirova, Reproductologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, “AVA-Kazan-Scandinavia” Multidisciplinary Clinic; 19/15, Profsoyuznaya St., Kazan, 420111, Russia; e-mail: sabirova-vl@avaclinic.ru
Natalya A. Ilizarova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kazan State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Lev Tolstoy St., Kazan, 420111, Russia; Chief Medical Officer of the “Mother & Child” Clinic; 34A, Daurskaya St., Kazan, 420089, Russia; e-mail: nilizarova@mail.ru