

Орехов Роман Евгеньевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧ
ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ
МАТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
доктор медицинских наук

**Оразов
Мекан Рахимбердыевич**

заместитель главного врача по реабилитации
ООО «ХАВЕН» Клинического госпиталя
«Лапино» группы компаний «Мать и дитя»
доктор медицинских наук

**Силантьева
Елена Суликовна**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
№1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. Сеченова Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор

**Зуев
Владимир Михайлович**

заведующая кафедрой физиотерапии
ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы», профессор, доктор медицинских наук

**Куликова
Наталья Геннадьевна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, дом 1).

Защита диссертации состоится «5» июня 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (2020), в мире были бесплодны порядка 186 млн пар. В то же время мета-анализ (2022), включивший более чем 32 исследования и охвативший 124 556 женщин, подтвердил высокую распространённость в популяции женского бесплодия, достигающую 46,3% (Nik Hazlina N.H., Norhayati M.N., Shaiful Bahari I., Nik Muhammad Arif N.A., 2022). В РФ встречаемость женского бесплодия, по данным различных авторов, составляет 17,2%–24,0% (Деряева А.Г., 2019; Кулакова Е.В., 2022).

В современных условиях потенциал населения развитых стран дополнительно снижается по причине увеличения возраста первых родов и уменьшения числа детей в семье, что придаёт проблеме бесплодия важное медико-социальное значение (Савинов Л.И., 2020; Логинов Д.М., 2021; Макаренцева А.О., 2022).

Эволюция вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) от классического экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов к эпохе моделей прогнозирования, использующих искусственный интеллект, произошедшая в последние десятилетия, способствовала поистине глобальной репродуктивной революции в эффективности преодоления бесплодия. Однако, несмотря на значительное развитие ВРТ, частота неудачных попыток ЭКО все еще остается высокой.

По данным различных авторов, только 22–31% циклов приводят к беременности, и лишь 15–22% из них заканчиваются живорождением (U.S. Department of HHS, 2018; ESHRE, 2022). Притом, что достигнутые успехи в сфере ВРТ, без сомнения, улучшают общие показатели для бесплодных пар, результативность преодоления бесплодия остается значимо ниже желаемой, и многие проблемы, в том числе преодоление повторных неудач имплантации (ПНИ), до сих пор далеки от своего окончательного решения (Bashiri A., 2018; Fauser B.C., 2019).

В 2022 году Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) опубликовало пресс-релиз, основанный на статистическом анализе крупного массива данных, показывающий, что в 20–30% случаев бесплодия обусловлено мужскими факторами, 20–35% — женскими, а в 25–40% наблюдений оно обоюдное. Оставшиеся 10–20% классифицируют как идиопатическое бесплодие, и большинство этих пар страдают именно от первичных неудач имплантации или от ПНИ (Pourakbari R., 2020; Busnelli A., 2021; Song J.Y., 2021; ESHRE, 2022).

Степень разработанности темы. Несмотря на то, что репродуктологами уже накоплен огромный опыт в преодолении различных патогенетических вариантов неудач имплантации (от пороков развития матки и снижения рецептивности эндометрия до нарушений соединительной ткани и иммунологических факторов, негативно влияющих на показатели успешности ВРТ),

инструментов прогноза риска ПНИ с высокой прогностической ценностью и однозначно эффективных методов их преодоления пока не разработано (Bashiri A., 2018; Goldman R.H., 2019). ПНИ — это сложная проблема с несколькими переменными. Выделено множество факторов риска, включающих возраст матери, курение обоих родителей, повышение массы тела и уровень стресса (Miller N., 2019; Sermondade N., 2019), однако исследований, учитывающих при выделении групп риска медико-социальную характеристику женщин с ПНИ в анамнезе в доступной литературе на сегодняшний день не представлено.

Исследователи выделяют несколько гипотетических механизмов формирования неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза (в отсутствие структурных аномалий матки): прежде всего это нарушение рецептивности эндометрия, в основе патогенеза которого лежит дефектный стероидный профиль, включающий в себя изменения архитектоники эндометрия. Доказан вклад нарушений иммунного статуса, неоангиогенеза, вазодилатации, дефектов факторов свертывания, генетических детерминант и даже нарушений биоценоза (Kitaya K., 2019; Kolanska K., 2019; Kamalidehghan B., 2020; Cimadomo D., 2021). Однако, несмотря на установленную и многократно подтвержденную как чрезвычайно значимую роль состоятельности эндометрия и его рецептивности в патогенезе ПНИ, вклад нарушений в отдельных звеньях имплантации определён недостаточно, а имеющиеся сведения достаточно противоречивы.

Дискуссионны представления об иммунологических механизмах формирования несостоятельности эндометрия, особенно в отсутствие макроскопического субстрата диагностических признаков хронического эндометрита (ХЭ). Вместе с тем, многообещающими иммунологическими маркерами прогнозирования успешной имплантации в условиях субоптимальной рецептивности у пациенток с ПНИ признаны uNK-клетки и Т-хелперы различных популяций в окне имплантации (Malíčková K., 2021; Mohamed K.L., 2021; Kwak-Kim J., 2021; Díaz-Hernández I., 2021).

Из наиболее эффективных методов преодоления ПНИ исследователи выделяют правильный подбор протокола стимуляции овуляции, введение моноклеарных клеток периферической крови и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, аутоплазменную терапию и физические методы воздействия (Li J., 2017; Mehrafza M., 2019; Makrigiannakis A., 2019; Zhang J., 2021). Физиотерапия остается контраверсионным и дискуссионным методом (Фадеева Н.И., Силантьева Е.С., 2008; Цаллагова Л.В., 2022; Li F., 2021; Shen L., 2022), требующим углублённого изучения и оценки влияния саногенетического воздействия на архитектуру и рецептивность эндометрия, ауто- и паракринные механизмы регуляции локального иммунного статуса, что, в конечном итоге и определяет успешность имплантации и репродуктивные исходы.

Все вышеизложенное определило выбор темы и актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы преодоления повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения.

Задачи исследования:

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы риска повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

2. Определить особенности состояния локального иммунитета эндометрия в фазе пролиферации у пациенток изучаемой когорты.

3. Выявить особенности экспрессии регуляторных и цитотоксических лейкоцитов в эндометрии в период «окна имплантации» у пациенток изучаемой когорты.

4. Разработать и научно обосновать математические модели прогнозирования риска повторных неудач имплантации с использованием клиничко-anamнестических и иммуногистохимических предикторов.

5. Оценить эффективность комплексного лечения (сочетание циклической гормональной терапии и воздействия синусоидальных модулированных токов) в преодолении повторных неудач имплантации.

Научная новизна исследования. В результате проведенного исследования расширены представления о вкладе иммунологических детерминант в патогенез ПНИ у пациенток с бесплодием маточного генеза в отсутствие структурных аномалий матки. Установлены морфофункциональные закономерности иммуногенеза эндометрия в фазе пролиферации и в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием маточного генеза и ПНИ.

Выявлены клиничко-anamнестические и иммуногистохимические предикторы и доказана эффективность прогнозирования риска ПНИ у пациенток изучаемой когорты. Определена ценность иммуногистохимических маркеров uNK-клеток, Т-хелперов различных популяций и маркера адгезии в период «окна имплантации» для выделения группы высокого риска ПНИ среди пациенток с бесплодием маточного генеза.

Разработаны эффективные модели прогнозирования риска ПНИ в когорте пациенток с бесплодием маточного генеза на основе использования клиничко-anamнестических (Модель 1, чувствительность – 80,0%, специфичность – 80,7%) и иммуногистохимических (Модель 2, чувствительность – 96,7%, специфичность – 91,2%) предикторов.

Доказано преимущество комбинированного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию и воздействие электроимпульсными токами, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты.

Теоретическая и практическая значимость. Существенно расширены и углублены имеющиеся сведения о роли локальной иммунологической дисрегуляции в патогенезе

имплантационных нарушений у пациенток с бесплодием маточного генеза. Показано, что триггером повторных неудач ВРТ является снижение иммунологической толерантности к полуаллогенной бластоцисте на фоне иммунологического дисбаланса, обусловленного снижением экспрессии проангиогенных НК-клеток, регуляторных супрессивных Т-хелперов и повышением плотности цитотоксического класса НК- и Т-клеток.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, в том числе морфологических, иммуногистохимических и методов статистического анализа. Разработаны математические прогностические модели, позволяющие стратифицировать пациенток с бесплодием маточного происхождения по степени риска ПНИ и персонализировать тактику их ведения в программах ЭКО.

Практическому здравоохранению предложена эффективная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ПНИ, страдающих бесплодием маточного происхождения, использование которого позволяет повысить ($p < 0,05$) частоту имплантации в 2,6 раза, частоту наступления клинической беременности – в 2,5 раза и живорождения – в 3,2 раза.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в 2018–2022 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, проф., член-корр. РАН В.Е. Радзинский), ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», а также в клинике «Мать и дитя» Кунцево и Клиническом госпитале Лапино «Мать и дитя» ООО «Хавен» (ген. директор — Б.А. Коноплев, гл. врач женского центра клиники — к.м.н. Д.П. Камилова, гл. врач Клинического госпиталя Лапино — к.м.н. Е.И. Спиридонова).

Исследование предусматривало два этапа. Первый этап представлял собой открытое проспективное обсервационное диагностическое исследование, второй — открытое проспективное рандомизированное исследование. Объектом исследования послужили женщины с ПНИ в анамнезе, обратившиеся с целью преодоления бесплодия в клинику «Мать и дитя» Кунцево.

Критериями включения в первый этап исследования (Рисунок 1) явились репродуктивный возраст, женское бесплодие (МКБ-10 N97), ПНИ в анамнезе (МКБ-10 N97.2, три неудачных попытки селективного переноса свежих или размороженных эмбрионов у женщин моложе 35 лет или две попытки — у женщин 35 лет и старше, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Женское бесплодие» (2021), фертильная или субфертильная сперма партнера, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из первого этапа исследования послужили наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз II–III степени, субмукозные миоматозные узлы, полипы

эндометрия, гиперплазия эндометрия (ГЭ), «тонкий» эндометрий на момент осуществления ПЭ, морфологически верифицированный ХЭ без терапии антимикробными препаратами в анамнезе, пороки развития матки, цервикальный фактор бесплодия, наличие противопоказаний к проведению базовой программы ВРТ согласно Приложению №2 к Приказам №107н от 30.08.2012 г. (утратил силу в январе 2021 года) и №803н от 31.07.2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также использование в программах ВРТ донорских ооцитов.



Рисунок 1 — Дизайн диссертационного исследования

В результате анализа 973 историй болезни за период 2017–2021 гг. были отобраны 57 пациенток, соответствовавших критериям включения/исключения, они составили основную группу женщин с ПНИ. Группа сравнения на первом этапе была сформирована из 30 пациенток, соответствовавших вышеназванным критериям включения и исключения, но без ПНИ в анамнезе, успешно преодолевших бесплодие с первой или со второй попытки ЭКО и ПЭ. Все женщины, включённые в исследование, дали добровольное информированное согласие на участие и использование в работе их персональных данных.

Одной из задач первого этапа диссертационного исследования было выявление статистически значимых клиничко-анамнестических факторов риска ПНИ на основании медицинских данных женщин изучаемой когорты. Каждой анализируемой характеристике пациентки присваивали цифровое значение, которое затем вносили в многопольную таблицу.

Итогом вышеописанной обработки медицинской документации явилась база данных, содержащая основную информацию об анамнезе жизни (семейное положение, условия труда, вредные привычки, перенесенные и хронические соматические заболевания), наследственном анамнезе (гинекологические и соматические заболевания у родственников 1-й и 2-й линий родства), акушерско-гинекологическом анамнезе [менархе, коитархе, характеристики менструального цикла (МЦ), беременности, роды, их течение, исходы и осложнения, гинекологические заболевания и оперативные вмешательства на органах малого таза] пациенток изучаемой когорты. В результате статистической обработки массива полученных данных были определены значимые клиничко-анатомические предикторы ПНИ, с учетом которых была построена математическая модель прогнозирования неудач имплантации (Модель 1).

Основной задачей первого этапа исследования явился поиск патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров неудач имплантации в эндометрии в фазе пролиферации и в фазе секреции пациенток с ПНИ. Контрольная группа была представлена 30 соматически здоровыми женщинами 20–42 лет, успешно реализовавшими свою репродуктивную функцию путем естественного зачатия в течение последних 5 лет с учётом вышеперечисленных критериев исключения из исследования.

Пациенткам обеих групп выполняли морфологическое и ИГХ исследования пайпель-биоптатов эндометрия в средней фазе пролиферации (8–10-й дни МЦ) и средней фазы секреции (7–8 дни после дня овуляции, рассчитанного на основании пика ЛГ в моче и данных сонографического исследования). В случае фиксации факта приёма гормональной терапии терапию женщинам изучаемой когорты отменяли и перед выполнением пайпель-биопсии выжидали 3 месяца.

Образцы брали только в том случае, если микробиом мочеполовых путей пациентки был признан здоровым. Доступ к шейке матки осуществляли в стерильной и чистой среде с использованием одноразовых зеркал. Пайпель де Корнье (Pipelle de Cornier®, Laboratoire C.C.D., Франция) вводили в полость матки через цервикальный канал с забором материала методом вытягивания поршня инструмента. Повторяли этот процесс минимум четыре раза. Затем инструмент извлекали, образец помещали в контейнер, заполненный раствором формалина, и хранили при температуре от +2° до +4°С.

Биоптаты фиксировали 10% забуференным формалином, обрабатывали с помощью гистопроцессора Leica ASP 30 и заливали в парафин с помощью Leica EG 1150. Затем срезы окрашивали гематоксилином и эозином толщиной 4 мкм с помощью станции Leica ST 5010. Материал рассматривали под микроскопом Leica DMLB. Для получения изображений использовали цифровую камеру Leica DFC 420. В полученных микропрепаратах эндометрий оценивали на предмет патоморфологических изменений.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия производили с антителами к CD4+ (Т-лимфоциты) – клон SP35 Ventana, CD8+ (Т-лимфоциты) – клон SP57 Ventana, CD20 (зрелые В-лимфоциты) – клон L26 фирмы DAKO, CD56+ NK – клон CD564 Leica Bond, CD138 на плазматические клетки – клон MI15, DAKO, MUC1 – клон MRQ-17 Cell Marque, VWF – клон 36B11 Leica Bond, CD34 – клон QBEnd/10 Leica Bond, ER α – клон GF11 Leica Bond, PR-AB – клон 1E2 Ventana. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IHdSH (США) и Bond-Max (Германия). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации Ultra-Vision TL-015-HD Lab Vision. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров осуществляли в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении $\times 400$ с использованием микроскопа Leica DMLB и цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия).

ИГХ окрашивание антител к ER-A, PR-AB оценивали отдельно в железах и строме эндометрия. Окрашивание антител к CD4, CD8, CD20, CD34, CD56 и CD138 фиксировали только в строме эндометрия (ядра клеток). Отношение клеток поверхностного эпителия, окрашенных антителом к MUC1, к общему количеству эпителиальных клеток определяли во всех срезах эндометрия и выражали в процентах. Окрашивание антителом к MUC1 оценивали в поверхностном эпителии пиноподий. ИГХ окрашивание антителами к CD4, CD8, CD20, CD34, CD56 и CD138 расценивали как сумму DAB-позитивных клеток в полях зрения при 400-кратном увеличении. Для квантификации результатов оценки пиноподий и статистического сравнительного анализа рассчитывали средние показатели количества пиноподий (плотность пиноподий, μm^{-2}). Каждому анализируемому маркеру присваивали цифровое значение, которое затем вносили в многопольную таблицу. Итогом вышеописанной обработки медицинской документации явилась база данных, содержащая информацию об изучаемых маркерах в середине фазы пролиферации и в середине фазы секреции для каждой пациентки. В результате статистического анализа были получены значимые морфологические и ИГХ предикторы ПНИ. С помощью этих предикторов для середины фазы секреции была построена математическая модель прогнозирования ПНИ (Модель 2).

Основной задачей второго этапа диссертационного исследования послужила оценка эффективности комплексного лечения пациенток с ПНИ в сравнении с монотерапией дидрогестероном. Методом рандомизации пациентки основной группы первого этапа ($n=57$) были стратифицированы на две подгруппы: в первой группе ($n=29$) пациентки получали дидрогестерон 10мг \times 3 раза в день с 14-го по 25-й дни цикла в 3 циклах, предшествующих переносу эмбрионов (ПЭ), согласно инструкции по применению препарата. За 3–6 циклов до переноса эмбриона с целью достижения саногенетического эффекта с последующим восстановлением рецептивности им производили курсом внутриполостную электроимпульсную

терапию. Во второй группе (n=28) женщины получали только дидрогестерон 10мг х 3 раза в день с 14-го по 25-й дни цикла в трех циклах, предшествующих ПЭ.

Внутриполостную электроимпульсную терапию осуществляли следующим образом. В течение всей манипуляции пациентка находилась на кушетке, лежа на спине с согнутыми в коленях и разведенными ногами. Полостной электрод вводили в задний свод влагалища, глубина введения была не менее 6 см и ограничивалась препятствием дальнейшему введению. Другой накожный электрод располагали в надлобковой области. Чередовали прямую (положительную) и обратную (отрицательную) электростимуляцию по 10 мин. В начале манипуляции регуляцию силы тока осуществляли путём планомерного увеличения до достижения пациенткой ощущений периодической безболезненной вибрации мышц передней брюшной стенки. Во время сокращений мышц брюшной стенки под вагинальным электродом допускали ощущение давления. Сеансы длительностью 20 минут проводили ежедневно утром, начиная с 6-го дня менструального цикла, в общей сложности – 10 сеансов.

Пациенткам из первой группы было рекомендовано использовать барьерную контрацепцию в течение того месяца, в котором производили физиотерапию, а также в течение двух месяцев после окончания этого курса.

После лечения женщинам обеих групп выполняли ЭКО и ПЭ. Овариальную стимуляцию осуществляли препаратами мочевых и рекомбинантных гонадотропинов, начиная со 2 дня менструального цикла. Их дозировку рассчитывали в соответствии с возрастом, антропометрическими данными, показателями гормональных исследований и овариального резерва пациенток. Спустя 1,5 суток после назначения триггера финального созревания ооцитов (ХГ, рХГ или а-ГнРГ) через своды влагалища под контролем УЗИ с соблюдением правил асептики и антисептики аспирационной иглой производили трансвагинальную пункцию фолликулов (ТВП) и аспирацию ооцитов.

Эмбриолог изучал форму и зрелость ооцитов. Отобранные высококачественные ооциты затем оплодотворяли спермой партнера или донора в тот же день. Эмбриолог оценивал качество эмбрионов, наблюдая за количеством и формой бластомеров, наличием фрагментации и цитоплазматической фрагментацией на 3-й день. Качество эмбрионов на 5-й день развития определяли с помощью системы классификации Гарднера (Gardner D.K., 2016).

Если свежие эмбрионы не использовали в цикле стимуляции или если перенос планировали на более поздний срок, ранее замороженные эмбрионы размораживали и переносили во время четвертого цикла циклической гормональной терапии. Оценку уровня ХГЧ в плазме осуществляли через 14 дней после переноса свежих/размороженных эмбрионов. На 21 сутки после переноса оценивали наличие плодного яйца в полости матки методом УЗИ и отмечали успех/неуспех имплантации и факт наступления клинической беременности. В сроке

5–6 недель беременности с помощью УЗИ фиксировали наличие или отсутствие сердцебиения. Через 38–42 недели после переноса эмбрионов на основании медицинской документации уточняли исходы гестации. В случаях, если ведение беременности или родоразрешение осуществляли не на базах проведения диссертационного исследования, с пациенткой связывались по телефону для получения достоверной информации о репродуктивном исходе. С помощью статистического анализа на основании полученных данных осуществляли сравнительную оценку эффективности комплексной терапии в соответствующих группах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Группу риска повторных неудач имплантации при бесплодии маточного происхождения в отсутствие структурных аномалий матки формируют курящие (ОШ = 3,5; 95% ДИ: 1,0 – 11,4) пациентки с ожирением или избыточной массой тела (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 1,1 – 25,6), страдающие болезнями системы пищеварения (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,1 – 8,7), имеющие верифицированный хронический эндометрит (ОШ = 11,2; ДИ: 3,8 – 32,2), перенесшие полипэктомии (ОШ = 8,1; ДИ: 2,2 – 29,4), миомэктомии (ОШ = 6,7; ДИ: 2,0 – 21,7) и отдельные диагностические выскабливания (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 1,2 – 8,5).

2. В основе патогенеза повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного происхождения лежит дисфункция стероидных рецепторов и изменение локального иммунитета, субстратом которого является низкая экспрессия проангиогенных НК-клеток, регуляторных супрессивных Т-хелперов вкупе с повышением плотности цитотоксического класса НК- и Т-клеток, что формирует снижение иммунологической толерантности к полуаллогенной бластоцисте.

3. Персонализированный алгоритм преодоления бесплодия с помощью ВРТ у пациенток с бесплодием маточного происхождения в отсутствие структурных аномалий матки должен включать выделение группы риска повторных неудач имплантации на основании клинико-анамнестических предикторов (Модель 1), а в сформированной группе высокого риска – оценку морфофункционального состояния эндометрия с последующим дополнительным прогнозированием персонального риска неудач имплантации (Модель 2).

4. Комплексный терапевтический подход к преодолению несостоятельности эндометрия у пациенток с высоким риском повторных неудач имплантации, включающий использование циклической гормональной терапии в сочетании с электроимпульсными токами, позволяет значимо ($p < 0,05$) повысить частоту имплантации (в 2,6 раза), частоту наступления клинической беременности (в 2,5 раза) и живорождения (в 3,2 раза).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Для обработки полученных данных использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Систематизацию данных производили в Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ выполняли с помощью

пакета программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Визуализацию результатов исследований осуществляли с использованием программ Microsoft Office Word (2016), Microsoft Office Excel (2016), IBM SPSS Statistics v.26 и при помощи онлайн-инструментов StatTech v. 2.8.8 (<https://stattech.ru/>) и Lucidchart (<https://lucid.app/>).

Количественные данные оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (>50) и Шапиро-Уилка (<50). Количественные данные, несоответствующие нормальному распределению, выражали в виде медианы (Me) и квартилей (Q1 – Q3).

Количественные данные, совокупности которых соответствовали критериям нормального распределения, презентовали в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение количественных характеристик, соответствующих критериям нормального распределения, осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение количественных характеристик, не соответствующих критериям нормального распределения, производили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с учётом критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p < 0,05$.

Для демонстрации меры эффекта при сравнении категориальных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), позволяющий продемонстрировать отношение вероятности наступления исхода в основной группе и вероятности наступления исхода в контрольной группе.

С целью оценки точности полученных значений ОШ рассчитывали 95% ДИ, в случае нахождения обеих границ значения >1 или <1 делали вывод о значимости различий для сравниваемых признаков.

Для создания модели, предсказывающей вероятность определённого исхода, использовали метод логистической регрессии. С помощью коэффициента R^2 Найджелкерка измеряли величину дисперсии, которая могла быть объяснена моделью. Для определения наилучших значений параметров оценки исхода (чувствительность и специфичность) применяли анализ ROC-кривой. Точку отсечения для количественного признака определяли по наибольшему значению индекса Юдена.

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась 20 марта 2023 года на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН и

сотрудников Клинического Госпиталя Лапино (д.м.н. Е.С. Силантьева, к.м.н. Р.А. Солдатская, Е.К. Астафьева), протокол заседания №12.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу клиники «Мать и дитя» Кунцево и Клинического Госпиталя Лапино «Мать и дитя» ООО «Хавен», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН. Получены 3 патента на изобретения.

Автор лично выкопировал данные из 973 медицинских карт пациенток с бесплодием, уделив особое внимание 57 пациенткам с ПНИ в анамнезе, которым им были проведены дополнительные обследования, включая пайпель-биопсию эндометрия.

Автор отвечал за достоверность всех первичных данных и осуществлял их анализ, а также интерпретировал полученные результаты.

Автор лично сформулировал выводы, практические рекомендации и научные положения, опубликовал 12 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 5 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что группа пациенток с ПНИ ($n=57$) и группа контроля, в которую вошли женщины, успешно преодолевшие бесплодие с первой или второй попытки ЭКО ($n=30$), были сопоставимы ($p<0,05$) по таким параметрам, как возраст, употребление алкоголя, род занятий, наличие профессиональных вредностей, регистрация брака, болезни сердца и сосудов и онкологические заболевания у родственников 1-й и 2-й линий, другие соматические болезни, исключая болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ожирения, возраст менархе, регулярность, объём и болезненность менструаций, встречаемость доброкачественных заболеваний молочных желёз (ДЗМЖ), невоспалительных болезней шейки матки, частота гиперплазии эндометрия, операций кесарево сечение, родов, абортов и неразвивающихся беременностей в анамнезе, а также по методам ранее используемой контрацепции.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что вышеперечисленные клиничко-анамнестические факторы не оказывают влияние на преодоление бесплодия у пациенток с ПНИ в анамнезе ($p>0,05$).

После расчёта ОШ были определены следующие факторы риска ПНИ (Таблица 1).

Таблица 1 — Клинико-анамнестические факторы риска развития повторных неудач имплантации

Факторы риска	Отношения шансов	95% ДИ	p
Индекс массы тела	-	-	0,023
Курение сейчас или в анамнезе	3,509	1,074 – 11,494	0,031
Сахарный диабет у родственников 1 линии	3,509	1,074 – 11,494	0,031
Болезни ЖКТ	3,125	1,109 – 8,772	0,027
Индекс массы тела больше 24,9 кг/м ²	5,464	1,163 – 25,641	0,019
Продолжительность менструального цикла	-	-	0,006
Длительность менструации	-	-	0,025
Аномальные маточные кровотечения в анамнезе	4,566	0,962 – 21,739	0,041
Раздельные диагностические выскабливания в анамнезе	3,279	8,547 – 1,257	0,013
Полипы эндометрия	8,130	2,202 – 29,412	< 0,001
Миома матки	6,711	2,083 – 21,739	< 0,001
Хронический эндометрит	11,236	3,831 – 32,258	< 0,001
Инфекции, передаваемые половым путём	2,959	1,172 – 7,463	0,020
Длительность бесплодия	-	-	<0,001

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших существующие факторы риска бесплодия и неудач имплантации (Bashiri A., 2018; Moustafa S., 2020; Cimadomo D., 2021; Pirtea P., 2021).

Из числа учтенных факторов были выделены 5 независимых предикторов, которые вошли в разработанную математическую Модель 1 прогнозирования успешной имплантации в программе ЭКО с ПЭ. Она имеет следующее математическое выражение:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z = 4,667 - 1,674X_{\text{ММ}} - 2,506X_{\text{ХЭ}} - 0,459X_{\text{Дл.бесплодия}} - 2,254X_{\text{ИППП}} - 2,362X_{\text{АМК}},$$

а P – вероятность наступления успешной имплантации с 1 или 2 попытки, X_{ММ} – наличие миомы матки в анамнезе (0 – нет, 1 – есть), X_{ХЭ} – наличие ХЭ в анамнезе (0 – ХЭ нет, 1 – ХЭ есть), X_{Дл.бесплодия} – длительность бесплодия (лет), X_{ИППП} – наличие ИППП в анамнезе (0 – нет, 1 – есть), X_{АМК} – АМК в анамнезе (0 – нет, 1 – есть).

Модель 1 оказалась статистически значимой с величиной p<0,001. Оптимальный порог для логистической функции P был определён как 0,356. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 80,0% и 80,7%.

На следующем этапе исследования, при ИГХ анализе биоптатов эндометрия в средней стадии фазы пролиферации (Рисунок 2), у пациенток, страдающих ПНИ, было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение числа экспрессированных CD56+ клеток (медианное значение превышало в 1,8 раза) по сравнению с результатами группы морфологического контроля.

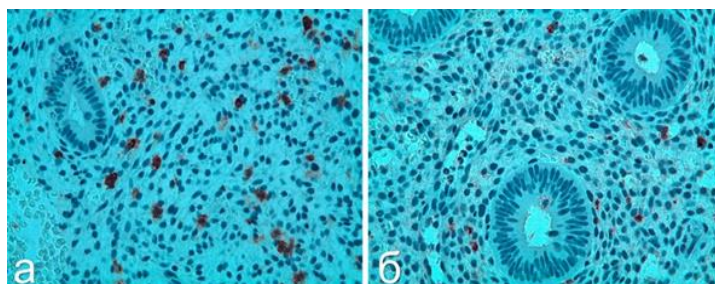


Рисунок 2 — ИГХ, экспрессия CD56+ в биоптатах эндометрия в средней стадии фазы пролиферации, ув. x400 (а — основная группа, ПНИ, положительная экспрессия CD56+, 34 клетки в поле зрения; б — группа морфологического контроля, положительная экспрессия CD56+; 7 клеток в поле зрения)

Это согласуется с существующими представлениями о роли маточных натуральных киллеров в имплантации (Chen X., 2018; Jin X., 2021; Zhang J., 2021; Díaz-Hernández I., 2021).

Согласно полученным данным, у пациенток с ПНИ также было отмечено статистически значимое снижение экспрессии регуляторных CD4+ клеток (медианное значение оказалось меньше в 2 раза, $p = 0,038$) и повышение экспрессии цитотоксических CD8+ клеток (в 1,4 раза, $p = 0,119$) по сравнению с группой морфологического контроля (Рисунок 3).

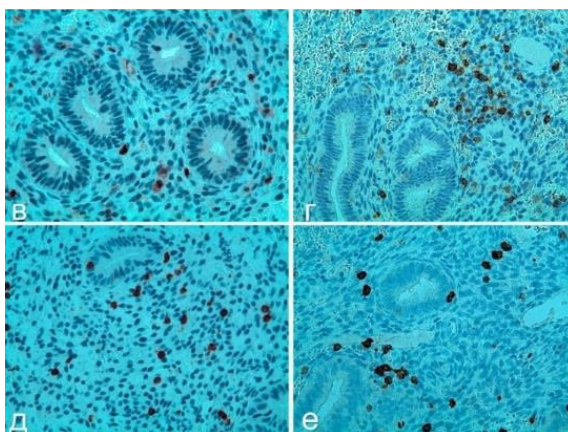


Рисунок 3 — ИГХ, экспрессия CD4+ и CD8+ клеток в биоптатах эндометрия пациенток сравниваемых групп в средней стадии фазы пролиферации, ув. x400 (в — основная группа, экспрессия CD4+; г — группа морфологического контроля, экспрессия CD4+; д — основная группа, экспрессия CD8+; е — группа морфологического контроля, положительная CD8+)

Таким образом, комплексное патоморфологическое исследование позволило выявить дисфункцию местного иммунитета в ткани эндометрия у пациенток с ПНИ. Имеет место дисбаланс между регуляторными и цитотоксическими Т-лимфоцитами в пользу последних, за счёт снижения CD4⁺ клеток и увеличения CD8⁺ клеток. Именно это отличает местный иммунитет исследуемой группы от здоровых из группы морфологического контроля. Похожие данные были получены в исследованиях Li Y. (2020), Malíčková K. (2021), Kwak-Kim J. (2021), Mai C. (2021).

На следующем этапе исследования было проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия, полученных в период «окна имплантации» (на 7-й день после пика концентрации ЛГ) с оценкой экспрессии ключевых иммунологических маркеров и маркеров рецептивности. В ходе морфологического исследования у пациенток с ПНИ по сравнению с фертильными женщинами из группы контроля были обнаружены изменения имплантационной состоятельности эндометрия, характеризующиеся уменьшением числа зрелых и созревающих пиноподий, вплоть до их отсутствия на апикальной поверхности эндометрия (Рисунок 4).

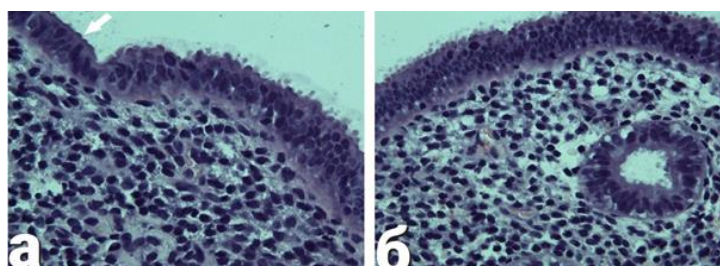


Рисунок 4 — эндометрий соответствует ранней – средней стадии фазы секреции, окраска гематоксилином и эозином, ув. x400 (а – фокус отсутствия пиноподий (стрелка) при ПНИ; б – равномерное расположение пиноподий в группе морфологического контроля)

Для квантификации полученных результатов были рассчитаны средние показатели количества пиноподий (плотность, μm^{-2}) и проведено ИГХ исследование биоптатов эндометрия с антителом к MUC1 с последующим выявлением межгрупповых различий (Таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительный анализ плотности пиноподий, μm^{-2} и экспрессии MUC1

Группы	Пиноподии, μm^{-2}		p	MUC1, %		p
	Me	Q ₁ – Q ₃		Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа ПНИ (n=57)	0,031	0,028 – 0,034	<0,001	24,03	18,94 – 39,01	<0,001
Контрольная группа (n=30)	0,022	0,018 – 0,027		48,34	42,60 – 65,51	

Медиана показателя плотности пиноподий в группе пациенток с ПНИ в сравнении с группой морфологического контроля оказалась выше в 1,4 раза ($p < 0,001$). Вместе с тем были выявлены значимые межгрупповые различия при сравнении уровней экспрессии MUC1, медиана доли окрашенных клеток у пациенток с ПНИ в сравнении с группой морфологического контроля была в 2 раза ниже ($p < 0,001$). Это согласуется с существующими сведениями о роли пиноподий и MUC1 в процессе имплантации (Quinn K.E., 2020; Zarei R., 2020; Francis L.W., 2021; Xi J., 2021).

На следующем этапе был выполнен сравнительный анализ иммуногистохимических реакций с антителами к рецепторам половых гормонов ER α и PR-AB. Обращает на себя внимание достоверное увеличение экспрессии клеток с антителом к ER α в железах и строме эндометрия у пациенток с ПНИ (Рисунок 5 а) и достоверное снижение экспрессии к рецепторам PR-AB в строме эндометрия при одновременном увеличении этого маркера в эпителии маточных желез (Рисунок 5 в) по сравнению с группой морфологического контроля (Рисунок 5 б, г).

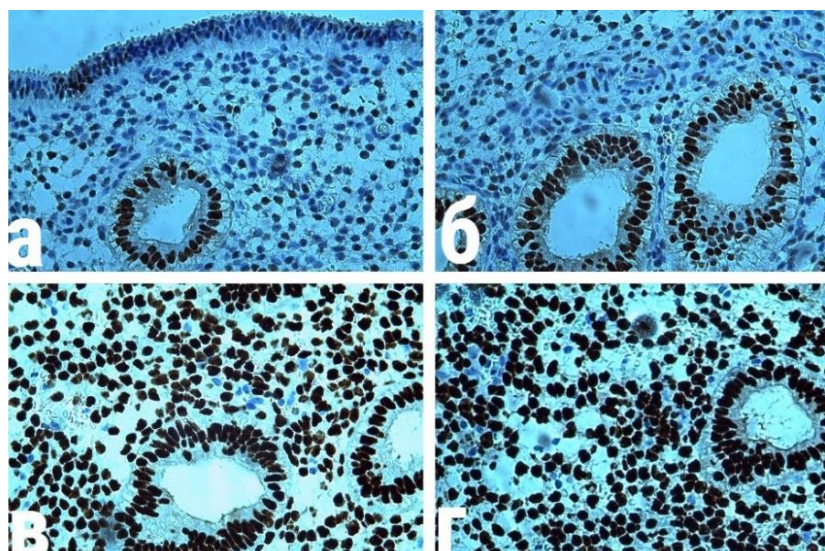


Рисунок 5 — ИГХ, экспрессии маркеров ER α и PR-AB в строме и железах эндометрия, ув. х400 (а, б — положительная экспрессия к рецепторам ER α в железах и строме эндометрия в обеих исследовательских группах; в — положительная экспрессия к рецепторам PR-AB в железах при уменьшении числа положительных клеток в строме эндометрия у пациентки с ПНИ; г — положительная равномерная экспрессия к рецепторам PR-AB в железах и строме эндометрия у пациентки группы морфологического контроля)

Выявленная aberrantная экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону обуславливает нарушения рецептивной способности эндометрия в окне имплантации у пациенток с ПНИ. Дизрегуляция активности стероидных гормонов в результате нарушенной экспрессии их рецепторов является ключевым звеном патогенеза нарушений архитектоники эндометрия, приводящих к имплантационной несостоятельности.

На данном этапе также было выполнено иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии маркеров местного иммунитета в период «окна имплантации» (средняя стадия фазы секреции).

Согласно полученным данным (Таблица 3) у пациенток с ПНИ в биоптатах эндометрия в период «окна имплантации» имеет место значимо более низкая по сравнению с группой морфологического контроля экспрессия регуляторных CD4+ клеток (медианное значение меньше в 1,6 раза, $p = 0,036$) и значимо более высокая экспрессия цитотоксических CD8+ клеток (в 1,8 раза, $p = 0,002$).

Таблица 3 — Сравнительный анализ экспрессии CD4+ и CD8+ клеток в биоптатах пациенток сравниваемых групп в период «окна имплантации»

Группы	CD4+		p	CD8+		p
	Me	Q ₁ – Q ₃		Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа ПНИ (n=57)	4	3 – 7	0,036	16	10 – 39	0,002
Контрольная группа (n=30)	6,5	4 – 9		9	3,25 – 14,75	

Как видно из данных, представленных в Таблице 4, в соотношениях CD4+/CD8+ также были установлены статистически значимые межгрупповые различия.

Таблица 4 — Сравнительный анализ соотношения экспрессии CD8+ и CD4+ клеток в период «окна имплантации»

Группы	CD4+/CD8+		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа ПНИ (n=57)	0,250	0,175 – 0,400	< 0,001
Контрольная группа (n=30)	0,655	0,560 – 0,969	

Таким образом, патоморфологическое исследование продемонстрировало сохранение дисбаланса в местном иммунитете эндометрия пациенток с ПНИ между регуляторными и цитотоксическими Т-лимфоцитами в пользу последних за счёт снижения CD4+ клеток и увеличения CD8+клеток в период «окна имплантации». Похожие данные были получены в исследованиях последних лет, посвященных роли местного иммунитета в процессе имплантации (Li Y., 2020; Malíčková K., 2021; Kwak-Kim J., 2021; Mai C., 2021).

При сравнительном анализе в период «окна имплантации», так же, как и в пролиферативной фазе, было отмечено статистически значимое увеличение ($p < 0,001$) числа

экспрессированных CD56+ клеток у пациенток, страдающих ПНИ (медианное значение превышало в 2,2 раза) по сравнению с результатами группы морфологического контроля (Таблица 5). Это согласуется с мнением ряда исследователей о роли маточных натуральных киллеров в имплантации (Chen X., 2018; Jin X., 2021; Zhang J., 2021; Díaz-Hernández I., 2021).

Таблица 5 — Сравнительный анализ экспрессии CD56+NK клеток в биоптатах пациенток сравниваемых групп в период «окна имплантации»

Группы	CD56+, клетки		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Группа ПНИ (n=57)	11	9 – 16	<0,001
Контрольная группа (n=30)	5	3 – 10	

Полученные данные подтверждают зависимости между экспрессией изучаемых маркеров и процессом имплантации бластоцисты. Их концептуальное осмысление позволило сформулировать и схематически отобразить механизм неудач ВРТ у пациенток с ПНИ в отсутствие структурных аномалий матки (Рисунок 6).

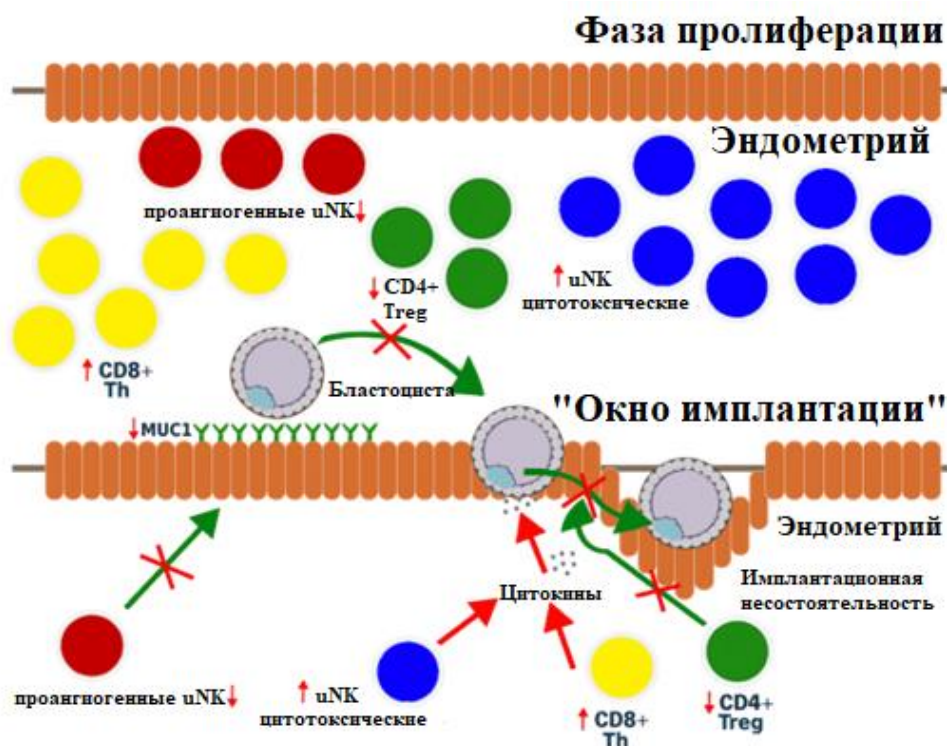


Рисунок 6 — Патогенез ПНИ в отсутствие структурных аномалий матки

Таким образом, в результате сравнительного анализа результатов морфологического и ИГХ исследований, выполненных в период «окна имплантации», были выявлены

прогностически значимые маркеры клинической ситуации, обусловленной ПНИ: плотность пиноподий (μm^{-2}), MUC1, ER α желёз, ER α строма, PR-AB желёз, PR-AB строма (%), CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD56+ (клетки). На их основе методом бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогнозирования вероятности успешной имплантации в программе ЭКО с ПЭ, в которую вошли 3 независимых предиктора (Модель 2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где}$$

$$z = 11,857 + 0,119X_{\text{MUC1}} - 0,484X_{\text{ER}\alpha \text{ строма}} - 0,497X_{\text{PR-AB желёзы}},$$

а P – вероятность наступления успешной имплантации, X_{MUC1} – MUC1, %, $X_{\text{ER}\alpha \text{ строма}}$ – ER α строма, %, $X_{\text{PR-AB желёзы}}$ – PR-AB желёзы, %.

Модель 2 была признана статистически значимой с величиной $p < 0,001$. Оптимальный порог для логистической функции P был определён как 0,339. Модель продемонстрировала чувствительность 96,7% и специфичность 91,2%.

Основной задачей следующего этапа диссертационного исследования послужила сравнительная оценка эффективности комплекса лечения пациенток с ПНИ, который включал циклическую гормональную терапию и воздействие синусоидальными модулированными токами. Полученные результаты просуммированы на Рисунке 7.

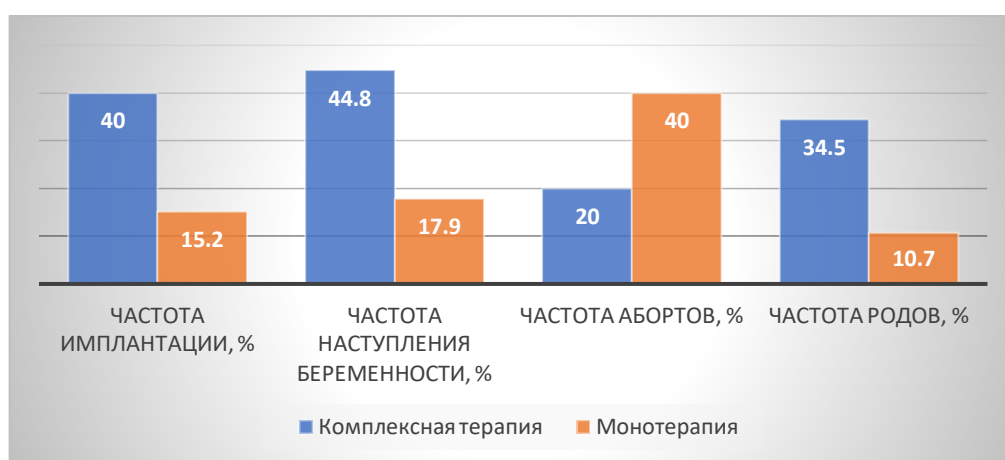


Рисунок 7 — Исходы переноса эмбрионов в сравниваемых группах

Как видно на диаграмме (Рисунок 7), между группами были выявлены значимые различия в исходах в отношении частоты имплантации и частоты наступления беременности. Показатель частоты абортвов оказался в 2 раза выше в группе монотерапии, однако выборка была нерепрезентативной. В группе комплексной терапии установленная частота имплантации оказалась выше в 2,6 раза ($p=0,031$), частота наступления беременности – в 2,5 раза ($p=0,045$), а частота живорождения – в 3,2 раза ($p=0,056$). По данным литературы, персонализированное активизирующее лечение различными методами, в том числе физическими, уже демонстрировало успех в улучшении частоты наступления беременности у пациенток с

эндометриальным фактором бесплодия (Цаллагова Л.В., 2022; Li F., 2021; Xi J., 2021; You F., 2021; Shen L., 2022).

Проведённое диссертационное исследование позволило разработать алгоритм преодоления ПНИ, представленный на Рисунке 8.

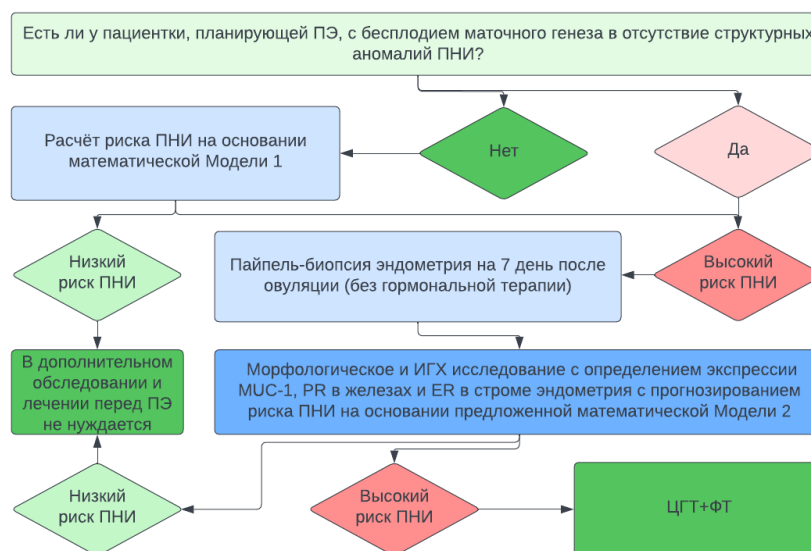


Рисунок 8 – Алгоритм преодоления повторных неудач имплантации в отсутствие структурных аномалий матки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В программах ВРТ большинству женщин так и не удаётся забеременеть после рутинного переноса эмбрионов. При отсутствии органических структурных аномалий матки и исключении эмбрионального фактора ПНИ остаются клинической загадкой в повседневной практике врачей акушеров-гинекологов из-за сложностей в поиске и классификации причин, а также их преодолении с учетом этиологических факторов. Персонализированный подход к ведению пациенток, страдающих бесплодием маточного происхождения в сочетании с ПНИ позволит улучшить в этой когорте репродуктивные исходы лечения с применением ВРТ.

В результате диссертационного исследования были сформулированы следующие **выводы**:

1. Клинико-anamнестическими факторами риска повторных неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза являются: хронический эндометрит (ОШ = 11,2; 95% ДИ: 3,8 – 32,2), полипэктомия (ОШ = 8,1; 95% ДИ: 2,2 – 29,4), миомэктомия (ОШ = 6,7; 95% ДИ: 2,0 – 21,7) в анамнезе; ожирение или избыточная масса тела (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 1,1 – 25,6); курение (ОШ = 3,5; 95% ДИ: 1,0 – 11,4), отдельные диагностические выскабливания (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 1,2 – 8,5) и болезни системы пищеварения (ОШ = 3,1; 95% ДИ: 1,1 – 8,7) в анамнезе.

2. Достоверные отличия состояния локального иммунитета эндометрия в фазе пролиферации у пациенток изучаемой когорты формируют: увеличение экспрессии маркеров цитотоксических маточных натуральных киллеров [9 клеток ($Q_1 - Q_3$: 7 – 15) против 5 ($Q_1 - Q_3$: 3 – 8), $p < 0,001$], снижение экспрессии регуляторных Т-хелперов [2 клетки ($Q_1 - Q_3$: 2 – 6) против 4 ($Q_1 - Q_3$: 2 – 6), $p = 0,038$], а также нарушение соотношения экспрессии CD4+ к CD8+ [0,162 ($Q_1 - Q_3$: 0,143 – 0,188) против 0,387 ($Q_1 - Q_3$: 0,375 – 0,4), $p < 0,001$] и повышение экспрессии В-лимфоцитов [2 клетки ($Q_1 - Q_3$: 1 – 2) против 1 ($Q_1 - Q_3$: 1 – 2), $p = 0,017$].

3. В сравнении с фертильными женщинами для пациенток изучаемой когорты в период «окна имплантации» характерны более высокая экспрессия в эндометрии маркеров клеток натуральных маточных киллеров [11 клеток ($Q_1 - Q_3$: 9 – 16) против 5 ($Q_1 - Q_3$: 3 – 10), $p < 0,001$], более низкая экспрессия маркеров супрессивных Т-хелперов [4 клетки ($Q_1 - Q_3$: 3 – 7) против 6,5 ($Q_1 - Q_3$: 4 – 9), $p = 0,036$], повышение экспрессии цитотоксических Т-клеток [16 клеток в поле зрения ($Q_1 - Q_3$: 10 – 39) против 9 ($Q_1 - Q_3$: 3,25 – 14,75), $p = 0,002$] и снижение соотношения экспрессии маркеров супрессивных Т-хелперов к маркерам цитотоксических Т-лимфоцитов [0,250 ($Q_1 - Q_3$: 0,175 – 0,400) против 0,655 ($Q_1 - Q_3$: 0,560 – 0,969), $p < 0,001$]. Снижение рецептивности эндометрия, выражающееся в значимо более низкой экспрессии маркеров адгезии [24,031% ($Q_1 - Q_3$: 18,943 – 39,017) против 48,349% ($Q_1 - Q_3$: 42,601 – 65,514), $p < 0,001$] и более высокой плотности пиноподий [$0,031 \mu\text{m}^{-2}$ ($Q_1 - Q_3$: 0,028 – 0,034) против $0,022 \mu\text{m}^{-2}$ ($Q_1 - Q_3$: 0,018 – 0,027) ($p < 0,001$)] подтверждает нарушения иммунного гомеостаза в период «окна имплантации».

4. Математическая модель, разработанная на основании клинико-анамнестических предикторов, позволяет стратифицировать пациенток с бесплодием маточного происхождения, имеющих показания к ЭКО и ПЭ, по степени риска повторных неудач имплантации с чувствительностью 80,0% и специфичностью 80,7% (Модель 1). Разработанная на основании иммуногистохимических предикторов математическая модель позволяет повысить эффективность прогнозирования персонального риска повторных неудач имплантации у этих пациенток с чувствительностью 96,7% и специфичностью 91,2% (Модель 2).

5. Комплексное лечение, включающее циклическую гормональную терапию и воздействие синусоидальными модулированными токами, значимо повышает эффективность преодоления бесплодия в сравнении с традиционной терапией: частота успешной имплантации среди получивших комплексное лечение выше в 2,6 раза (40,0% против 15,2%, $p = 0,031$), частота наступления клинической беременности — в 2,5 раза (44,8% против 17,9%, $p = 0,045$), частота живорождения — в 3,2 раза (34,5% против 10,7%, $p = 0,056$).

На основании результатов диссертационного исследования были сформулированы **практические рекомендации:**

1. На этапе планирования ЭКО и ПЭ целесообразно стратифицировать пациенток с бесплодием маточного происхождения (при отсутствии структурных аномалий матки) на группы риска с помощью предложенной математической Модели 1 прогнозирования персонального риска повторных неудач имплантации.

2. При низком риске повторных неудач имплантации пациентка не нуждается в дополнительном обследовании перед началом программы ВРТ.

3. При высоком риске будущей повторной неудачи имплантации пациентке необходимо углублённое обследование с оценкой морфофункционального состояния эндометрия в период «окна имплантации» и дополнительное прогнозирование риска повторной неудачи имплантации на основании предложенной математической Модели 2.

4. При высоком персональном риске повторных неудач имплантации улучшение репродуктивных исходов (наступление беременности и живорождение) у пациенток с маточным генезом бесплодия в отсутствие структурных аномалий матки может быть достигнуто комплексным лечением, включающим циклическую гормонотерапию и воздействие электроимпульсными токами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Л.М. Михалева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 102-106.

2. Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева, Д.П. Камилова [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 21-26.

3. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии / М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, Р.Е. Орехов, Д.П. Камилова [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 8-9. – С. 20-24.

4. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 23-26.

5. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации / В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 27-33.

6. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации / М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов, Д.П. Камилова, Е.С. Силантьева [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 43-48.

7. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия — есть ли причинно-следственная связь? / М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № S3 (29). – С. 61-69.
8. Эффект "разбросанных пазлов": имплантационные нарушения при хроническом эндометрите / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Л.М. Михалева [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – № 6. – С. 93-100.
9. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева, Л.М. Михалева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 92-96.
10. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов, Р.Е. Орехов [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. – 18. – № 8-9. – С. 7-12.
11. Endometrial asynchrony in pathogenesis of implantation impairment in women with infertility associated with endometriosis / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, I.N. Kostin, C.G. Gagaev [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2021. – Т. 37. – № S1. – С. 1-3.
12. Morphological and molecular biological determinants of repeated implantation failure / M.R. Orazov, V.N. Lokshin, E.S. Silantyeva, L.M. Mikhaleva [et al.] // Bulletin of National academy of sciences of the Republic of Kazakhstan. – 2020. – V. 3. – № 385. – P. 6-15.
13. Патент № 2748191 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/53, G01N 1/30. Способ определения степени выраженности хронического эндометрита у женщин с маточным фактором бесплодия после неудачного экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (варианты): №2021101215: заявл. 2021.01.21: опубл. 2021.05.20 / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева, П.А. Семенов, Р.Е. Орехов, Е.В. Лагутина.
14. Патент № 2746643 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/425, А61N 1/18. Способ повышения рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной эндометриальной дисфункцией, при подготовке к проведению процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по криопротоколу: №2021101216: заявл. 2021.01.21: опубл. 2021.04.19 / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева, Л.М. Михалева, Е.В. Лагутина, Р.Е. Орехов, П.А. Семенов.
15. Патент № 2748191 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/53, G01N 1/30. Способ оценки имплантационной состоятельности эндометрия при повторных неудачах имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом: №2021101217: заявл. 2021.01.21: опубл. 2021.04.19 / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина, Е.С. Силантьева, Р.Е. Орехов, Е.В. Лагутина, П.А. Семенов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПОВТОРНЫХ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Орехов Роман Евгеньевич
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено поиску морфофункциональных особенностей эндометрия пациенток с бесплодием маточного генеза и улучшению исходов преодоления у них повторных неудач имплантации. Определена ценность иммуногистохимических маркеров uNK-клеток, Т-хелперов различных популяций и маркера адгезии в «окне имплантации» для выявления среди этой когорты групп высокого риска повторных неудач имплантации. Разработаны математические прогностические модели с использованием клинико-анамнестических и иммуногистохимических предикторов для стратификации пациенток с бесплодием маточного происхождения (по степени риска), что позволит повысить результативность программ ЭКО и снизить риск неудачи имплантации. Доказано преимущество ($p < 0,05$) комбинированного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию и воздействие электроимпульсных токов, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты (частота успешной имплантации среди получивших комплексное лечение выше в 2,6 раза, частота наступления клинической беременности – в 2,5 раза, частота живорождения – в 3,2 раза).

EFFECTIVENESS OF OVERCOMING REPEATED IMPLANTATION FAILURES IN PATIENTS WITH INFERTILITY OF UTERINE GENESIS

Orekhov Roman Yevgenyevich
(RUSSIA)

This dissertation study is devoted to the search for morphofunctional features of the endometrium of patients with infertility of uterine genesis and improvement of the outcomes of overcoming repeated implantation failures in them. The value of immunohistochemical markers of uNK-cells, T-helper cells of different populations and the adhesion marker in the "implantation window" was determined to reveal high-risk groups for repeated implantation failures among this cohort. Mathematical prognostic models were developed using clinic-anamnestic and immunohistochemical predictors to stratify patients with infertility of uterine origin (by risk level), which will improve the efficiency of IVF programs and reduce the risk of implantation failure. The combined treatment method, including cyclic hormone therapy and the use of electric pulse currents, was shown to be superior ($p < 0.05$) in overcoming infertility and improving reproductive outcomes in the patients of the study cohort (the rate of successful implantation was 2.6 times higher among those who received comprehensive treatment, the rate of clinical pregnancy was 2.5 times higher, and the rate of live births was 3.2 times higher).