

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

ЛАГУТИНА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МАТОЧНОГО
ГЕНЕЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ,
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
доктор медицинских наук

Научный консультант:
Силантьева Елена Суликовна,
доктор медицинских наук

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ГЕНЕЗЕ МАТОЧНОГО БЕСПЛОДИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. РОЛЬ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Актуальность проблемы бесплодия	16
1.2 Роль состояния эндометрия в успехе имплантации	18
1.3 Причины невосприимчивости эндометрия	20
1.4 Современная концепция патогенеза маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия.....	22
1.5 Морфофункциональные особенности эндометриальной гипоплазии.....	23
1.6 Современные методы диагностики маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия.....	25
1.7 Методы лечения маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Дизайн исследования и характеристика его объектов	38
2.2 Методы исследования	45
2.3 Сонографическое исследование	45
2.4 Допплерометрическое исследование	46
2.5 Пайпель-биопсия эндометрия.....	46
2.6 Гистероскопическое исследование состояния полости матки	47
2.7 Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия	48
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ГЕНЕЗА	51
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	66
4.1 Стероидный профиль эутопического эндометрия	67

4.2 Маркеры воспаления эндометриального эндометрия	73
4.3 Маркеры ангиогенеза эндометриального эндометрия	77
4.4 Маркеры имплантационной состоятельности эндометриального эндометрия	78
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	84
5.1 Результаты сонографического исследования	84
5.2 Результаты доплерометрического исследования	87
5.3 Результаты гистероскопического исследования	99
ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МАТОЧНЫМ ФАКТОРОМ	110
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153
ПРИЛОЖЕНИЯ	166
Приложение А (справочное). Перечень обязательных обследований и сроки годности результатов обследования для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий	166
Приложение Б (справочное). Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й перцентиль и 95%-й доверительный интервал), ВОЗ (2010 г.)	168
Приложение В (справочное). Классификация эмбрионов на стадии бластоцисты	169
Приложение Г (обязательное). Методика выполнения эндометриального скретчинга	170
Приложение Д (обязательное). Методика выполнения интерференцтерапии	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблема бесплодия – одна из наиболее актуальных в области охраны репродуктивного здоровья, имеющая медицинское, социальное и экономическое значение. Эксперты ВОЗ считают долю бесплодных браков в 15–20% от общего числа супружеских пар критическим уровнем для воспроизводства населения [15], угрожающим национальной безопасности страны. В России данный показатель вплотную приближается к критической планке и составляет, по скромным подсчетам, 10–15% [15]. В отечественных клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (2021) указана более высокая доля бесплодных браков – от 17 до 24% в разных регионах [18]. По данным Росстата, в России в 2018 году показатель заболеваемости бесплодием у женщин составил 273,8, увеличившись с 2005 года почти в 2 раза [17]. В этой связи сохранение репродуктивного здоровья – одно из приоритетных направлений государственных программ в Российской Федерации.

Инфертильность маточного происхождения в общей структуре бесплодия занимает около 50% [18]. К этой форме относят и бесплодие, обусловленное нарушением процесса имплантации. Одной из самых обсуждаемых форм маточного бесплодия остается гипоплазия эндометрия, которую идентифицируют при сонографии при толщине эндометрия М-эхо 7 мм и менее [68]. Точных сведений ее о распространенности нет, поскольку само понятие гипоплазия эндометрия не стандартизовано, а разные авторы понимают под ним разную толщину слизистой оболочки, но по данным Canadian Fertility and Andrology Society (2019), частота ее встречаемости у пациенток в протоколах ЭКО составляет до 2,5% [89].

Бесплодие маточного генеза – сложная и многогранная проблема с широким спектром этиологических факторов и патогенетических механизмов, которые до сих пор малоизучены и служат предметом активных научных дискуссий.

К настоящему времени лечение маточного бесплодия проблематично и представляет собой весьма сложную, но одновременно важную задачу. В

современной научной литературе описано множество способов лечения таких пациенток, но большинство из этих методик дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. В небольших российских исследованиях (уровень доказательности D) эффективность эстроген-гестагенной терапии оценивают в 52,2% (в смешанной группе пациенток с гипоплазией эндометрия как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) и 49,3% (у пациенток с эндометриальной гипоплазией) [33].

Описаны положительные результаты использования аутоплазмы у пациенток с гипоплазией эндометрия: увеличение толщины эндометрия на фоне лечения [56, 58, 68, 111], значимое повышение частоты имплантации (с 7,94 до 11,67%) и наступления клинической беременности (с 20 до 44,12%) [70]. Эффективность скретчинга в ряде исследований была оценена в 26–39% [72, 77, 90], но в ряде работ результативность процедуры опровергнута [61, 76, 82].

При использовании колониестимулирующего фактора отмечено улучшение восприимчивости эндометрия, повышение показателей имплантации в среднем до 32%, частоты наступления беременности – до 48% [98]; улучшение перфузии и толщины эндометрия в среднем с 6,4 до 9,3 мм [69]. Однако в ряде других работ не обнаружено значимой разницы в изучаемых показателях [93].

На фоне использования гормона роста увеличилась частота имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) [67].

Однако большинство из этих методик дискуссионны и требуют дальнейших исследований высокого качества по оценке эффективности и безопасности, а в мета-анализах, систематических обзорах и завершившихся крупных мировых исследованиях пока не подтверждено увеличение частоты имплантации под действием подобной терапии при гипоплазии эндометрия.

Все вышеизложенное диктует необходимость проведения исследования высокого качества.

Степень разработанности темы. Этиология и патогенез infertility маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, не обобщены и не систематизированы. Успех имплантации при естественном зачатии и в циклах ВРТ

зависит от качества эмбриона и восприимчивости эндометрия. По оценкам специалистов, качество эмбрионов ответственно за треть неудач имплантации, в то время как субоптимальная восприимчивость эндометрия и нарушение «диалога» эмбриона и эндометрия – за оставшиеся две трети [62].

Эндометриопатию, обусловленную изменением толщины эндометрия дифференцируют как гипоплазию. Несмотря на многочисленные исследования эндометриальной гипоплазии, сохраняется ряд нерешённых проблем: данный термин не стандартизирован, и не во всех работах подтверждена четкая корреляция между гипоплазией эндометрия и неудачами имплантации, что, возможно, связано с расхождениями в когортах наблюдаемых пациенток.

Один из механизмов реализации морфофункциональных дефектов эндометрия может быть связан с локальным воспалением и фиброзом стромы базального слоя, что способствует нарушению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам [43]. Рецептивность эндометрия зависит также от факторов, определяющих субэндометриальный кровоток [31, 55]. Нарушения гемодинамики неблагоприятно влияют на васкуляризацию эндометрия и рост железистого эпителия. Другой триггер формирования гипо- и дистрофического эндометрия – повреждение клеток после экстремального экзо- или эндогенного воздействия, с дальнейшим нарушением биосинтеза вследствие повреждений генома или истощения репаративных способностей ткани, что сопровождается ишемией, неадекватной регенерацией [31], морфологическими изменениями в тканях, десинхронизацией процессов созревания и, как результат, снижением восприимчивости эндометрия. Эндометриопатия (ЭП) означает реконструктивно-пластическую недостаточность ткани, ее дистрофические изменения, что клинически выражается нарушениями менструальной и репродуктивной функций, гестационными осложнениями. Нередко можно наблюдать сочетанные этиопатогенетические механизмы формирования ЭП [26].

Для выявления гипоплазии эндометрия в настоящее время широко используют ТвУЗИ, гистероскопию и биопсию эндометрия, а оценка иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия в период

«имплантационного окна» не нашла широкого применения в рутинной практике. Единственный достоверный и хорошо изученный предиктор успеха имплантации – толщина эндометрия (М-эхо). Однако без морфологического подтверждения УЗИ пока не может быть самодостаточным инструментом диагностики, а биопсия – инвазивное вмешательство, применение которого ограничено в ряде ситуаций (например, для контроля промежуточных результатов лечения). В этой связи внимание исследователей направлено на повышение прогностической ценности УЗИ и иммуногистохимических исследований.

Для оценки восприимчивости эндометрия изучали экспрессию молекулярно-биологических маркеров (интегрины, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, колониестимулирующий фактор, ИЛ-15, LIF, TGF-1, VEGF и др.) [45, 3, 25]. Однако «идеального маркера» рецептивности эндометрия пока не найдено, и ни один из них пока не готов к внедрению в клиническую практику [62].

Предложены различные варианты коррекции ЭП на этапе подготовки к беременности, которые учитывают многофакторный этиопатогенез истончения эндометрия: циклическая гормонотерапия, микрохирургические методы (скретчинг), применение плацентарных препаратов, стволовых клеток, колониестимулирующего фактора и др., но полученные доказательства восстановления функции эндометрия и репродуктивных исходов у пациенток данной группы достаточно скромны. В небольших исследованиях (уровень доказательности D) эффективность эстроген-гестагенной терапии оценивают в 52,2% (в смешанной группе пациенток с эндометриальной гипоплазией как в сочетании с НЛФ, так и в циклах ЭКО) и 49,3% (у пациенток гипоплазией эндометрия) [33]. Описаны положительные результаты использования аутоплазмы у пациенток с гипоплазией эндометрия: увеличение толщины эндометрия на фоне лечения [56, 58, 68, 111], значимое повышение частоты имплантации (с 7,94 до 11,67%) и наступления клинической беременности (с 20 до 44,12%) [70]. Эффективность скретчинга в ряде исследований была оценена в 26–39% [72, 77, 90], но в ряде работ результативность процедуры опровергнута [61, 76, 82]. При

использовании колониестимулирующего фактора отмечено улучшение восприимчивости эндометрия, повышение показателей имплантации в среднем до 32%, частоты наступления беременности – до 48% [98]; улучшение перфузии и толщины эндометрия в среднем с 6,4 до 9,3 мм [69]. Однако в ряде других работ не обнаружено значимой разницы в изучаемых показателях [93]. На фоне использования гормона роста увеличилась частота имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) [67].

Авторы систематического обзора (2019), оценившие результаты разных методов лечения гипоплазии эндометрия заявили, что в настоящее время отсутствуют веские основания отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты [71].

В исследованиях последних лет показана эффективность физиотерапии (ФТ) в улучшении репродуктивных исходов. ФТ включают в состав комплексного лечения гипоплазии эндометрия. В ее задачи входит восстановление морфофункциональной структуры эндометрия. При использовании ФТ отмечают ускорение процессов регенерации эндометрия и повышение его иммунологических свойств, стимуляцию рецепторной функции, улучшение кровоснабжения органов малого таза.

ФТ обладает большим потенциалом в лечении бесплодия, но пока что эта группа методов мало изучена. В литературе (преимущественно отечественной) описаны методы применения ультразвука, импульсных токов низкой частоты (диадинамических, синусоидально модулированных, интерференционных, флюктуирующих), токов надтональной частоты, импульсного электростатического поля низкой частоты при нарушениях репродуктивной функции [18]. Однако вес ФТ с позиций доказательной медицины не высок. В доступных нам международных источниках практически нет публикаций об эффективности ФТ в лечении гинекологических заболеваний, однако не доказано и отсутствие эффекта от такого лечения. В большинстве стран нет школы и традиций ФТ, исследования в данной области не финансируются, отсутствует сеть структурных подразделений.

В России, напротив, на основе фундаментальных принципов отечественной школы физиологии в XX веке создана мощная школа ФТ [40] и соответствующая инфраструктура для оказания помощи населению (многие ЛПУ и санаторно-курортные учреждения имеют достаточное оснащение для проведения ФТ).

Одним из новых направлений ФТ, которое пока не имеет достаточной доказательной базы, является интерференцтерапия и диктует необходимость проведения исследования высокого качества. [41].

Таким образом, эндометрий играет ключевую роль в реализации репродуктивной функции, а диагностика его состояния и коррекция нарушений – неотъемлемая часть оказания медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. Однако и в диагностике ЭП, и в её лечении существует много нерешенных проблем. Несмотря на годы изучения невосприимчивого эндометрия, предлагаемые лечебно-диагностические подходы по-прежнему не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью. Восстановление морфоархитектоники эндометрия, качества стероидной рецепции и компонентов ангиогенеза может повысить шансы на преодоление бесплодия и улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе [45], ассоциированными с эндометриальной дисфункцией.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность темы исследования и свидетельствует о важности дополнительного изучения патогенетических механизмов невосприимчивости эндометрия, регенераторно-пластической недостаточности у пациенток с гипоплазией эндометрия, поиску более эффективных методов диагностики и рационального подхода к терапии пациенток изучаемой когорты.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия.

Задачи исследования:

1. Уточнить структуру причин бесплодия маточного генеза у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ.

2. Выявить клинико-anamнестические факторы риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия.

3. Исследовать экспрессию маркеров рецептивности (эстрогеновые и прогестероновые рецепторы) и ангиогенеза (CD34) в эндометрии пациенток изучаемой когорты и выявить ее отличия от фертильных женщин.

4. Исследовать морфофункциональные триггеры реализации неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия и бесплодием

5. Установить сонографические и доплерометрические особенности морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

6. Оценить влияние интерференцтерапии и эндометриального скретчинга на морфо-функциональное состояние эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

7. Оценить эффективность комплексного лечения, включающего циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, в преодолении неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты.

Научная новизна исследования. В результате исследования уточнена структура причин маточного бесплодия и определен вклад гипоплазии эндометрия в реализацию неудач имплантации у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ (30,1%). Расширены представления о патогенезе неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия. Выявлены закономерности, дополняющие современную парадигму патогенетической роли дефектной экспрессии гена *NOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина, лейкемия-ингибирующего фактора в период «окна имплантации», в генезе имплантационной несостоятельности эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Доказано, что морфофункциональным триггером неудач имплантации служит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия.

Установлены сонографические и доплерометрические особенности морфофункциональных изменений эндометрия при маточном бесплодии, обусловленном гипоплазией эндометрия, их диагностическая ценность. Доказано преимущество комплексного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриального скретчинга, в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов пациенток изучаемой когорты.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены и углублены современные представления о механизмах формирования имплантационной несостоятельности эндометрия при бесплодии маточного генеза, обусловленном гипоплазией эндометрия. Научно обоснована перспективность использования физических факторов и эндометриального скретчинга в преодолении репродуктивных неудач, обусловленных гипоплазией эндометрия.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования и физиотерапевтических методик. Обобщен уникальный опыт практического применения и доказана высокая эффективность комплексного метода лечения, включающего циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, позволяющего повысить ($p < 0,05$) частоту наступления беременности в 2,4 раза, живорождения в 4,3 раза, а также снизить суммарную частоту ранних репродуктивных потерь в 10 раз.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в период с 2020 по 2022 годы на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой – член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, проф. В.Е. Радзинский) Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ректор – доктор

юридических наук, проф. Ястребов О.А.), НУЗ «Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД» г. Москвы (директор – А. М. Явися) и ООО «ПРИОР-КЛИНИК» г. Москвы (медицинский директор – член-корр. РАН, профессор Краснопольская К.В., главный врач – И.Ю. Ершова).

Исследование проведено ретро- и проспективным методами в два этапа. «В работе с пациентками соблюдены этические принципы, определённые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000)» [31]. Программа исследования предусматривала изучение клиничко-анамнестических факторов риска неудач имплантации, сонографических и доплерометрических критериев эндометриальной гипоплазии, особенностей морфофункционального состояния эндометрия, и оценку различных методов преодоления репродуктивных неудач у пациенток изучаемой когорты.

Для ретроспективного исследования отбирали пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, в сочетании с неудачами ЭКО в анамнезе. В проспективное исследование включали пациенток, соответствующих критериям включения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которые в зависимости от вида получаемого лечения методом двойной-слепой рандомизации, разделены на две группы. Пациенткам изучаемой когорты в период имплантационного окна выполняли пайпель-биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями эндометрия. В рамках исследования применяли следующие методы: клиничко-эпидемиологический, сонографический, доплерометрический, патоморфологический, иммуногистохимический, гистероскопический, комплекс математико-статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия, следует считать: внутриматочные хирургические вмешательства, в том числе гистерорезектоскопия (ОШ=33,8; 95% ДИ: 10,99-103,89), отдельные диагностические выскабливания слизистой полости матки и

цервикального канала (ОШ=29,6; 95% ДИ: 6,7-130,4), хирургические методы прерывания беременности (ОШ=2,3; 95% ДИ: 0,5-10,8), повторные выскабливания матки для удаления остатков продуктов зачатия (ОШ=3,5; 95% ДИ: 0,4- 28,3).

2. В основе патогенеза неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты лежит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия. На это указывает достоверно более низкая ($p<0,05$) в сравнении с фертильными женщинами экспрессия эстрогеновых рецепторов в железах и строме эндометрия, а также прогестероновых рецепторов в строме эндометрия, гиперэкспрессия прогестероновых рецепторов в железах эндометрия, снижение экспрессии маркера ангиогенеза CD34, гена HOXA10, трансмембранного эпителиального муцина (MUC 1), лейкоemia- ингибирующего фактора.

3. Комплексный подход к выбору патогенетически обоснованного лечения неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, включающий использование циклической гормональной терапии, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, позволяет статистически значимо ($p<0,05$) повысить частоту наступления беременности (в 2,4 раза) и живорождения в 4,3 раза, снизить частоту ранних репродуктивных потерь в 10 раз.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Материалы диссертационного исследования проходили статистическую обработку данных с помощью параметрического и непараметрического анализа. Накопление, хранение, корректировка и систематизация полученной информации проводилась с помощью пакета Microsoft Office Excel 2018, для проведения статистического анализ использовался пакет SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Первоначально проверялась гипотеза о нормальном распределении анализируемых показателей на основе тестов Shapiro – Wilk's, Kolmogorova – Smirnova & Lilliefors. Для статистического анализа количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ, дисперсионный анализ (с LSD Test) и другие методы параметрической статистики. Для статистического анализа качественных

данных использовали таблицы сопряженности (тест Хи-квадрат по Pearson & M-L Chi-Square с поправкой Fisher exact two-tailed), для ранжированных данных – U-критерий Манна – Уитни. При анализе категориальных показателей использовали отношения шансов (ОШ) и 95%-е доверительные интервалы (ДИ). а также показатель эффективности предсказания наличия изучаемого заболевания. Статистически достоверными полагали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, 2021).

Апробация работы проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники репродуктивного здоровья ООО «ПРИОР-КЛИНИК» г. Москвы.

Автором **лично проведены** исследование, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы положение, выводы и практические рекомендации. На основе многолетних целенаправленных исследований совместно с научными руководителем был разработан план диссертации, ее основные идеи и содержание, а также обоснованы актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%.

По материалам диссертации в России и за рубежом **опубликовано** 11 печатных работ, в том числе 6– в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 4– в изданиях, входящих в базу научного цитирования Scopus; получено в соавторстве 3 патента на изобретения:

1. Способ повышения рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной эндометриальной дисфункцией, при подготовке

к проведению процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по криопротоколу № RU2746643C1 от 19.04.2021.

2. Способ оценки имплантационной состоятельности эндометрия при повторных неудачах имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом № RU2746644C1 от 19.04.2021.

3. Способ определения степени выраженности хронического эндометрита у женщин с маточным фактором бесплодия после неудачного экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (варианты) № RU2748191C1 от 20.05.2021.

ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ГЕНЕЗЕ МАТОЧНОГО БЕСПЛОДИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. РОЛЬ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность проблемы бесплодия

Проблема бесплодия – одна из наиболее актуальных в области охраны репродуктивного здоровья, имеющая медицинское, социальное и экономическое значение. В мире бесплодием страдают от 8 до 12% супружеских пар репродуктивного возраста [113]: по данным ВОЗ, в абсолютных цифрах их количество достигает 48 млн, а число лиц с инфертильностью – 148 млн [83].

Эксперты организации считают «долю бесплодных браков в 15–20% от общего числа супружеских пар критическим уровнем для воспроизводства населения» [15], угрожающим национальной безопасности страны. В России данный показатель вплотную приближается к критической планке и составляет, по самым скромным подсчетам, 10–15% [15].

В отечественных клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (2019) указана более высокая доля бесплодных браков – от 17 до 24% в разных регионах [18]. По данным Росстата, в России в 2018 году показатель заболеваемости бесплодием у женщин составил 273,8, увеличившись с 2005 года почти в 2 раза [17].

В этой связи сохранение репродуктивного здоровья – одно из приоритетных направлений государственных программ в Российской Федерации, а изучение факторов, влияющих на репродуктивное здоровье населения имеет важное значение для разработки стратегии и тактики по его сохранению и восстановлению.

Классификация бесплодия

В МКБ-10 женское бесплодие отнесено к разделу «Невоспалительные болезни женских половых органов».

№97. Женское бесплодие

№97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции

№97.1. Женское бесплодие трубного происхождения

№97.2. Женское бесплодие маточного происхождения

№97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения

№97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами

№97.8. Другие формы женского бесплодия

№97.9. Женское бесплодие неуточненное

Инфертильность маточного происхождения в общей структуре бесплодия занимает около 50% [18]. К этой форме относят и бесплодие, обусловленное нарушением процесса имплантации. Бесплодие маточного генеза – сложная и многогранная проблема с широким спектром этиологических факторов и патогенетических механизмов, которые до сих пор малоизучены и служат предметом активных научных дискуссий.

Эндометрий толщиной менее 7 мм, определяемой сонографически, в день овуляции или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО, определяют гипоплазию эндометрия [68].

По современным данным, вышеуказанная проблема ассоциирована с повышенным риском неудач имплантации, а его распространенность повышается с увеличением возраста пациентки. Согласно результатам метаанализа (n = 1170, участницы были включены в программы ВРТ) гипоплазия эндометрия зарегистрирована у 5% женщин в возрасте до 40 лет, у 25% – старше 40 лет, у 29,4% пациенток в возрасте старше 45 лет [91].

На данный момент именно толщину эндометрия 7 мм и менее, определяемую сонографически, считают предиктором имплантационных неудач при естественном зачатии и в циклах ВРТ [68, 103, 108].

К настоящему времени лечение бесплодия маточного генеза остается проблематичной и представляет собой весьма сложную, но одновременно важную задачу. В современной научной литературе описано разнообразие способов

лечения таких пациенток, но большинство из этих методик дискуссионны и требуют дальнейших исследований по оценке эффективности и безопасности. Все вышеизложенное определило актуальность проведения настоящего исследования.

1.2 Роль состояния эндометрия в успехе имплантации

Успех имплантации при естественном зачатии и в циклах ВРТ зависит от качества эмбриона и восприимчивости эндометрия – возможности эндометрия обеспечить наилучшую среду для адгезии, инвазии, имплантации и локализации эмбриона. Эндометрий обычно максимально восприимчив через 6–9 дней после овуляции – этот период называют «окном имплантации», которое остается открытым в течение 30–36 ч [75]. За рецептивность эндометрия отвечают половые стероиды (и их рецепторы), различные гены, белки, цитокины, молекулы адгезии. Это свойство эндометрия имеет решающее значение для адгезии бластоцисты и имплантации. Между тем, важное значение имеет инвазивная способность эмбриона и его соответствие восприимчивости эндометрия, что позволяет установить успешный «диалог» для завершения имплантации [94, 88]. Синхронность процессов эмбриогенеза и подготовки эндометрия к имплантации – необходимое условие для возникновения беременности. По оценкам специалистов, качество эмбрионов «ответственно» за треть неудач имплантации, в то время как субоптимальная восприимчивость эндометрия и измененный диалог эмбриона и эндометрия – за оставшиеся две трети [62].

Несостоятельный в морфофункциональном плане эндометрий (с хроническим воспалительным процессом, нарушениями микроциркуляции и эндотелиальной функции, оксидативным стрессом) в настоящее время обозначают термином «эндометриопатия» (ЭП) [26]. Случаи дистрофических изменений определяют как гипоплазию эндометрия. По современным данным, он ассоциирован с повышенным риском неудач имплантации, а его распространенность повышается с увеличением возраста пациентки. Согласно результатам метаанализа ($n = 1170$, участницы были включены в программы ВРТ)

гипоплазия эндометрия зарегистрирована у 5% женщин в возрасте до 40 лет, у 25% – старше 40 лет, у 29,4% пациенток в возрасте старше 45 лет [91].

Исследователи до сих пор занимаются изучением проблемы фертильности женщин с гипоплазией эндометрия, однако сохраняется ряд нерешённых проблем: данный термин не стандартизирован, и разные исследователи относят к нему различную толщину эндометрия и отмечают разную частоту этого синдрома. В настоящее время гипопластическим, как правило, называют эндометрий при сонографически определяемой толщине менее 7 мм в день овуляции или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО [68]. Не во всех работах подтверждена четкая корреляция между эндометриальной гипоплазией и неудачами имплантации. Часть исследователей рассматривают гипоплазию эндометрия как независимый прогностический фактор неудачи в достижении беременности [68, 78, 103, 105, 109], в то время как другие отрицают негативное влияние проблемного эндометрия на клинические исходы ЭКО [84]. Это, возможно, связано с расхождениями в когортах наблюдаемых пациенток.

Так, Shaodi Z и соавт. (2020) показали, что в циклах ВРТ можно достичь оптимальной частоты живорождений при толщине эндометрия 8,7–14,5 мм [103]. Если эндометрий был тоньше или толще, рождаемость снижалась. После корректировки на возраст, продолжительность бесплодия, массу тела, форму бесплодия, а также количество и тип перенесенных эмбрионов, показана значимая корреляция между толщиной эндометрия и частотой имплантации (ОР 1,08; 95% ДИ: 1,06–1,10, $p < 0,0001$), клинических беременностей (ОР 1,1; 95% ДИ: 1,07–1,14, $p < 0,0001$) и коэффициентом живорождений (ОР 1,09; 95% ДИ: 1,06–1,12, $p < 0,0001$). У женщин с гипоплазией эндометрия на каждый дополнительный 1 мм толщины эндометрия частота имплантации увеличивалась на 32%, клинической беременности – на 36%, а живорождений – на 45% [103].

Анализ более 40 тыс. переносов эмбрионов показал, что частота клинической беременности и живорождений снижаются по мере того, как толщина эндометрия

уменьшается ниже 8 мм в нативном цикле ЭКО и ниже 7 мм в циклах переноса замороженных эмбрионов [108].

Напротив, в когортном исследовании (n = 463) Groenewoud ER и соавт. (2018) первенство отдано качеству эмбриона [84]. Многофакторный регрессионный анализ показал, что качество эмбриона было единственным значимым предиктором продолжающейся беременности, а средняя толщина эндометрия не различалась у пациенток, достигших беременности, и у женщин, потерпевших неудачу (9,0 против 8,8 мм, p = 0,4). Сопоставимые результаты были получены в отношении клинической беременности, живорождений и выкидышей. Авторы заявили, что толщину эндометрия не следует считать прогностическим фактором наступления беременности в циклах ВРТ [84].

1.3 Причины невосприимчивости эндометрия

ЭП сопутствует целому ряду гинекологических заболеваний – хроническому эндометриту (ХЭ), эндометриозу, миоме матки, полипам эндометрия, гидросальпингсу, СПКЯ, а также синдрому регенераторно-пластической недостаточности [26, 43]. Факторы, участвующие в формировании гипоплазии эндометрия разнообразны, но их можно распределить на несколько основных групп.

1) эстрогендефицитное состояние (особенно в возрасте 40 лет и старше), поскольку толщина эндометрия напрямую зависит от уровня эстрогенов\$

2) воспаление (острая или хроническая инфекция) может обусловить поражение базального слоя эндометрия. Поскольку регенерация происходит на фоне фиброза, это приводит к разрушению эндометрия и облитерации полости матки. Регенерация эндометрия даже после комплексного лечения затруднительна в связи с тем, что фиброз повреждает базальный слой эндометрия» [91] и приводит к нарушению рецептивности;

3) ятрогенные причины или хирургические – при *abrasio cavi uteri*, гистероскопической миомэктомии, полипэктомии или лапароскопической миомэктомии с вскрытием полости матки может повреждаться базальный слой

эндометрия. Существует обратная связь между количеством хирургических абортов в анамнезе и толщиной эндометрия [99];

4) идиопатические причины: гипоплазия эндометрия может быть результатом индивидуальных особенностей гистоархитектоники эндометриального паттерна, а не вторичным по отношению к заболеванию.

1.4 Современная концепция патогенеза маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия

Патогенез снижения восприимчивости эндометрия многофакторный. Один из механизмов реализации морфофункциональных дефектов эндометрия может быть связан с локальным воспалением, триггером которого выступает прогрессирующая лимфоцитарная инфильтрация эндометрия, и нарастающим фиброзом стромы базального слоя. Все вместе это способствует снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и ранней гиперэкспрессии рецепторов к прогестерону [43].

Результаты исследований показывают, что рецептивность эндометрия зависит не только от локальной концентрации половых стероидов (толщина эндометрия напрямую коррелирует с увеличением количества циркулирующих в крови эстрогенов), но и от многих других факторов, в т.ч. определяющих субэндометриальный кровоток. Высокий индекс резистентности кровотока в радиальных артериях неблагоприятно влияет на васкуляризацию эндометрия и рост железистого эпителия [31]. Нарушение развития сосудистой сети эндометрия происходит при уменьшении экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – ключевого фактора в регуляции ангиогенеза эндометрия [55], в результате чего еще больше ухудшается субэндометриальный кровоток.

Повреждение клеток после экстремального экзо- или эндогенного воздействия, нарушение биосинтеза вследствие повреждений генома или истощения репаративных способностей ткани также приводят к морфологическим изменениям в тканях, что сопровождается ишемией, неадекватной регенерацией, десинхронизацией процессов созревания и снижением рецептивности эндометрия. ЭП означает реконструктивно-пластическую недостаточность ткани [26], ее дистрофические изменения, что клинически выражается нарушениями менструальной и репродуктивной функций, гестационными осложнениями. Нередко можно наблюдать сочетанные этиопатогенетические механизмы формирования невосприимчивого эндометрия [26].

1.5 Морфофункциональные особенности эндометриальной гипоплазии

Формирование эндометрия зависит от времени и активности экспрессии генов (например, *HOXA10*, *HOXA11*), белков, экспрессируемых эндометриоцитами во время окна имплантации (рецепторы эстрогена, прогестерона, интегрин, коллаген типа IV, белок, связанный с беременностью, и т.д.), многих цитокинов (LIF, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и фактор роста эндотелия сосудов, и др.) [3, 45, 64, 81, 95, 110]. Определены несколько молекулярных маркеров, связанных с присутствием пиноподий: интегрины, фактор ингибирования лейкемии (LIF), I-селектин, *HOXA10*, глутаредоксин, гликоделин А, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, муцины, микроРНК. Особенности экспрессии этих белков и генов так или иначе отражают состояние эндометрия.

HOXA-10 – ключевой ген, влияющий на имплантацию эмбриона, регулирующий экспрессию децидуальных маркеров (белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, или IGFBP-1). Ген *HOXA-10* влияет также на установление восприимчивости эндометрия; экспрессия этого гена значительно выше в среднесекреторной фазе, чем в другие периоды, что может быть связано с появлением окна имплантации [97]. *HOXA-11* обычно ингибирует ген пролактина [92].

В исследованиях показано, что микроРНК могут влиять на экспрессию LIF и пиноподий в эндометрии, и эти молекулы играют ключевую роль в процессах окна имплантации [95].

Основные механизмы LIF во время имплантации бластоцисты включают запуск децидуальной реакции эндометрия; защиту клеток стромы от повреждения во время имплантации эмбриона и инвазии трофобласта; изменение матриксной металлопротеиназы (ММП) и экспрессии мРНК активатора профермента урокиназного типа, что усиливает инвазию трофобласта; стимулирование

трофобласта к секреции фибронектина и экспрессию интегрина- $\alpha v \beta 3$, что косвенно облегчает адгезию.

ММР представляют собой класс гидролаз, связанных с белками, которые разрушают внеклеточный матрикс и обеспечивают плавную имплантацию бластоцисты в эндометрий. ММР (в частности ММР2) играют основную роль в циклических изменениях эндометрия, имплантации и эмбриональной эмбрионализации [86].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой цитокин, вырабатываемый во время ряда процессов, таких как про- и противовоспалительные, вызванные беременностью. Он косвенно влияет на восприимчивость эндометрия, трансформируя уровень E2, выполняет свои функции в образовании бластоцисты и имплантации эмбриона [63].

В нормальной эндометрии происходит активная экспрессия супрессора опухолей p53 – активатора генов bcl-2 [112]. Изменение экспрессии этого маркера (ингибитора апоптоза) зависит от фазы менструального цикла (МЦ). В российском исследовании оценили экспрессию индуктора апоптоза NOXA и ингибитора апоптоза bcl-2 в эндометрии в секреторную фазу у пациенток с бесплодием и гипоплазией эндометрия. Гришкина А.А. и соавт. сравнили морфологические и иммуногистохимические показатели образцов эндометрия у 32 женщин с гипоплазией эндометрия и бесплодием (основная группа), и 31 гинекологически здоровой женщины (группа сравнения) [53].

У пациенток с гипоплазией эндометрия и бесплодием отмечено снижение площади и высоты пиноподий на апикальной поверхности эпителиоцитов, умеренно сниженная экспрессия рецепторов к NOXA и bcl-2 железистыми клетками эндометрия и повышение экспрессии bcl-2 клетками стромы, что свидетельствует о нарушении регуляции апоптоза и рецептивности эндометрия, следствием чего является неполноценная инвазия цитотрофобласта [53].

Еще один маркер пролиферации – Ki67. В гипопластическом эндометрии отмечают пониженную экспрессию Ki67 в железистых клетках [106]. Alfer J. и соавт. исследовали экспрессию рецепторов стероидных гормонов, маркер

пролиферации KI –67 и маркеры рецептивности эндометрия (CD61, VEGF, LIF и CD56) у пациенток с эндометриальной дисфункцией [85]. Биопсию эндометрия выполняли на поздней пролиферативной и средней секреторной фазах одного менструального цикла [85]. Все исследованные маркеры показали отрицательную или слабую и неадекватную экспрессию в средней секреторной фазе. Количество CD56 оставалось таким же низким, как и в пролиферативной фазе. Напротив, у фертильных пациенток маркерные молекулы активно экспрессировались в средней секреторной фазе [85]. Авторы предположили, что серьезный дефицит этих молекул, связанных с ангиогенезом, приводит к дефектам формирования васкулярного паттерна эндометрия. Иммуногистохимические маркеры рецептивности исследуют в аспекте диагностической ценности (в частности, интегрины, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста [45], колониестимулирующий фактор, ИЛ-15, LIF, TGF-1, VEGF и др.) [3, 25]. Однако, несмотря на их многолетнее изучение, «идеального маркера» восприимчивости эндометрия пока не найдено, и ни один из них пока не готов к внедрению в клиническую практику. Авторы систематического обзора Craciunas L. и соавт. (2018; 163 исследования; n = 88 834) не нашли доказательств для введения в клиническую практику иммуногистохимических маркеров [62].

1.6 Современные методы диагностики маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия

Для диагностики гипоплазии эндометрия в настоящее время используют ТвУЗИ, гистероскопию, биопсию эндометрия. Оценка иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия в период «имплантационного окна» (ER, PGR, CD56, CD138, LIF и др.) не нашла широкого применения в рутинной практике.

УЗИ позволяет измерить толщину эндометрия, а также выполнить доплерографию маточного и субэндометриального кровотока. При УЗИ могут быть отслежены в динамике увеличение толщины эндометрия в фолликулярную фазу, его трансформация из гипозехогенной полоски в трехслойный компактный,

вид гиперэхогенной картины в постовуляторном периоде. Считают, что именно трехслойная структура эндометрия в день введения триггера овуляции ассоциирована с увеличением вероятности наступления беременности [43]. Предложена следующая классификация сонографических паттернов при различной структуре и рецептивности эндометрия:

- паттерн А (восприимчивый) – характеризуется 3-слойным типом эндометрия, который визуализируют как гипоэхогенный эндометрий с четко выраженными гиперэхогенными участками и центральной эхогенной линией;
- паттерн В представляет собой изоэхогенный эндометрий с четкой центральной эхогенной линией;
- паттерн С (невосприимчивый) – однородный гиперэхогенный эндометрий [45].

Лучшее разрешение и визуализацию обеспечивает трансвагинальное УЗИ. При выполнении сонографии с использованием трансвагинального датчика (с частотой $\geq 5-8$ МГц) эндометрий измеряют при пустом мочевом пузыре [45]. Однако без морфологического подтверждения УЗИ не может быть самостоятельным инструментом диагностики. Биопсия – инвазивное вмешательство, применение которого ограничено в ряде ситуаций (например, для контроля промежуточных результатов лечения). Поэтому повышение прогностической ценности УЗИ привлекло внимание исследователей.

Маринкин И. О. с коллегами модифицировали балльную шкалу оценки эндометрия и сосудов матки по 8 параметрам, что позволило объективизировать УЗИ [51] при гипоплазии эндометрия, ассоциированной с ХЭ. Поскольку толщина эндометрия – важный предиктор успеха имплантации, увеличение М-эхо в процессе лечения бесплодия различного генеза можно расценивать как важный прогностический критерий [51]. Авторы предложили увеличить балльную «стоимость» УЗ-показателя толщины эндометрия при ХЭ до 2 баллов вместо 1. Применение модифицированной шкалы позволило увеличить чувствительность, точность и диагностическую информативность метода УЗИ. Так, чувствительность возросла до 87–100% (в разных группах больных), точность – до 84–96%, но

специфичность была довольно низкой – 15–16%. Присвоение 2 баллов вместо 1 при толщине эндометрия 6 мм и менее, по мнению авторов, позволит уточнить диагноз с помощью одного лишь УЗИ, выработать более четкие показания к гистологическому исследованию и проконтролировать терапию в динамике. В перспективе, возможно, это позволит снизить частоту инвазивных вмешательств [51].

Неинвазивность и доступность ТвУЗИ делают этот метод наиболее часто используемым для оценки эндометрия в протоколах ВРТ. Однако основные параметры, используемые для анализа толщины и структуры эндометриального паттерна традиционным двухмерным ультразвуком, имеют существенно более низкую диагностическую информативность и значимость, по сравнению с трехмерным и четырехмерным. С появлением соответствующего сонографического оборудования появились дополнительные возможности повышения прогностической ценности УЗИ в цикле ВРТ. К ним относятся измерение объема эндометрия и доплерография маточного и субэндометриального кровотока [45]. Соломатина А. А. и соавт. изучили морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток с бесплодием и показали, что 3D-УЗИ с функцией энергетической доплерографии в этой когорте пациенток – наиболее объективный метод для оценки объема эндометрия и объемного кровотока на уровне базальных и парабазальных артерий [1].

Согласно данным Плясуновой М. П., показавшей роль гемодинамических нарушений в реализации эндометриальной дисфункции при гипоплазии эндометрия, ее достоверными доплерометрическими критериями следует считать увеличение индекса резистентности (IR) $\geq 0,80$ и отсутствие его снижения во 2-ю фазу МЦ, увеличение систолодиастолического отношения (S/D) менее 4,5 и уменьшение конечной диастолической скорости (V_{\min}) менее 2,5 см/с в эндометриальных и субэндометриальных сосудах [31].

В итоге, толщина эндометрия на данный момент остается единственным доступным в рутинной практике предиктором рецептивности эндометрия, с высокой информативностью. А использование в комплексном анализе

энергетической доплерографии повышает эффективность диагностической оценки имплантационных свойств эндометрия.

В амбулаторных условиях все чаще используют офисную гистероскопию. К гистероскопическим признакам гипоплазии эндометрия относят бледную, тусклую, белесоватую слизистую оболочку, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия; внутриматочные синехии. Однако гистероскопия характеризуется недостаточно высокой специфичностью (80%) и чувствительностью (40%) с целью диагностики, следовательно, для окончательного подтверждения диагноза необходимо морфологическое исследование [3]. Диагностическую гистероскопию с биопсией у женщин с эндометриальной гипоплазией выполняют на 20–22-й день цикла. Материал эндометрия забирают пайпель-биопсийным шприцем в области дна по передней и задней стенке матки; далее выполняют бактериологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов. В гистологическом заключении описывают равномерность распределения и стадии созревания желез эндометрия; характер плотности стромы; васкуляризацию, распределение и тонус сосудов стромы эндометрия; наличие пиноподий на поверхности эпителия желез [28].

Кроме гистологической оценки структуры эндометрия, для анализа его рецептивности пытаются использовать иммуногистохимические маркеры (интегрины, LIF, HOXA-гены, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста [45], колониестимулирующий фактор, ИЛ-15, LIF, TGF-1, VEGF и др.) [3, 25]. Однако, несмотря на их многолетнее изучение, «идеального маркера» восприимчивости эндометрия пока не найдено, и ни один из них пока не готов к внедрению в клиническую практику.

1.7 Методы лечения маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия

Предложены различные варианты коррекции ЭП на этапе подготовки к беременности, которые учитывают многофакторный этиопатогенез истончения эндометрия: циклическая гормонотерапия, микрохирургические методы (скретчинг),

применение плацентарных препаратов, стволовых клеток, колониестимулирующего фактора и др., но полученные доказательства восстановления функции эндометрия и репродуктивных исходов у пациенток данной группы достаточно скромны. Авторы систематического обзора (2019), оценившие результаты разных методов лечения гипоплазии эндометрия заявили, что в настоящее время отсутствуют веские основания отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении пациенток изучаемой когорты [71].

Наиболее распространённым методом лечения ЭП остается гормональное лечение [14]. С этой целью назначают препараты эстрогенов и прогестерона в циклическом режиме на протяжении как минимум 3–6 мес. [37]. Комбинированная гормональная терапия в циклическом режиме снижает риск воспаления эндометрия, усиливает выработку факторов местного иммунитета (повышается содержание секреторных IgA и IgG). В России при выявлении эндометрия толщиной менее 8 мм назначают монотерапию эстрогенами [33]. Описаны хорошие результаты трансдермального введения эстрадиола в дозе 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки, причем не только в 1-ю, но и во 2-ю половину цикла [13].

Е. Papanikolaou и соавт. описали результаты комплексного применения эстрогенов и ХГЧ: «начальная доза 17β -эстрадиола составляла 4 мг/сут в течение 3 дней, затем 6 мг в течение 3 дней, а затем 8 мг и т.д.; на 8-й или 9-й день начинали ежедневные подкожные инъекции 150 МЕ ХГЧ в течение 7 дней [80]. В группе участниц толщина эндометрия увеличилась в среднем с 5,2 до 6 мм, у 35,3% пациенток – более чем на 20% после прайминга ХГЧ, у 17% превысила 7 мм. У 29,4% толщина эндометрия не изменилась, однако 2 женщины из их числа забеременели. В общей сложности у 41% участниц исследования отмечен успешный репродуктивный исход [80].

Лечебное воздействие плацентотерапии обусловлено биологической ролью клеточных и сосудистых ростовых факторов, amino- и жирных кислот, цитокинов, гликопротеинов, нуклеозидов, витаминов (всего около 200 компонентов), входящих в современные плацентарные препараты. Гидролизат плаценты

обеспечивает иммуномодулирующий эффект, регенерацию клеток, индукцию ангиогенеза и регуляцию апоптоза в тканях [26]. По данным отечественного исследования ($n = 70$), в результате плацентотерапии заметно увеличилась величина М-эхо и восстановилась эхоструктура эндометрия в 81,4% [26].

Аутологичный препарат плазмы крови с высоким содержанием тромбоцитов обеспечивает терапевтический эффект, который основан на способности поставлять супрафизиологическое количество факторов роста, необходимых для реализации регенеративного потенциала и стимулирования репарации в тканях с низким уровнем заживления [4, 8, 50, 56, 66, 68]. Описаны положительные результаты применения аутоплазмы у пациенток с гипоплазией эндометрия: увеличение толщины эндометрия на фоне лечения [56, 58, 68, 111], значимое повышение частоты имплантации (с 7,94 до 11,67%) и наступления клинической беременности (с 20 до 44,12%; $p < 0,05$) [70]. Однако в настоящее время говорить о высокой клинической результативности и безопасности терапии эндометриальной дисфункции, обусловленной гипоплазией эндометрия, аутоплазмой преждевременно, поскольку на данном этапе не получено доказательных данных высокой степени достоверности и убедительности, не проведен систематический обзор по оценке эффективности и безопасности аутоплазмы как метода лечения эндометриальной гипоплазии.

В ряде исследований показана эффективность внутриматочного использования препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при лечении гипоплазии эндометрия. Отмечено улучшение восприимчивости эндометрия, повышение показателей имплантации в среднем до 32%, частоты наступления беременности – до 48% [98]; улучшение перфузии и толщины эндометрия в среднем с 6,4 до 9,3 мм [69]. Однако в ряде других работ не обнаружено значимой разницы в изучаемых показателях [60]. Доза и время введения Г-КСФ до сих пор не стандартизированы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, следует ли использовать Г-КСФ в качестве адьювантной терапии гипоплазии эндометрия, а также оценить предполагаемую пользу и риск данного метода [93].

Изучают эффективность и безопасность терапии стволовыми клетками для регенерации эндометрия. Мезенхимальные стволовые клетки содержат рецепторы факторов роста, оказывают иммуномодулирующий эффект, а при системном использовании снижают персистенцию хронической инфекции. Согласно результатам исследований, на фоне регенеративной терапии мезенхимальными стволовыми клетками у пациенток с гипоплазией эндометрия отмечалось статистически значимое утолщение эндометрия, улучшение субэндометриального кровотока, что в дальнейшем обеспечило успешную имплантацию и улучшило клинические исходы беременности [96]. Однако этот метод до сих пор остается дискуссионным и не рекомендован для клинического применения в рутинной практике.

В настоящее время исследуют гормон роста в лечении гипоплазии эндометрия. Гормон роста выступает промоутером пролиферации и васкуляризации, а также регулирует механизмы экспрессии молекул адгезии, ассоциированные с имплантацией. Согласно полученным данным, на фоне применения гормона роста увеличилась частота имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) [67]. Однако зарегистрированы отдаленные негативные последствия для здоровья женщин при использовании данного метода, в связи с чем требуется его дальнейшее изучение в аспекте потенциальных рисков и пользы.

Еще один метод лечения бесплодия вследствие ЭП, требующий серьезного изучения, – скретчинг. Эта простая процедура теоретически может сократить количество попыток ЭКО, необходимых для успешной имплантации. В РФ скретчинг (штрих-биопсия под контролем гистероскопии или пайпель-биопсия) широко используют в клинической практике. Данную манипуляцию выполняют в середине лютеиновой фазы в программах ЭКО, хотя достоверных доказательств эффективности процедуры, полученных в исследованиях высокого качества, в настоящее время нет, строгий протокол для ее выполнения не разработан.

Согласно полученным ранее результатам исследований, повреждение эндометрия до момента открытия «окна имплантации» способствует

децидуализации эндометрия и готовит его к имплантации. Этот феномен объясняют увеличением количества местных цитокинов, участвующих в заживлении ран, таких как LIF и ИЛ-11, которые важны для процесса имплантации [115]. Впервые об этом сообщили Varash A. с соавт. в 2003 году, и показали, что частота имплантации у пациенток, перенесших биопсию (травму) перед циклом ЭКО, составила 27,7%, что значительно выше, чем частота имплантации 14,2% у пациенток, которые не подвергались эндометриальному скретчингу ($p = 0,00011$). Частота наступления клинической беременности и коэффициент живорождения были значительно выше в группе с биопсией эндометрия, чем в контрольной (66,7 и 48,9% против 30,3 и 22,5% соответственно) [90]. В 2013 году авторы также обнаружили более высокую частоту биохимической (29,6% против 11,7%) и клинической беременности (25,9% против 9,8%) у пациенток, перенесших эндометриальный скретчинг, по сравнению с плацебо [77]. Siristatidis C с соавт. (2017) показали, что частота клинической беременности и живорождений были выше в группе пациенток, перенесших гистероскопию и биопсию эндометрия, по сравнению с контрольной группой (39,2% против 23,1% и 35,3% против 15,4%). Частота выкидышей и биохимических беременностей статистически не различались между группами [72].

Однако результаты более поздних работ не столь оптимистичны. Yavangi M с коллегами пришли к заключению, что эндометриальный скретчинг не повышает частоту имплантации и клинической беременности [61]. Van Hoogenhuijze NE с соавт. после «царапины» эндометрия зарегистрировали тенденцию к увеличению живорождений (на 4,6% больше, чем в контрольной группе; OR = 1,24; 95%-й ДИ 0,96–1,59) после выполнения скретчинга [76]. Однако авторы заключили, что хотя большая часть 95% доверительного интервала является положительной, эндометриальный скретчинг может не оказывать лечебный эффект или даже иметь отрицательные последствия. При этом число биохимических беременностей и частота выкидышей не различались между двумя группами (OR 1,21; 95%-й ДИ 0,71–2,07 и OR 0,73; 95%-й ДИ 0,38–1,40 соответственно) [76]. Ghuman NK и соавт. получили аналогичные совокупные показатели клинической беременности (12,5% против

13,6%, ОР 1,21, 95%-й ДИ 0,44–3,37, $p = 0,713$), биохимической беременности (17,1% против 22,9%, ОР 1,43, ДИ 0,59–3,47, $p = 0,421$) и долю продолжающихся беременностей (10,93 против 11,47%, ОР 1,05, 95%-й ДИ 0,35–3,21, $p = 0,924$) в группах контроля и у пациенток с внутриматочной инсеминацией [82]. Средняя оценка боли у пациенток при проведении эндометриального скретчинга составила 6,93 балла.

Наконец, авторы Кокрейновского обзора (2021) Lensen SF с соавт. подтвердили, что влияние скретчинга на живорождение и клиническую беременность у женщин, перенесших ЭКО, не выяснено, а потому рутинное использование данной манипуляции у пациенток перед ЭКО неоправданно [73].

Таким образом, в настоящее время отсутствует метод лечения маточного бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, эффективность и безопасность которого была бы доказана в качественных исследованиях с мощной выборкой. Предлагаемые лечебно-диагностические подходы несистематизированы, не разработан унифицированный алгоритм ведения пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью.

Физиотерапия

В исследованиях последних лет показана эффективность разных методов физиотерапии (ФТ) в улучшении репродуктивных исходов. Ее включают в состав комплексного лечения гипоплазии эндометрия. В задачи ФТ входит восстановление морфофункциональной структуры эндометрия. При использовании ФТ-методов отмечают улучшение кровоснабжения органов малого таза, стимуляцию рецепторной функции, ускорение процессов регенерации эндометрия и повышение его иммунологических свойств [18].

ФТ (лечебное воздействие на организм физических факторов) обладает большим потенциалом в лечении бесплодия, но пока что эта группа методов мало изучена. В литературе (преимущественно отечественной) описаны методы применения ультразвука, импульсных токов низкой частоты (диадинамических, синусоидально модулированных, интерференционных, флюктуирующих), токов

надтональной частоты, импульсного электростатического поля низкой частоты при нарушениях репродуктивной функции [4].

В большинстве стран нет школы и традиций ФТ, исследования в данной области не финансируются, отсутствует сеть структурных подразделений. В России, напротив, на основе фундаментальных принципов отечественной школы физиологии в XX веке создана мощная школа ФТ [40] и соответствующая инфраструктура для оказания помощи населению. В последние 20 лет получены доказательства, что ФТ не только достоверно снижает уровни провоспалительных цитокинов непосредственно в патологическом очаге, восстанавливает гемодинамику в сосудах матки, но и приводит к деградации коллагена III типа [32, 34, 42, 52].

Крупномасштабное 10-летнее ретроспективное исследование эффективности ФТ в преодолении бесплодия ($n = 1392$) продемонстрировало значительное статистически значимое улучшение репродуктивного здоровья женщин в результате применения методов физического воздействия [100]. Зарегистрированная частота наступления беременности для пациенток, перенесших ЭКО после терапии, составила 56%.

Новым ФТ-методом в репродуктологии является кавитация полости матки с использованием низкочастотного ультразвука [5, 12, 49]. По данным разных авторов, кавитирование ультразвуком полости матки оказывает бактерицидный, противовоспалительный, анальгезирующий, гипосенсибилизирующий и иммуномодулирующий эффекты. Хабаров С.В. и соавт. показали, что в результате этой процедуры толщина эндометрия увеличилась в среднем с 5,8 до 8,7 мм. Клиническая беременность зарегистрирована у 40,5% пациенток, вступивших после лечения в цикл ВРТ, срочные роды произошли у 76,5% из них, выкидыш – у 5,9%, неразвивающаяся беременность – у 5,9% [49]. Авторы пришли к выводу, что УЗ-кавитация у пациенток с гипоплазией эндометрия позволяет увеличить толщину эндометрия, восстановить его структуру, улучшить гемодинамику маточного кровотока, повысить эффективность программ ЭКО. [49]. Недостатком

данной процедуры служит ее инвазивность и необходимость и частых вхождений в полость матки.

Другое новое направление в ФТ при гинекологических заболеваниях – внутриматочное применение инфракрасного спектра лазера. Лазер позволяет улучшить трофику тканей в очаге воспаления, повысить скорость кровотока, улучшить обменные процессы и регенерацию тканей, стимулировать пролиферацию эндометрия и, как результат, повысить частоту имплантации [8, 39, 47, 48]. В результате фотохимической реакции разрушаются бактериальные и опухолевые клетки; возможен противовирусный эффект [39]. Согласно данным Серебренниковой К.Г. и соавт., после курса внутриматочной фотодинамической терапии толщина эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия на 21-й день МЦ увеличилась и составила в среднем $10,9 \pm 0,87$ мм [48].

Импульсная электротерапия показала себя как наиболее изученный метод улучшения рецептивности эндометрия с доказанной эффективностью [11, 21, 29, 35], хотя данные о результативности метода в программах ЭКО немногочисленны [23, 32]. При электроимпульсном и интерференционном воздействии (низко- и среднечастотного диапазона) энергия доставляется непосредственно к патологическому очагу, в результате чего изменяются биоэлектрические потенциалы мышечной и нервной тканей внутренних органов, активируются процессы метаболизма и регенерации в периферических нервных тканях, восстанавливается их проводимость и возбудимость. Использование электротерапии в комплексном лечении гипопластического эндометрия, обусловленного хроническим эндометритом, с целью предгравидарной подготовки повышает частоту наступления беременности и улучшает ее исходы: снижает количество самопроизвольных выкидышей на 5%, неразвивающихся беременностей — на 10%, преждевременных родов — на 4%, субинволюцию матки и послеродового эндометрита — на 11,5 и 9,8% соответственно [6, 7].

В России разрабатываются различные способы преодоления маточного бесплодия, обусловленного эндометриальной дисфункцией [41].

Интерференцтерапия – метод электротерапии с применением синусоидальных токов средней и низкой частот, при котором воздействуют двумя переменными токами средних частот, подводимых к телу пациента с помощью двух пар электродов таким образом, чтобы они могли между собой взаимодействовать [41]. До настоящего времени в современной медицинской практике нет данных о лечении пациенток маточным бесплодием, обусловленным эндометриальной дисфункцией, с помощью комплексного подхода, сочетающего в себе использование интерференцтерапии и эндометриального скретчинга.

Важное преимущество интерференцтерапии – минимальная инвазивность, безопасность, возможность использования предложенного метода у пациенток с миомой матки, различными формами аденомиоза, доброкачественными новообразованиями молочной железы, СПКЯ, гиперэстрогенными состояниями [41].

Внутриполостная ФТ – метод неинвазивный, простой и безопасный, проводимый вне менструации. При его использовании отмечают улучшение кровообращения в полости малого таза, улучшение трофики тканей, повышение метаболизма и активацию иммунной функции [1]. Есть данные об улучшении восприимчивости эндометрия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников после курса внутриполостной ФТ [87], при этом частота клинической беременности достигала 45%.

Однако, несмотря на десятилетия изучения ФТ-методик в лечении гинекологических заболеваний и положительные результаты терапии, пока недостаточно велик, с точки зрения доказательной медицины, научный вес ФТ. В доступных нам международных источниках практически нет публикаций об эффективности ФТ в лечении гинекологических заболеваний, но и отсутствие эффекта от такого лечения не доказано [40].

Резюме. Эндометрий играет одну из ключевых ролей в реализации репродуктивной функции [40], а диагностика его состояния и коррекция нарушений – неотъемлемая часть оказания медицинской помощи в сфере репродуктивного здоровья. Однако и в этиопатогенезе маточного бесплодия,

обусловленного нарушениями имплантации, и в её лечении существует много нерешенных проблем. Несмотря на годы изучения невосприимчивого эндометрия, предлагаемые лечебно-диагностические подходы по-прежнему не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения с прогнозируемой эффективностью. Это настоящий вызов клиницистам. Вместе с тем, сегодня, несмотря на десятилетия изучения ФТ-методик в лечении гинекологических заболеваний и положительные результаты терапии, научный вес ФТ с позиций доказательной медицины продолжает оставаться, к сожалению, не высоким. В доступных нам международных научных источниках практически не имеется публикаций об эффективности ФТ в лечении эндометриальной дисфункции, обусловленной гипоплазией эндометрия, однако не доказано и отсутствие эффекта от такого лечения [40]. Одним из новых направлений ФТ, которое пока не имеет достаточной доказательной базы, является интерференцтерапия.

Восстановление морфоархитектоники эндометрия, качества стероидной рецепции и компонентов ангиогенеза может повысить шансы на преодоление маточного бесплодия и улучшить перинатальные исходы у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе, ассоциированными с гипоплазией эндометрия [45].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и характеристика его объектов

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в период с 2020 по 2022 годы на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой – член–корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н. проф. В. Е. Радзинский) Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ректор – д. ю. н. проф. Ястребов О. А.), ООО «ПРИОР–КЛИНИК» г. Москвы (главный врач – И. Ю. Ершова). НУЗ «Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД» г. Москвы (директор – А. М. Явися).

Исследование проведено ретро– и проспективным методами в два этапа. В работе с пациентками соблюдены этические принципы, определённые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000) [31]. Программа исследования предусматривала изучение клиничко–anamнестических факторов риска неудач имплантации, сонографических и доплерометрических критериев эндометриальной гипоплазии, особенностей морфофункционального состояния эндометрия, и оценку различных методов преодоления репродуктивных неудач у пациенток изучаемой когорты. Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

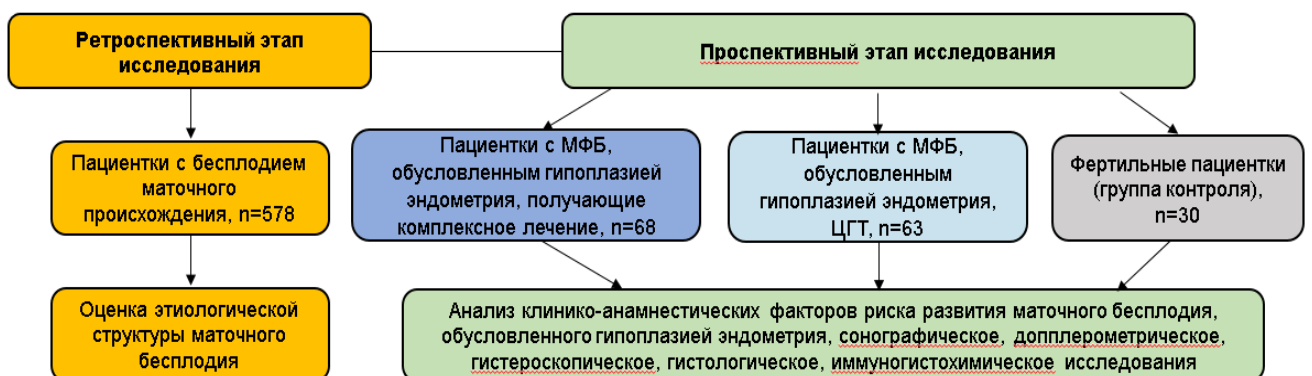


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Для ретроспективного исследования отбирали пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, в сочетании с неудачами ЭКО в анамнезе. В проспективное исследование включали пациенток, соответствующих критериям включения, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Первый этап – ретроспективный – включал выкопировку данных первичной медицинской документации с элементами экспертного анализа 578 пациенток с верифицированным диагнозом женское бесплодие маточного происхождения (N97.2), в сочетании с неудачными программами ЭКО в анамнезе, проходивших лечение с 2018 по 2020 г. ООО «ПРИОР КЛИНИКА» и в НУЗ «Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД» г. Москвы. Целью ретроспективного исследования являлась оценка этиологической структуры маточного фактора бесплодия. Далее из числа пациенток с маточным бесплодием отобраны те, у которых сонографическим методом выявлена гипоплазия эндометрия, им было предложено участвовать во втором этапе исследования.

На втором, проспективном этапе из числа пациенток, соответствовавших критериям включения, давших информированное согласие на участие в исследовании, методом двойной слепой рандомизации, в зависимости от вида получаемой терапии сформированы две основные ($n = 68$ и $n = 63$) и одна контрольная группы (Рисунок 2). В контрольную группу ($n = 30$) вошли здоровые фертильные женщины, проходящие диспансеризацию, которые имели в анамнезе двух и более здоровых детей, и у которых методом сонографии/гистероскопии исключена гипоплазия эндометрия. В исследуемых группах выявлены статистически значимые клиничко-анамнестические факторы риска развития маточного бесплодия, причины неудач в преодолении бесплодия у пациенток изучаемой когорты, оценена эффективность использования циклической гормональной терапии (ЦГТ) и комплексного лечения, включающего комбинацию ЦГТ, интерференцтерапии и эндометриального скретчинга в улучшении репродуктивных исходов у пациенток изучаемой когорты.

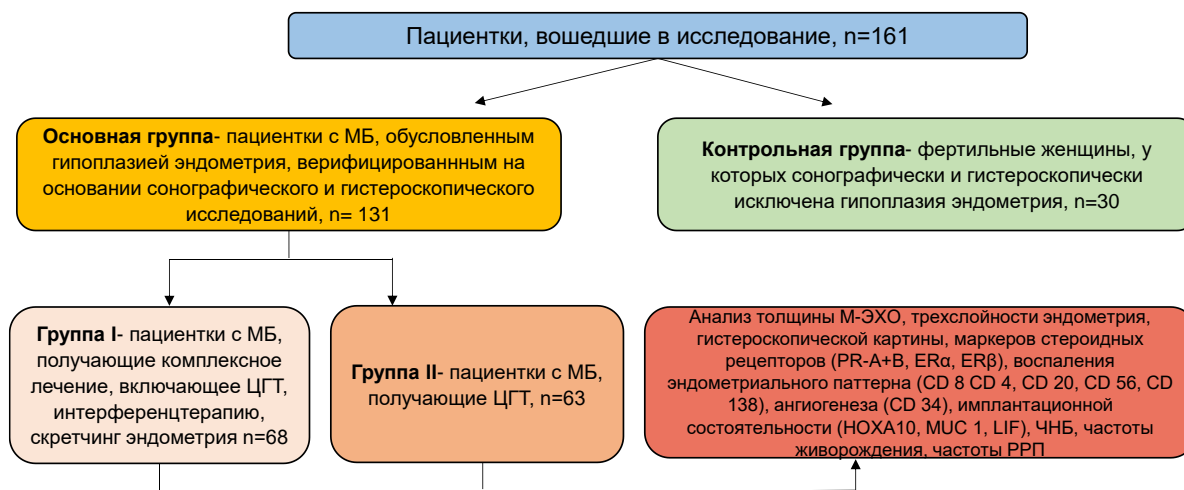


Рисунок 2 – Структура пациенток проспективного этапа исследования

I группа – 68 пациенток с бесплодием маточного происхождения, обусловленным гипоплазией эндометрия. Критерии включения в I группу:

- репродуктивный возраст 18–38 лет;
- женское бесплодие маточного генеза, верифицированное на основании приказа 1130н МЗ РФ (МКБ-10 N97.2);
- наличие показаний к проведению ЭКО в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" (Приложение А);
- неудача ЭКО в анамнезе с тем же супругом;
- наличие сонографических признаков гипоплазии эндометрия (М-ЭХО менее 7 мм на 9–10-й дни менструального цикла (при овуляторном менструальном цикле) или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО;
- перенос эмбриона 5 суток развития в полость матки отличного или хорошего качества по классификации Гарднера в анамнезе, либо перенос эуплоидного эмбриона после преимплантационного генетического тестирования (Приложение В);

– подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в I группу:

– наличие противопоказаний к проведению базовой программы вспомогательных репродуктивных технологий в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Приложение А);

– миома матки, деформирующая полость матки;

– аденомиоз II –III ст.;

– врожденные аномалии развития репродуктивной системы;

– нарушения системы гемостаза – антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, мутации системы гемостаза (F5, F2), синдром циркуляции аутоиммунных антител, дефицит протеина С, протеина S и антитромбина;

– перенос эмбриона третьих или пятых суток развития в полость матки плохого качества по классификации Гарднера в анамнезе (Приложение В);

– критические нарушения сперматогенеза партнера – олигоастенотератозооспермия, азооспермия, иммунологическое бесплодие (MAR-test $\geq 50\%$) (Приложение Б);

– экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;

– онкологические заболевания;

– апоплексия яичника в анамнезе (МКБ 10-N83.5);

– желчекаменная болезнь (МКБ 10-K80);

– мочекаменная болезнь (МКБ 10-N20-N23);

– отсутствие информированного согласия пациентки на включение в исследование.

В I группе пациенткам выполнялось комплексное лечение, включающее ЦГТ в цикле переноса эмбриона (ПЭ), в сочетании с интерференцтерапией, выполненной за 1 менструальный цикл до ПЭ и скретчинг эндометрия, выполненный в цикле ПЭ.

II группа – 63 пациентки с бесплодием маточного происхождения, обусловленным гипоплазией эндометрия.

Критерии включения в II группу:

- репродуктивный возраст 18–38 лет;
- женское бесплодие маточного генеза, верифицированное на основании приказа 1130н МЗ РФ (МКБ-10 N97.2);

- наличие показаний к проведению ЭКО в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Приложение А);

- неудача ЭКО в анамнезе с тем же супругом;

- наличие сонографических признаков гипоплазии эндометрия (М-ЭХО менее 7 мм на 9–10-й дни менструального цикла (при овуляторном менструальном цикле) или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО;

- перенос эмбриона 5-х суток развития в полость матки отличного или хорошего качества по классификации Гарднера в анамнезе, либо перенос пригодного эмбриона после преимплантационного генетического тестирования (Приложение В);

- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в II группу:

- наличие противопоказаний к проведению базовой программы вспомогательных репродуктивных технологий в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Приложение А);

- миома матки, деформирующая полость матки;

- аденомиоз II –III ст.;

- врожденные аномалии развития репродуктивной системы;

– нарушения системы гемостаза – антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, мутации системы гемостаза (F5, F2), синдром циркуляции аутоиммунных антител, дефицит протеина С, протеина S и антитромбина;

– перенос эмбриона 3-х или 5-х суток развития в полость матки плохого качества по классификации Гарднера в анамнезе (Приложение В);

– критические нарушения сперматогенеза партнера – олигоастенотератозооспермия, азооспермия, иммунологическое бесплодие (MAR-test $\geq 50\%$) (Приложение Б);

– экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации;

– онкологические заболевания;

– отсутствие информированного согласия пациентки на включение в исследование.

Во II группе пациентки получали циклическую гормональную терапию в цикле ПЭ.

III группа (контрольная) – 30 здоровых фертильных женщин, у которых методом сонографии, гистероскопии и морфологической оценки биоптатов исключена гипоплазия эндометрия.

Дизайн проспективного этапа исследования представлен на Рисунке 3.

Независимо от метода лечения всем пациенткам выполнены сонографическое (на 9–10-й дни менструального цикла и в день овуляции), доплерометрическое, гистероскопическое исследования, а также пайпель-биопсия эндометрия в день менструального цикла, соответствующий периоду максимальной восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты. «Окно имплантации» определяли путем отсчитывания 5–7 дней от дня овуляции. Регистрацию дня овуляции верифицировали с помощью определения уровня ЛГ в сыворотке крови, проведения мочевых тестов на овуляцию и ультразвуковой фолликулометрии.

С целью выявления структурно-метаболических особенностей эутопического эндометрия и его имплантационного потенциала пациенткам изучаемой когорты проводили биопсию эндометрия с последующим

гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В ходе исследования оценивали следующие критерии: морфологическое соответствие фазы менструального цикла его дню; морфологические признаки нарушений структуры эндометрия; экспрессия маркеров стероидных рецепторов (PR-A+B, ER α , ER β), маркеров воспаления эндометриального паттерна (CD 8 CD 4, CD 20, CD 56, CD 138), маркера ангиогенеза (CD 34), маркеров имплантационной состоятельности (НОХА10, MUC 1, LIF).



Рисунок 3 – Дизайн проспективного этапа исследования

После лечения всем пациенткам проводили сонографическое (на 9–10–й дни менструального цикла и в день овуляции), доплерометрическое, гистероскопическое исследования, а также биопсию эндометрия в день менструального цикла, соответствующий периоду «окна имплантации» (5–7 дней

после овуляции – при овуляторном менструальном цикле или в день начала применения прогестерона при использовании ЦГТ).

После формирования массива данных, включающих информацию о клиническо-anamnestических факторах риска, патоморфологических и иммуногистохимических характеристиках эндометрия разработана и научно обоснована модификация алгоритма ведения пациенток, страдающих имплантационными нарушениями, на фоне эндометриальной гипоплазии. Завершающим этапом исследования явилась оценка эффективности предлагаемого алгоритма.

2.2 Методы исследования

Методы исследования: анкетирование, клинико-эпидемиологический, клинико-статистический анализ, лабораторные, сонографическое, доплерометрическое, гистероскопическое, морфологическое исследования, иммуногистохимический анализ биоптата эндометрия, комплекс математико-статистических методов.

2.3 Сонографическое исследование

Всем пациенткам, независимо от принадлежности к конкретной группе, проводилось трансвагинальное сонографическое исследование на аппарате Samsung Medison HS50 с использованием высокочастотного внутриволостного датчика EA2-11AR с частотами сканирования 2–11 МГц 4D (Южная Корея).

Исследования выполнялось в положении пациентки лежа на спине, с согнутыми в коленях и разведенными ногами на фоне опорожненного мочевого пузыря. С помощью сонографического исследования органов малого таза оценивали следующие параметры: толщину эндометрия (М-эхо), которая измерялась как максимальное расстояние между эхогенными интерфейсами миометрия и эндометрия в плоскости, проведенной через центральную продольную ось тела матки, структуру эндометрия [24], а именно наличие

трехслойности, которая визуализируется как гипоэхогенным эндометрий с четко выраженными гиперэхогенными участками и центральной эхогенной линией; а также выполняли фолликулометрию, оценивая размер фолликулов, наличие доминантного фолликула, с целью определения «окна» имплантации.

За нормальный показатель толщины эндометрия принимали значение более 7 мм, с наличием трехслойности в день овуляции или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО. При отклонении вышеизложенных сонографических показателей, находящийся вне нормативных значений, трактовали как гипоплазию эндометрия.

2.4 Допплерометрическое исследование

С целью оценки маточного и субэндометриального кровотока всем пациенткам, не зависимо от принадлежности к конкретной группе выполняли доплерометрическое исследование.

С помощью доплерометрического исследования оценивались следующие параметры: визуализация всех составляющих сосудистого бассейна матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий), наличие систолической и диастолической составляющих кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий, пиковый индекс (PI) маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий, индекс резистентности (RI) маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий [33], систоло-диастолическое отношение (S/D) радиальных, аркуатных, маточных артерий.

2.5 Пайпель-биопсия эндометрия

С целью выполнения морфологического и иммуногистохимического исследования всем пациенткам в период предполагаемого «окна имплантации» (5–7 дней после овуляции – при овуляторном менструальном цикле или в день старта

начала применения прогестерона при использовании циклической гормональной терапии) до и после лечения выполняли пайпель-биопсию эндометрия инструментом Pipelle de Cornier (Laboratoire CCD, Франция).

В дальнейшем образец биоптата эндометрия отправляли на гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

2.6 Гистероскопическое исследование состояния полости матки

С целью визуализации эндометрия всем пациенткам до и после лечения выполнялось гистероскопическое исследование на 6-7-8-й день менструального цикла.

Данное исследование выполнялось с помощью офисного гистероскопа, имеющего хирургическую манжетку диаметром 2 мм, выполнение анестезиологического пособия при данной манипуляции не требовалось.

При гистероскопическом исследовании производилась ревизия полости матки, оценивалась визуализация устьев маточных труб и эндометриального рельефа, а также данная процедура выполнялась с целью исключения пролиферативных и невоспалительных образований полости матки.

В ходе данного исследования оценивались следующие параметры: состояние эндометриального паттерна, наличие тонких/плотных синехий в полости матки, участков атрофии эндометрия, участков фиброза перешеечного отдела и цервикального канала.

Пациенткам из группы I в ходе проведения гистероскопии выполнялся скретчинг эндометрия по методике проф. Оразова М. Р. [41] (Приложение Г): через операционный канал гистероскопа в полость матки вводился эластичный зажим, на месте предполагаемой имплантации в полости матки – на протяжении всей передней и задней стенки матки от внутреннего зева к дну матки, погружая концевые бранши эластичного зажима до 2–3 мм в глубину эндометрия, производили «V-образное» рассечение функционального слоя эндометрия без повреждения базального слоя, интервал между «V-образными» насечками составлял 0,8–1 см (Рисунок 4).

На данном этапе осуществлялось непосредственное дозозависимое контролируемое воздействие на проблемный эндометрий с целью индукции его локальных регенераторно-репаративных резервов.

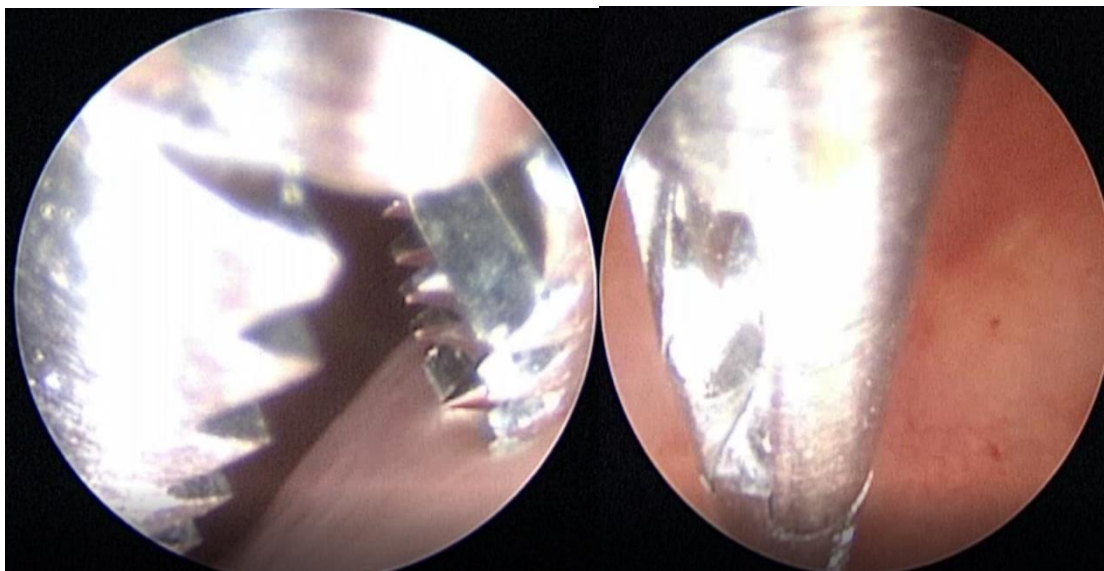


Рисунок 4 – Скретчинг эндометрия

2.7 Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия

С целью выяснения патоморфологических аспектов маточного фактора бесплодия у пациенток с гипоплазией эндометрия выполнялось морфологическое исследование биоптатов эндометрия, полученных методом пайпель-биопсии у всех групп пациенток в период предполагаемого «окна имплантации» (описание методики приведено выше), с помощью методов световой микроскопии, иммуногистохимии (ИГХ). Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия выполнялись на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ» (зав. отделением – д. м. н., профессор Михалева Л. М.), а также в лаборатории клинической морфологии НИИМЧ им. ак. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. ак. Б. В. Петровского (директор – член-корр. РАН, д. м. н., профессор Михалева Л. М.).

На первом этапе с помощью указанных выше методов проведено сравнительное исследование патоморфологических изменений эндометрия пациенток с маточным фактором бесплодия, ассоциированным с эндометриальной

дисфункцией ($n = 131$) и фертильных пациенток контрольной группы ($n = 30$); на втором этапе проведено сравнение полученных результатов пациенток с разными видами проведенного лечения (до и после). Биопсийный материал до и после курса лечебных процедур исследовали патоморфологически, включая иммуногистохимический метод с последующим проведением морфометрии. Морфологическое исследование проводили с помощью световой микроскопии, подготовка биоптатов эндометрия производилась согласно стандартной методике (фиксация, проводка, окрашивание, заключение). ИГХ исследование выполняли после депарафинизации и регидратации парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, Германия) [45]. В ходе выполнения данных исследований изучались следующие параметры: ядерная экспрессия в эпителии желез и строме эндометрия рецепторов к эстрогену и прогестерону, CD-56, CD-138, соотношение CD-4 и CD-8, CD-20, уровни экспрессии NOXA 10, MUC 1, LIF.

В процессе исследования проведена сравнительная оценка эффективности лечения у пациенток изучаемой когорты, которым на основании метода слепой выборки назначена монотерапия гормональными препаратами [31] (ЦГТ) и комплексный метод лечения, включающий ЦГТ, интерференцтерапию и скретчинг эндометрия. При комплексном методе лечения пациенткам на первом этапе за один менструальный цикл до программы ЭКО по криопротоколу, выполнялось воздействие интерференционными токами (Приложение Д). Методика воздействия включала использование аппарата «BTL-4000-Premium-G» и двух цепей пластинчатых электродов размерами 70×50 мм с губчатым покрытием, смоченным водой. В положении пациентки лежа на спине, паравертебрально, на уровне позвонков S1-S2 располагали первую пару электродов – один электрод справа, второй – слева. Вторую пару электродов располагали на передней брюшной стенке «справа и слева от средней линии живота, при этом верхний край второй пары электродов соответствовал уровню пупка. То есть, электроды находились таким образом, чтобы силовые линии, проводимые каждой парой электродов, перекрещивались в области расположения матки» [23]. При этом осуществлялось

воздействие интерференционными токами, которое представляет собой низкочастотные импульсы, образующиеся за счет наложения («интерференции») двух токов частотой 4000 Гц и 4100 Гц, подводимых к пациентке за счет двух пар независимых электродов от двух различных генераторов. Частота интерференционных токов автоматически ритмично менялась в динамике процедуры. Силу тока увеличивали до появления ощущения выраженной, но безболезненной вибрации в межэлектродном пространстве [23]. Воздействие интерференционными токами проводили ежедневно начиная с 6 дня менструального цикла, 3 раза в день, с интервалом 2 часа. Продолжительность одного воздействия составляло 20 мин, курс лечения составлял 30 процедур.

Важным преимуществом интерференцтерапии является ее минимальная инвазивность, а также безопасность, т. е. возможность использования у пациенток с миомой матки, различными формами аденомиоза, доброкачественными новообразованиями молочной железы, синдромом поликистозных яичников, гиперэстрогенными состояниями.

На втором этапе, после завершения периода последствий интерференцтерапии, который составляет 1,5–2 месяца, на 6–8-й день менструального цикла в программе процедуры ЭКО по криопротоколу на фоне циклической гормональной терапии, выполняли эндометриальный скретчинг (методика выполнения описана выше). За весь период проведения комплексного, в том числе физиотерапевтического, лечения побочных эффектов отмечено не было.

После завершения курса лечения, всем пациенткам с маточным бесплодием предлагалось пройти полное контрольное обследование, включающее в себя анкетирование, сонографическое, доплерометрическое, гистероскопическое морфологическое и иммуногистохимическое исследования.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ГЕНЕЗА

В период с 2020 по 2022 гг. обследованы и отобраны для участия в исследовании 578 пациенток репродуктивного возраста с маточным бесплодием, обратившиеся с целью достижения беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Проанализирована этиологическая структура маточного бесплодия (Рисунок 5): гипоплазия эндометрия (N97.2) – 30,1%, 28,1% составляют полипы (N84.0) и 15,9% гиперплазия эндометрия (N85.0), 12,7% – внутриматочные синехии (N85.6), 8,0% – субмукозная лейомиома матки (D25.0) и 5,2% – внутриматочная перегородка с деформацией ее полости (Q51.8).

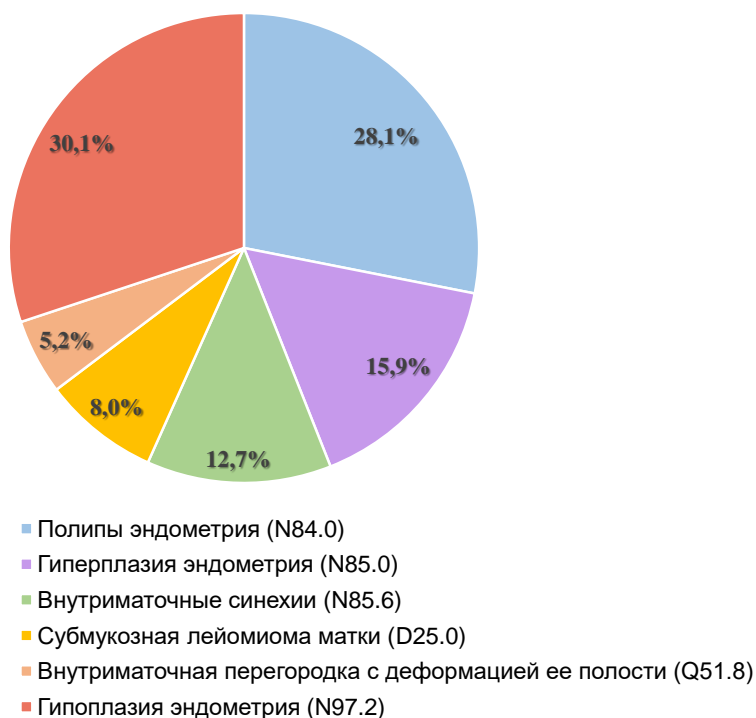


Рисунок 5 – Этиологическая структура маточного бесплодия

Все пациентки тщательно обследованы, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентки с верифицированной эндометриальной гипоплазией были стратифицированы на две группы, в соответствии с критериями включения и исключения, в зависимости от получаемой терапии.

Пациентки I группы (n = 68) получали комплексное лечение, включающее ЦГТ, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, II группы (n = 63) – циклическую гормональную терапию, и III – контрольная группа (n = 30) сформирована из числа фертильных пациенток репродуктивного возраста без признаков гипоплазии эндометрия, поступивших на плановое обследование.

При проведении анализа возраста обследованных пациенток (Таблица 1) не выявлено статистически значимых различий в возрасте пациенток между группами I, II и группой контроля,

Средний возраст пациенток в I группе составил $31,3 \pm 3,3$ года, в группе II – $33,1 \pm 3,4$, в группе контроля – $32,3 \pm 4,5$, что свидетельствует об однородности выборки обследуемых пациенток.

Таблица 1 – Распределение обследуемых пациенток по возрасту, $M \pm SD$

Группы	n	Средний возраст, $M \pm SD$
Группа I – пациентки с маточным бесплодием (МБ), получающие комплексное лечение	68	$31,3 \pm 3,3$
Группа II – пациентки с маточным бесплодием (МБ), получающие циклическую гормональную терапию (ЦГТ)	63	$33,1 \pm 3,4$
Всего пациенток с маточным бесплодием	131	$32,2 \pm 3,5$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	$32,3 \pm 4,5$

При изучении жалоб пациенток (Таблица 2) статистической разницы между группами I и II не выявлено, в связи с тем, что основной жалобой пациенток при обращении за медицинской помощью являлось отсутствие беременности в течение 12 месяцев и более. В группе I первичное бесплодие встречалось у 60,3% пациенток, вторичное – 39,7%. В группе II первичное бесплодие отмечалось среди 60,3% пациенток, вторичное – 39,7%, что свидетельствует о сопоставимости данных групп. В контрольной группе фертильные женщины жалоб на отсутствие беременности в течение 12 месяцев и более не предъявляли.

Таблица 2 – Распределение жалоб пациенток изучаемых групп, n (%)

Жалобы	Отсутствие беременности в течение 12 месяцев и более (всего)	Отсутствие беременности в течение 12 месяцев и более (при отсутствии беременностей в анамнезе)	Отсутствие беременности в течение 12 месяцев и более (при наличии беременностей в анамнезе)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68 (100%)	41(60,3%)	27(39,7%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63 (100%)	38(60,3%)	25(39,7%)
Всего пациенток с МБ	131 (100%)	79(60,3%)	52(39,7%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30 (0%)	0(0%)	0(0%)

При анализе социального статуса (Таблица 3) между тремя группами достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$), следовательно, верифицировано, что группы были сопоставимы по социальному составу. В I группе выявлено следующее распределение: работники умственного труда составили 51,5% пациенток, работники физического труда – 30,9%, домохозяйки 13,2%, студенты – 4,4%, во II группе подавляющее большинство работники умственного труда, что составляет 47,6% от всех пациенток данной группы, 31,8% – работники физического труда, домохозяйки – 17,4%, студенты – 3,2% , в контрольной группе примерно с одинаковой с частотой встречались работники умственного, физического труда и домохозяйки 33,3%, 30% и 30% соответственно, студенты составляли 6,7% пациенток. При этом условия труда пациенток всех групп не связаны с профессиональными вредностями.

Таблица 3 – Социальный статус пациенток изучаемой когорты, n (%)

Группы	n	Домохозяйка	Работник умственного труда	Студентка	Работник физического труда
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	9 (13,2%)	35 (51,5%)	3 (4,4%)	21 (30,9%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	11 (17,4%)	30 (47,6%)	2 (3,2%)	20 (31,8%)
Всего пациенток МБ	131	20 (15,2%)	65 (49,6%)	5 (3,8%)	41 (31,4%)

Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	9 (30%)	10 (33,3%)	2 (6,7%)	9 (30%)
---------------------------------------------------	----	---------	------------	----------	---------

В Таблице 4 представлены основные антропометрические показатели обследуемых пациенток, а именно рост, ИМТ, при этом статистически значимых различий между 3 группами не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует в пользу однородности выборки изучаемых пациенток. Тем не менее, рост пациенток I группы составил $163 \pm 7,3$ см, во второй группе – $164 \pm 7,6$ см, в группе контроля – $166 \pm 7,4$ см, при этом у подавляющего большинства пациенток изучаемых групп выявлена нормальная масса тела (ИМТ от 18,5–24,9 кг/м²), отклонение изучаемого параметра, т.е. ИМТ менее 18,5 и более 25 кг/м² отмечался у 10,3% пациенток I группы, у 6,3% пациенток II группы, в контрольной группе данный показатель составлял – 16,7%.

Таблица 4 – Антропометрические данные обследуемых пациенток

Группы	n	Рост, М ± SD	ИМТ менее 18,5 и более 25 кг/м ² , n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	$163 \pm 7,3$	7 (10,3%)
Группа II – пациентки МБ, получающие ЦГТ	63	$164 \pm 7,6$	4 (6,4%)
Всего пациенток с МБ	131	$164,2 \pm 7,4$	11 (8,4%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	$166 \pm 7,4$	5 (16,7%)

Проведен сравнительный анализ менструальной функции пациенток изучаемой когорты (Таблица 5). По полученным данным средний возраст наступления менархе у пациенток I и II групп сопоставим и находится в пределах $13,4 \pm 1,6$ и $13,4 \pm 1,7$ лет соответственно, при этом выявлены статистически значимые различия от контрольной группы, в которой данный показатель составляет $11,1 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$). Также в группах I и II выявлены следующие нарушения менструального цикла: нерегулярные менструации, изменение длительности менструального цикла (олигоменорея), отсутствие овуляции отмечали 16,2% пациенток из группы I и 20,6% пациенток в группе II, также среди пациенток изучаемой когорты встречались скудные менструации (гипоменорея) у 42,6% пациенток в I группе и у 31,7% – во II группе, у 20,6% пациенток из первой группы и 15,9% из второй группы длительность менструации не превышала 2 дней. У

13,2% пациенток из первой группы и у 4,8% – из второй группы была выявлена аменорея. У 7,4% пациенток из группы I и у 4,8% пациенток из II группы были зафиксированы аномальные маточные кровотечения в анамнезе. В контрольной группе пациенток нарушений менструального цикла не отмечалось, что подчеркивает статистическое достоверное отличие от остальных групп ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Менструальная функция пациенток изучаемых групп

Группы	Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	Группа II – МБ, получающие ЦГТ	Всего пациенток с МБ	Группа III – фертильные женщины (группа контроля)
n	68	63	131	30
Возраст наступления менархе, M±SD	13,4±1,6	13,4±1,7	13,4±1,6	11,1±0,9
Нарушения МЦ (нерегулярность менструального цикла), n (%)	11(16,2%)	13 (20,6%)	24(18,3%)	0 (0%)
Нарушения МЦ (длительность менструального цикла 40–45 дней (олигоменорея), n (%)	11 (16,2%)	13 (20,6%)	24 (18,3%)	0 (0%)
Отсутствие овуляции, n (%)	11 (16,2%)	13 (20,6%)	24 (18,3%)	0 (0%)
Нарушения МЦ (количество теряемой крови 20–30 мл (скудные), n (%)	29 (42,6%)	20 (31,7%)	49 (37,4%)	0 (0%)
Нарушения МЦ (длительность менструации менее 2 дней), n (%)	14 (20,6%)	10 (15,9%)	24 (18,3%)	0 (0%)
Аменорея, n (%)	9 (13,2%)	3 (4,8%)	12 (9,2%)	0 (0%)
Аномальные маточные кровотечения в анамнезе, n (%)	5 (7,4%)	3 (4,8%)	8 (6,1%)	0 (0%)

При сравнении половой функции обследуемых пациенток, не выявлено достоверных межгрупповых различий по возрасту коитархе и регулярности половой жизни, при этом возраст начала половой жизни изучаемых групп составляет 17–24 года ($p > 0,05$). Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Половая функция пациенток изучаемой когорты

Группы	n	Возраст коитархе, M±SD
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	21,2±3,4
Группа II – пациентки МБ, получающие ЦГТ	63	21,3±4,0
Всего пациенток с МБ	131	21,3±3,7

Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	20,6±3,3
---------------------------------------------------	----	----------

Сравнительный статистический анализ акушерско-гинекологического анамнеза обследуемых пациенток представлен в Таблице 7 и имеет следующие закономерности: беременности и роды в анамнезе статистически значимо преобладают у пациенток в группе контроля и составляют 100% ($p < 0,05$), в группах I и II данные показатели сопоставимы и составляют в отношении беременностей 39,7% и 39,6% соответственно, роды в анамнезе выявлены у 23,5% и 26,9% соответственно. Крупный плод в анамнезе чаще встречался у пациенток из группы контроля (13,3%) по сравнению с пациентками из I (4,4%) и II (1,6%) групп. Однако, в группах I и II с большей частотой встречались хирургические методы прерывания беременности (14,7% и 14,3% соответственно), что превышает данный показатель в контрольной группе (6,7%) более, чем в 2 раза. Подобные тенденции отмечаются и в отношении самопроизвольных выкидышей, которые в группе I встречаются у 4,4% пациенток, во II группе у 6,4% пациенток, в группе контроля данный показатель не превышает 3,3%.

Таблица 7 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток изучаемой когорты

Группы	n	Беременности в анамнезе, n (%)	Роды, n (%)	Крупный плод, n (%)	Аборты (хирургические), n (%)	Выкидыши, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	27 (39,7%)	16 (23,5%)	3 (4,4%)	10 (14,7%)	3 (4,4%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	25 (39,6%)	17 (26,9%)	1 (1,6%)	9 (14,3%)	4 (6,4%)
Всего пациенток с МБ	131	52 (39,7%)	33 (25,2%)	4 (3,1%)	19 (14,5%)	7 (5,3%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	30 (100%)	30 (100%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

Структура гинекологической заболеваемости представлена следующими заболеваниями: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе, включающие сальпингиты, сальпингоофориты; наружно генитальный эндометриоз (НГЭ), болезни шейки матки, хронический эндометрит и субмукозная миома матки в анамнезе (Таблица 8). При этом выявлены статистически значимые различия между группами I, II и

контрольной группой по наличию ВЗОМТ 23,5%, 33,3% соответственно, субмукозной миомы матки в анамнезе 11,8%, 11,1% соответственно, хронического эндометрита 13,2%, 12,8% соответственно, в группе контроля данные заболевания не регистрировались ($p < 0,05$). Однако, частота встречаемости болезней шейки матки достоверно выше в контрольной группе (26,7%), по сравнению с группами I (8,8%) и II (14,3%) ($p < 0,05$). В отношении НГЭ выявлены подобные закономерности: в контрольной группе НГЭ встречается с частотой 13,3%, в группе I – 7,4%, в группе II – 6,4%, что не имеет статистически значимой разницы. Распространенность СПКЯ в группах I (13,2%) и II (12,7%) и контрольной группе (10%) примерно одинаковая. Частота встречаемости железисто-фиброзных полипов эндометрия (N84.0) в анамнезе аналогична во всех группах и составляет 16,2%, 14,2 и 13,3% соответственно. При этом группы I и II по структуре гинекологических заболеваний сопоставимы, что характеризует статистическую однородность выборки.

Таблица 8 – Структура гинекологических заболеваний

Параметры	Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	Всего пациенток с МБ, n = 131	Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30
СПКЯ, n (%) (МКБ E28. 2)	9 (13,2%)	8 (12,7%)	17 (13%)	3 (10%)
ВЗОМТ, n (%) (МКБ N70)	16 (23,5%)	21 (33,3%)	37 (28,2%)	0 (0%)
Миома матки (субмукозная) в анамнезе, n (%) (МКБ D25.0)	8 (11,8%)	7 (11,1%)	15 (11,5%)	0 (0%)
НГЭ, n (%) (МКБ N80)	5 (7,4%)	4 (6,4%)	9 (6,9%)	4 (13,3%)
Болезни шейки матки, n (%) (МКБ N86)	6 (8,8%)	9 (14,3%)	15 (11,5%)	8 (26,7%)
Железисто-фиброзные полипы эндометрия (N84.0) в анамнезе	11 (16,2%)	9 (14,2%)	20 (15,3%)	4 (13,3%)
Хронический эндометрит, n (%) (МКБ N71. 1)	9 (13,2%)	8 (12,8%)	17 (13%)	0 (0%)

Выполнено сравнение различных видов оперативных вмешательств на органах малого таза (Таблица 9). Рассматривались любые проводимые внутриматочные вмешательства в анамнезе, в том числе: ручное отделение

плаценты и выделение последа в послеродовом периоде, выскабливание матки в послеродовом периоде, вакуум-аспирация содержимого полости матки, повторное выскабливание полости матки после аборта или выкидыша с целью удаления остатков продуктов зачатия, гистерорезектоскопия, отдельные диагностические выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала (РДВ), наличие внутриматочной системы (ВМС) в полости матки в анамнезе, а также полостные вмешательства, а именно оперативные вмешательства на органах малого таза (лапароскопия, лапаротомия) и другие операции в связи с соматическими заболеваниями (лапароскопия, лапаротомия). Обращают на себя внимание значимые различия по частоте встречаемости внутриматочных вмешательств у пациенток групп I и II в сравнении с контрольной группой, данный показатель у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, более, чем в 10 раз выше, чем у фертильных пациенток из группы контроля, при этом количество полостных вмешательств сопоставимы во всех группах.

Таблица 9 – Частота различных видов оперативных вмешательств пациенток изучаемой когорты

Параметры	Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	Всего пациенток с МБ, n = 131	Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30
Внутриматочные хирургические вмешательства	80	76	156	4
Лапароскопия, лапаротомия в анамнезе	22	19	41	10

Помимо общего числа внутриматочных вмешательств проанализированы отдельные виды внутриматочных вмешательств, например, частота встречаемости хирургических методов прерывания беременности в каждой из изучаемых групп представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Частота хирургических методов прерывания беременности в анамнезе

Группы	n	Аборты (хирургические), n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	10 (14,7%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	9 (14,3%)
Всего пациенток с МБ	131	19 (14,5%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	2 (6,7%)

По результатам представленных данных хирургические аборты в 2 раза чаще встречались у пациенток из групп I и II в сравнении с группой контроля (14,7%, 14,3% и 6,7% соответственно), при этом группы I и II по данному показателю сопоставимы, и не имеют статистически значимых различий.

При анализе самопроизвольного прерывания беременности у пациенток изучаемых групп (Таблица 11) обращает на себя внимание большая распространенность в группах I и II (4,4% и 6,4% соответственно), суммарный показатель в группах у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, превышает таковой в контрольной группе почти в 2 раза (5,3% против 3,3% соответственно), что демонстрирует большую распространенность ранних репродуктивных потерь у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с гипоплазией эндометрия.

Таблица 11 – Частота самопроизвольных прерываний беременности (выкидыши) в анамнезе

Группы	n	Выкидыши, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	3 (4,4%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	4 (6,4%)
Всего пациенток с МБ	131	7 (5,3%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	1 (3,3%)

При сравнении частоты встречаемости повторных выскабливаний слизистой полости матки после аборта или выкидыша для удаления остатков продуктов зачатия у пациенток изучаемых групп (Таблица 12) выявлены статистически значимое повышение данного показателя у пациенток из групп I и II по сравнению

с контрольной группой, где данная манипуляция отсутствовала ($p < 0,05$). При этом в группе I повторное выскабливание полости матки встречалось в 1,7 раза чаще, чем во II группе (13,2% против 7,9%).

При сравнительном анализе частоты встречаемости отдельных диагностических выскабливаний слизистой полости матки и цервикального канала (Таблица 13) выявлены статистически значимые различия групп I и II в сравнении с группой контроля. Раздельные диагностические выскабливания у пациенток с маточным бесплодием встречаются в 10 раз чаще, чем у фертильных пациенток из контрольной группы (67,9% против 6,7% соответственно) ($p < 0,05$).

При сравнении групп I и II достоверных различий по частоте встречаемости данного показателя не выявлено (63,2% и 73% соответственно), что говорит об однородности выборки изучаемых групп.

Таблица 12 – Частота повторных выскабливаний слизистой полости матки после аборта или выкидыша для удаления остатков продуктов зачатия

Группы	n	Повторное выскабливание полости матки после аборта или выкидыша, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	9 (13,2%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	5 (7,9%)
Всего пациенток с МБ	131	14 (10,7%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	0 (0%)

Таблица 13 – Частота раздельных диагностических выскабливаний слизистой полости матки и цервикального канала в анамнезе (РДВ)

Группы	n	РДВ, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	43 (63,2%)
Группа II – пациентки МБ, получающие ЦГТ	63	46 (73%)
Всего пациенток с МБ	131	89 (67,9%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	2 (6,7%)

При сравнении частоты встречаемости субмукозной миомы матки и связанной с ней гистерорезектоскопии в анамнезе пациенток (Таблица 14), выявлено статистически значимое повышение данного показателя у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, – 11,5% по сравнению с контрольной группой, где данные явления не встречались ($p < 0,05$). В то же время группы I и II сопоставимы по этому критерию (11,8% и 11,1% соответственно).

Таблица 14 – Частота субмукозной миомы матки и гистерорезектоскопии в анамнезе, выполненной в связи с резекцией лейомиомы субмукозной локализации (типы 0–2 по FIGO)

Группы	n	Миома матки (типы 0–2 по FIGO) в анамнезе, n (%)	Гистерорезектоскопия в анамнезе, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	8 (11,8%)	8 (11,8%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	7 (11,1%)	7 (11,1%)
Всего пациенток с МБ	131	15 (11,5%)	15 (11,5%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	0 (0%)	0 (0%)

Также одним из видов изучаемых внутриматочных вмешательств являлось использование внутриматочной контрацепции (ВМС) в анамнезе (Таблица 15). При анализе полученных данных выявлено пациентки с маточной формой бесплодия прибегали к данному методу контрацепции в 3 раза чаще, чем пациентки контрольной группы (9,9% против 3,3%). Наряду с этим статистически значимых различий по данному критерию в группах I и II не выявлено (10,3% и 9,5% соответственно) ($p > 0,05$).

Таблица 15 – Использование внутриматочной контрацепции (ВМС) в анамнезе

Группы	n	ВМС в полости матки в анамнезе, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	7 (10,3%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	6 (9,5%)
Всего пациенток с МБ	131	13 (9,9%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	1 (3,3%)

При проведении статистического анализа частоты встречаемости внутриматочных синехий и синдрома Ашермана в анамнезе (Таблица 16) выявлены статистически значимые различия у пациенток с маточной формой бесплодия, у которых синехии в полости матки встречались в 25,9% случаев, а синдром Ашермана у 6,8% пациенток, по сравнению с контрольной группой, в которой данные явления не встречались ($p < 0,05$). Вместе с тем группы I и II сопоставимы по распространенности внутриматочных синехий, а синдром Ашермана в 2 раза, чаще встречается в I группе, чем во II группе (8,8% против 4,7% соответственно).

Таблица 16 – Частота единичных внутриматочных синехий и синдрома Ашермана

Группы	n	Единичные синехии полости матки в анамнезе, n (%)	Синдром Ашермана тяжелой степени, n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	68	19 (27,9%)	6 (8,8%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	63	15 (23,8%)	3 (4,7%)
Всего пациенток с МБ	131	34 (25,9%)	9 (6,8%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля)	30	0 (0%)	0 (0%)

В структуру соматических заболеваний пациенток изучаемых групп включены: хронический пиелонефрит, хроническая железодефицитная анемия, фиброзно-кистозная мастопатия, желчекаменная болезнь, инсулинозависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), а также коронавирусная инфекция. При прохождении обследования все заболевания находились в стадии стойкой ремиссии. С большей частотой встречались коронавирусная инфекция, фиброзно-кистозная мастопатия, АИТ, при этом статистически значимых различий между пациентками с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (группы I, II) и контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$). Распределение распространенности коронавирусной инфекции в I, II и контрольной группе следующее 20,6%, 17,6% и 16,7% соответственно, фиброзно-кистозной мастопатии 13,2%, 15,9% и 13,3% соответственно, АИТ во II группе встречался реже,

чем в I и группе контроля (7,9% против 11,8% и 13,3% соответственно). Желчекаменная болезнь не встречалась у пациенток из I группы, среди пациенток II и группы контроля данный показатель составлял 3,2% и 3,3% соответственно. Хронический пиелонефрит и хроническая железодефицитная анемия чаще встречался у пациенток из группы I и контрольной группы в сравнении с пациентками из группы II, при этом статистически значимых различий по частоте встречаемости данных заболеваний не выявлено ($p > 0,05$). Распространенность хронического пиелонефрит в I, II и группе контроля (10,3%, 4,8%, 10% соответственно), железодефицитной анемии – 10,3%, 4,8% и 6,7% соответственно. Сахарный диабет (инсулинзависимый) зарегистрирован у 1 пациентки из группы II и у 1 пациентки из контрольной группы, в группе I данного заболевание не встречалось.

Таблица 17 – Частота и структура соматических заболеваний

Параметры	Группа I – пациентки с МФБ, получающие комплексное лечение, n = 68	Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	Всего пациенток с МФБ, n = 131	Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30
Хронический пиелонефрит, n (%) (МКБ N11. 1)	7 (10,3%)	3 (4,8%)	10 (7,6%)	3 (10%)
Железодефицитная анемия, n (%) (МКБ D50. 9)	7 (10,3%)	3 (4,8%)	10 (7,6%)	2 (6,7%)
Фиброзно-кистозная мастопатия, n (%) (МКБ N60.1)	9 (13,2%)	10 (15,9%)	19(14,5%)	4 (13,3%)
Желчекаменная болезнь, n (%) (МКБ K80.2)	0 (0%)	2 (3,2%)	2 (1,5%)	1 (3,3%)
Сахарный диабет, n (%) (МКБ E10)	0 (0%)	1 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (3,3%)
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), n (%) (МКБ E06. 3)	8 (11,8%)	5 (7,9%)	13 (9,9%)	4 (13,3%)
Коронавирусная инфекция в анамнезе, n (%) (МКБ U07.1)	14 (20,6%)	11 (17,6%)	25 (19,1%)	5 (16,7%)

Резюме. В процессе изучения анамнеза, жалоб пациенток выявлено, группы I и II сопоставимы по основным критериям. Возраст, антропометрические данные, половая функция и социальный статус не имеют межгрупповых различий, что

свидетельствует об однородности выборки изучаемой когорты пациенток. При анализе жалоб пациенток на отсутствие наступления беременности в течение 12 месяцев и более – группы I и II также сопоставимы по частоте встречаемости первичного и вторичного бесплодия. В ходе исследования выявлены статистически значимые различия менструальной функции, так у пациенток из I и II группы обращают на себя внимание изменение регулярности, длительности менструального цикла, вплоть до аменореи, изменяется характер менструальных выделений (менструации длятся менее 2 х дней, скудные), а также отсутствие овуляции, наличие аномальных маточных кровотечений в анамнезе. В контрольной группе пациенток нарушений менструального цикла не отмечалось ($p < 0,05$). Анализируя акушерско-гинекологический анамнез пациенток, статистическую значимость показали большая частота встречаемости хирургических методов прерывания беременности в группах I и II, что в 2 раза превышает данный показатель в контрольной группе (14,5% против 6,7%, OR = 2,3; 95% ДИ: 0,5–10,8), аналогичные тенденции отмечались и при сравнении самопроизвольных выкидышей в анамнезе пациенток (5,3% против 3,3%, OR = 1,6; 95% ДИ: 0,1–13,8). При изучении структуры гинекологических заболеваний в группах I и II чаще встречались ВЗОМТ, субмукозная миома матки в анамнезе, хронический эндометрит, обратная тенденция касается болезней шейки матки, которые достоверно чаще встречались у пациенток в контрольной группе ($p < 0,05$). При сравнении различных видов оперативных вмешательств в анамнезе пациенток выявлены значимые различие по частоте встречаемости внутриматочных вмешательств, которые встречаются в 10 раз чаще у пациенток из групп I и II в сравнении с контрольной группой. В ходе анализа встречаемости повторных выскабливаний полости матки после аборта или выкидыша выявлены статистически значимое превышение данного показателя у пациенток из групп I и II по сравнению с контрольной группой зачатия (OR = 3,5; 95% ДИ: 0,4–28,3). Анализируя использование ВМС как метода контрацепции выяснено, пациентки из групп I и II использовали данный метод в 3 раза чаще, чем пациентки из контрольной группы. Следует отметить частота встречаемости внутриматочных

синехий и синдрома Ашермана достоверно выше у пациенток из групп I и II ($p < 0,05$), при этом в группе I распространенность синдрома Ашермана в 2 раза выше, чем во II группе. При анализе структуры экстрагенитальных заболеваний, включающей в себя хронический пиелонефрит, хроническую железодефицитную анемию, фиброзно-кистозную мастопатию, желчекаменную болезнь, инсулинозависимый сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), а также коронавирусную инфекцию не выявлено статистически значимых различий по встречаемости какого-либо заболевания, все группы сопоставимы.

Таким образом, на основании методов статистического анализа, можно сделать следующие выводы: статистически значимыми клиничко-анамнестическими факторами риска маточной формы бесплодия являются: хирургические методы прерывания беременности и самопроизвольные выкидыши в анамнезе, в том числе с повторными выскабливаниями полости матки, наличие любых видов внутриматочных вмешательств (ОР = 33,8; 95% ДИ: 10,99–103,89).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выяснения патоморфологических аспектов маточного бесплодия у пациенток с гипоплазией эндометрия выполнялось морфологическое исследование биоптатов эндометрия, полученных методом пайпель-биопсии у всех групп пациенток в период предполагаемого «окна имплантации» (описание методики приведено выше), с помощью методов световой микроскопии, иммуногистохимии (ИГХ).

С помощью указанных выше методов проведено сравнительное исследование патоморфологических изменений эндометрия пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией ($n = 131$) и фертильных пациенток контрольной группы ($n = 30$).

Биопсийный материал исследовали патоморфологически, включая иммуногистохимический метод с последующим проведением морфометрии.

Морфологическое исследование проводили в период предполагаемого «имплантационного окна» с помощью световой микроскопии, подготовка биоптатов эндометрия производилась согласно стандартной методике (фиксация, проводка, окрашивание, заключение).

ИГХ исследование выполняли после депарафинизации и регидратации парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, Германия) [24].

В ходе выполнения данных исследований изучались следующие параметры: ядерная экспрессия в эпителии желез и строме эндометрия рецепторов к эстрогену и прогестерону, CD-56, CD-138, соотношение CD-4 и CD-8, CD-20, уровни экспрессии NOXA 10, MUC 1, LIF.

Морфологическими особенностями эндометрия у пациенток с эндометриальной дисфункцией, обусловленной гипоплазией эндометрия, являются преобладание эндометрия ранней фазы секреции, что свидетельствует о

более позднем открытии «окна имплантации» в сравнении с фертильными женщинами (Рисунок 6).

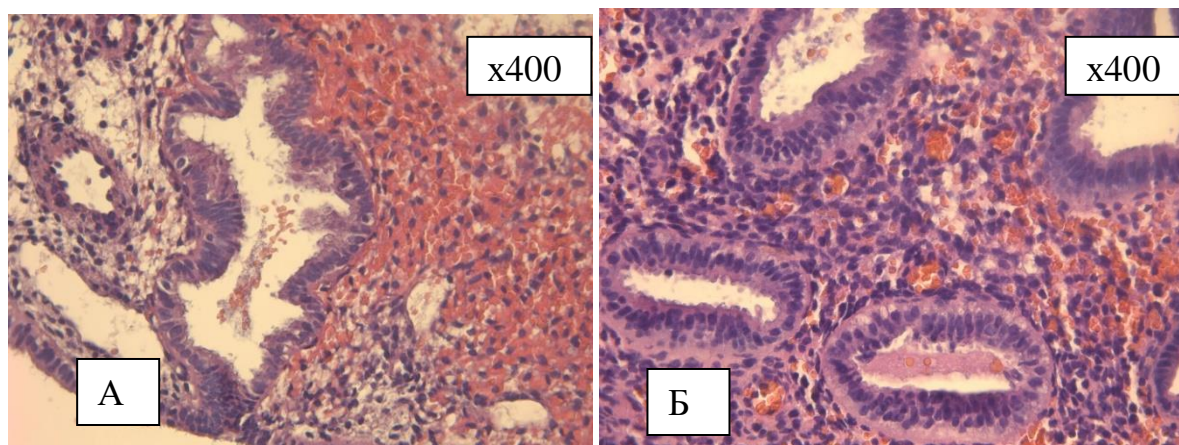


Рисунок 6 – Эндометрий пациентки с МБ (А) и фертильной женщины (Б) в период «окна имплантации», окраска гематоксилином и эозином

4.1 Стероидный профиль эутопического эндометрия

Результаты ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в эпителии желез по данным иммуногистохимического исследования представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез

Метод	Группы	$m \pm SD$ (усл. ед.)	<i>P</i> – уровень значимости
Ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез	Пациентки с МБ, $n = 131$	$210,45 \pm 16,4$	$p = 0,0001, p < 0,05$
	Фертильные женщины (группа контроля), $n = 30$	$249,13 \pm 1,70$	

По полученным данным у пациенток с маточной формой бесплодия отмечалось снижение экспрессии рецепторов к эстрогену ($210,45 \pm 16,4$ усл. ед.) в 1,2 раза по сравнению с группой контроля, в которой данный параметр соответствовал нормальным значениям для имплантации ($249,13 \pm 1,7$ усл. ед., $p = 0,0001$) (Рисунки 7, 8).

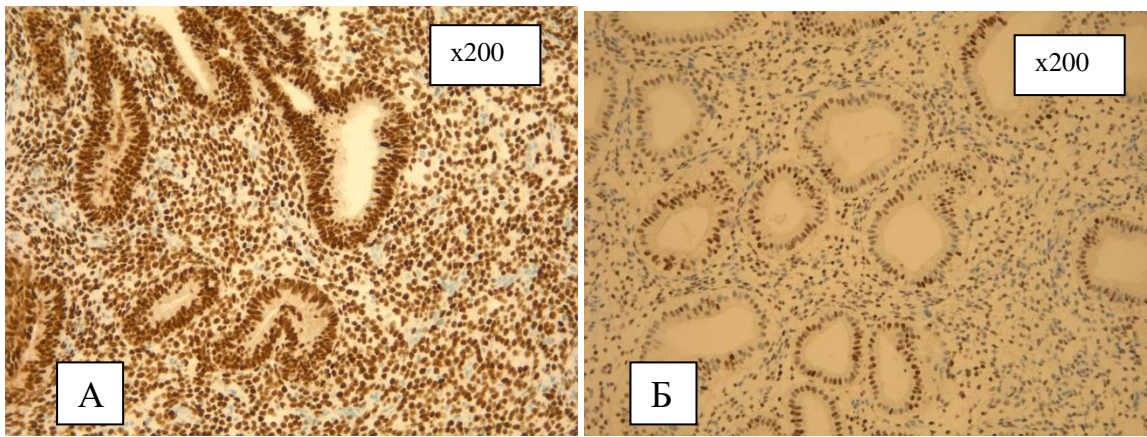


Рисунок 7 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез у пациенток с МБ (А) и группе контроля (Б)

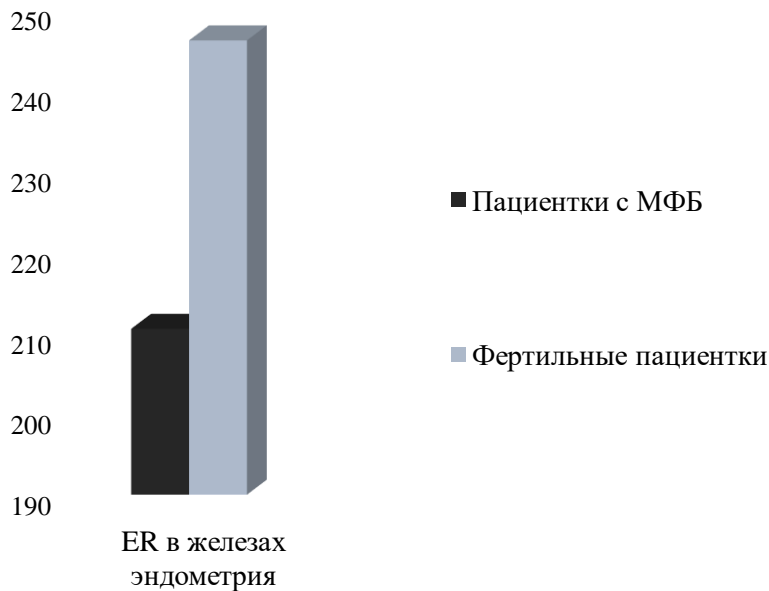


Рисунок 8 – Результаты иммуногистохимического исследования- ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез у пациенток с МБ и группе контроля

Аналогичные изменения фиксировались при сравнении ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в строме эндометрия (Таблица 19): у пациенток с МБ экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия в 1,4 раза ниже ($149,93 \pm 13,67$ усл. ед.), в отличие от контрольной группы, где данный параметр находился в пределах нормальных значений для периода имплантации ($209,3 \pm 1,68$ усл. ед., $p = 0,0001$) (Рисунки 9, 10).

Таблица 19 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия

Метод	Группы	m ± SD (усл. ед.)	P – уровень значимости
Ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез	Пациентки с МБ, n = 131	149,93±13,67	p = 0,0001, p < 0,05
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	209,30±1,68	

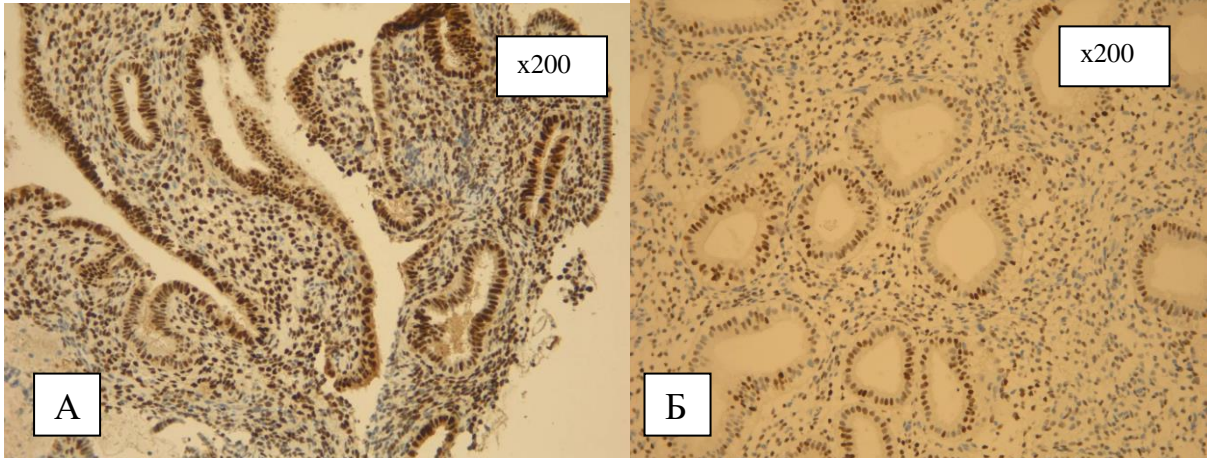


Рисунок 9 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия у пациенток с МБ (А) и группе контроля (Б)

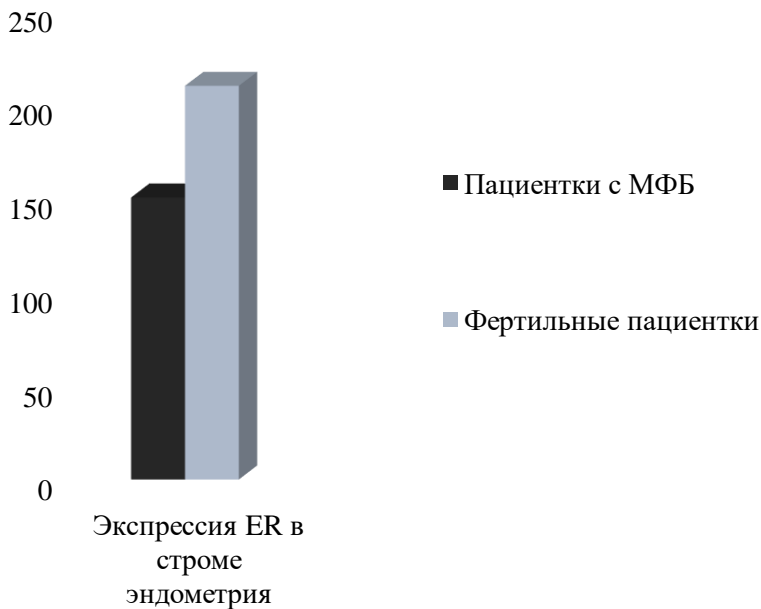


Рисунок 10 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия у пациенток с МБ и группе контроля

Полученные данные ядерной экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез представлены в Таблице 20. Гиперэкспрессия рецепторов к прогестерону выявлена в группах пациенток с маточным бесплодием, в которой данный показатель был выше в 1,14 раза по сравнению с контрольной группой ($239,74 \pm 3,55$ усл.ед. против $210,00 \pm 1,81$ усл.ед. соответственно, $p=0,0001$) (Рисунки 11–12)

Таблица 20 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез

Метод	Группы	$m \pm SD$ (усл. ед.)	P – уровень значимости
Ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез	Пациентки с МБ, n = 131	$239,74 \pm 3,55$	$p = 0,0001, p < 0,05$
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$210,00 \pm 1,81$	

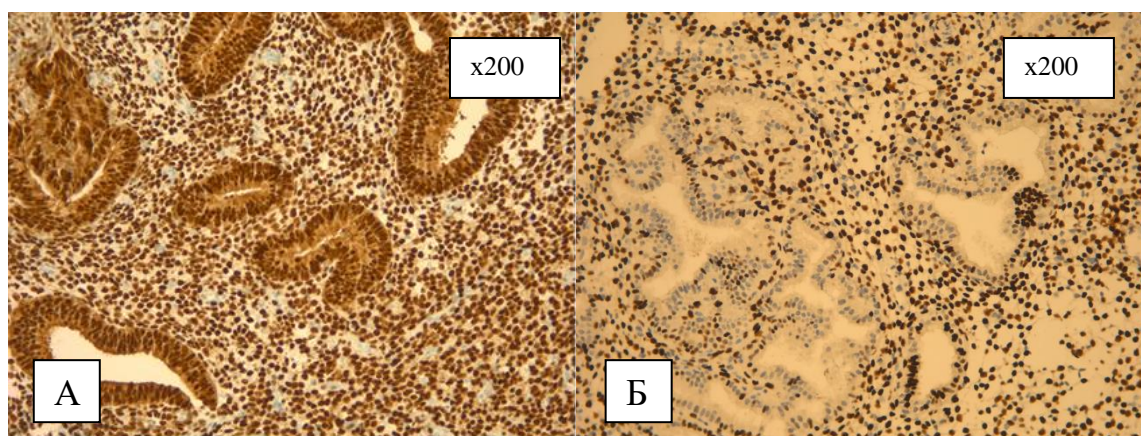


Рисунок 11 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез у пациенток с МБ (А) и группе контроля (Б)

Анализируя ядерную экспрессию рецепторов к прогестерону в строме эндометрия, получены противоположные результаты (Таблица 21), а именно у пациенток с маточным бесплодием выявлено преимущественно снижение экспрессии рецепторов к прогестерону в 1,1 раз в отличие от контрольной группы ($165,7 \pm 10,75$ усл. ед. против $179,8 \pm 1,67$ усл. ед. соответственно, $p = 0,0001$) (Рисунки 13, 14).

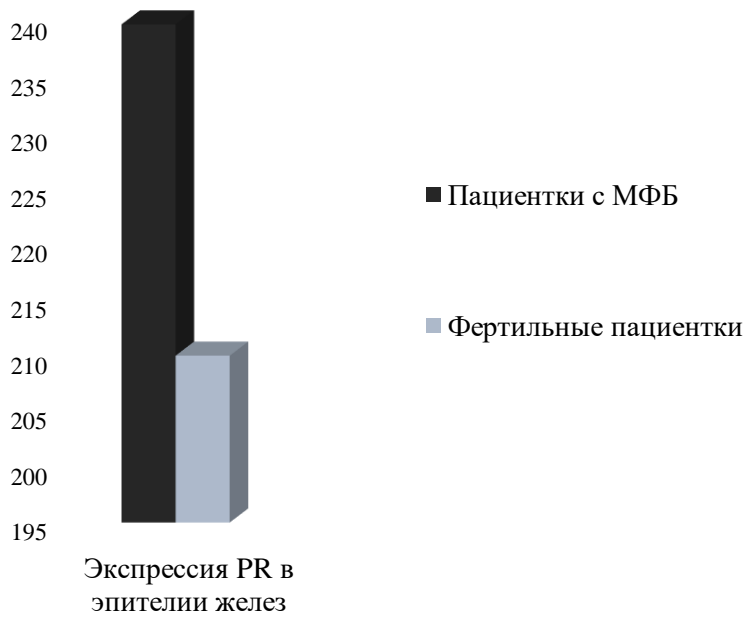


Рисунок 12 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез у пациенток с МБ и группе контроля

Таблица 21 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия

Метод	Группы	m±SD (усл. ед.)	P – уровень значимости
Ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия	Пациентки с МБ, n = 131	165,7±10,75	p = 0,0001, p < 0,05
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	179,8±1,67	

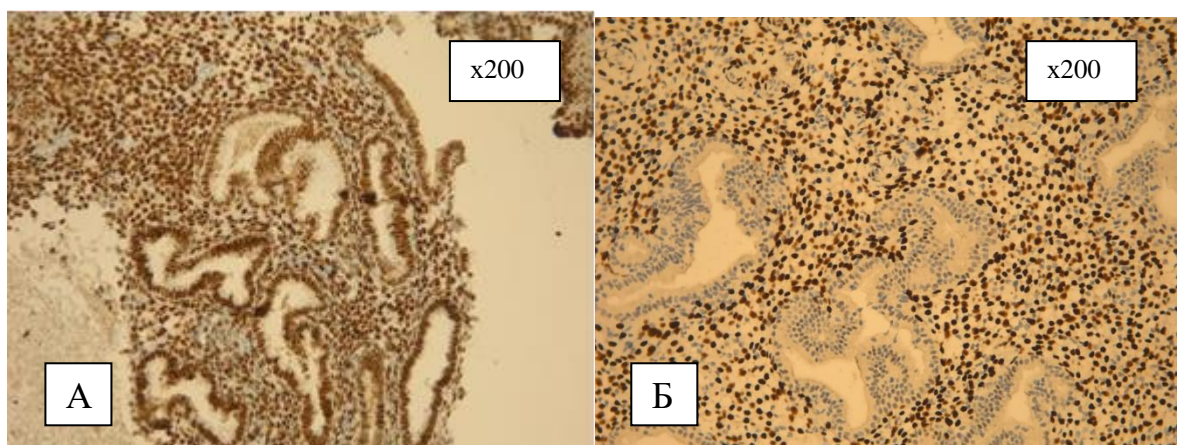


Рисунок 13 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия у пациенток с МБ (А) и группе контроля (Б)



Рисунок 14 – Результаты иммуногистохимического исследования – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия у пациенток с МФБ и группе контроля

Резюме. В основе патогенеза нарушений рецептивности у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля лежит достоверно низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов ER в железах эндометрия (в 1,2 раза: $210,45 \pm 16,4$ усл. ед. усл. ед. против $249,13 \pm 1,7$ усл. ед.; $p = 0,0001$), ER в строме эндометрия (в 1,4 раза: $149,93 \pm 13,67$ усл. ед. против $209,30 \pm 1,68$ усл. ед.; $p = 0,0001$), прогестероновых рецепторов PR в строме (в 1,1 раза: $165,70 \pm 10,75$ усл. ед. против $179,80 \pm 1,67$ усл. ед.; $p = 0,0001$); гиперэкспрессию прогестероновых рецепторов PR в железах эндометрия (в 1,14 раза: $239,74 \pm 3,55$ усл. ед. против $210,00 \pm 1,81$ усл. ед.; $p = 0,0001$) (Рисунок 15).

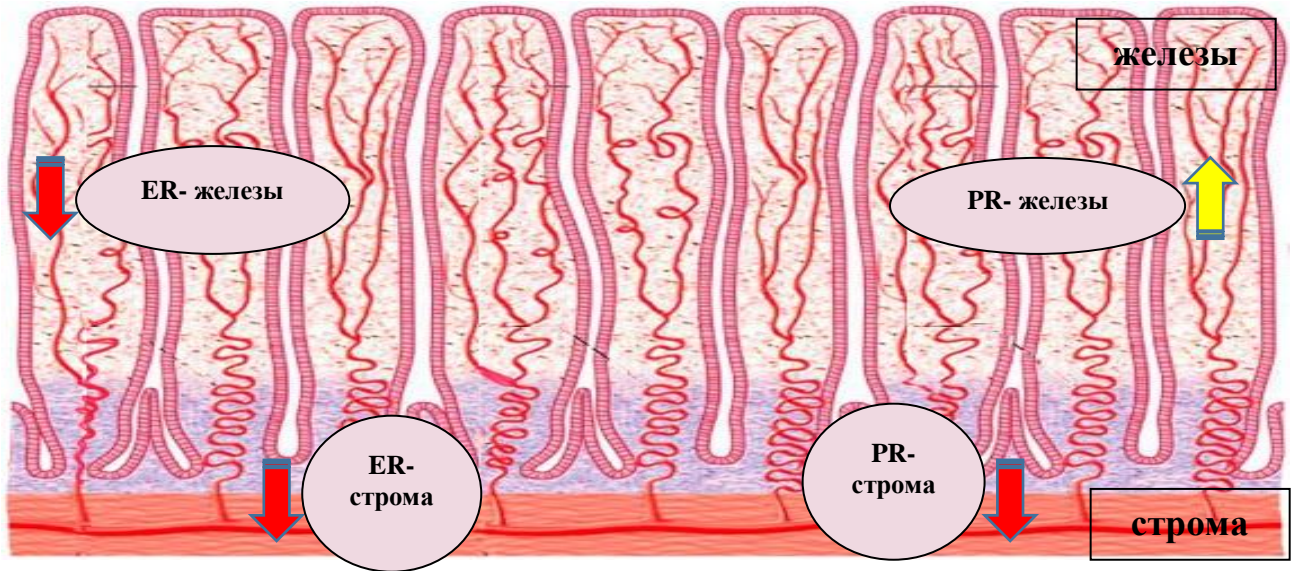


Рисунок 15 – Стероидный профиль у пациенток с МБ

4.2 Маркеры воспаления эутопического эндометрия

Результаты иммуногистохимического исследования, в частности наличие НК-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия, представлены в Таблице 22. По данным исследования выявлены следующие закономерности: у 17 пациенток из 131 с МБ (12,9%) обнаружены НК-лимфоциты (CD 56) в строме эндометрия, при этом в группе контроля данный маркер отсутствовал ($p = 0,037$) (Рисунок 16).

Таблица 22 – Результаты иммуногистохимического исследования- наличие НК-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия

Метод	Группы	Абсолютные значения (%0)	P – уровень значимости
Наличие НК-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия	Пациентки с МБ, n = 131	17 (12,9%)	p = 0,037, p < 0,05
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	

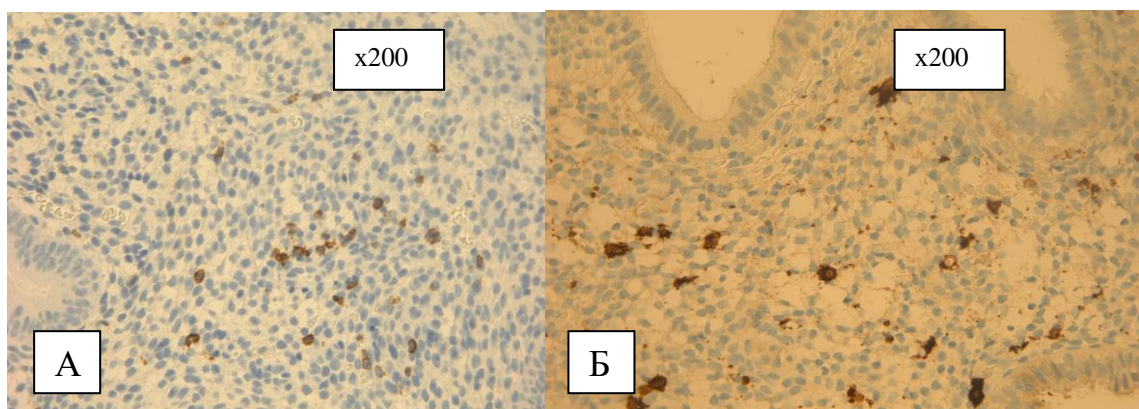


Рисунок 16 – Результаты иммуногистохимического исследования – наличие НК-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия у пациенток с МБ (А) и группе контроля (Б)

В Таблице 23 продемонстрированы результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым у 17 пациенток из 131 с МБ (12,9%) выявлены плазматические клетки (CD-138) в строме эндометрия, в отличие от контрольной группы, в которой данные изменения не обнаружены ($p = 0,037$) (Рисунок 17).

Таблица 23 – Результаты иммуногистохимического исследования – наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия

Метод	Группы	Абсолютные значения (%0)	P – уровень значимости
Наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия	Пациентки с МБ, n = 131	17 (12,9%)	$p = 0,037, p < 0,05$
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	

В Таблице 24 отражена активность экспрессии CD-20. У 17 пациенток из 131 с маточным бесплодием (12,9%) обращает на себя внимание повышение уровней экспрессии CD 20, по отношению к фертильным пациенткам из группы контроля, в которой уровень экспрессии CD20 соответствует референсным значениям ($p = 0,037$) (Рисунок 18).

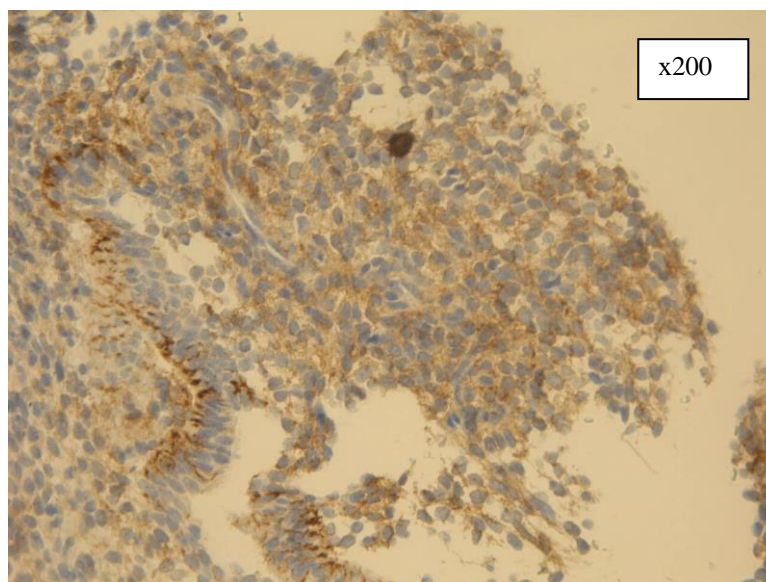


Рисунок 17 – Результаты иммуногистохимического исследования – наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия у пациенток с МБ

Таблица 24 – Результаты иммуногистохимического исследования –экспрессия CD20

Метод	Группы	Абсолютные значения (%0)	P – уровень значимости
Повышение экспрессии CD20	Пациентки с МБ, n = 131	17 (12,9%)	p = 0,037, p < 0,05
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	

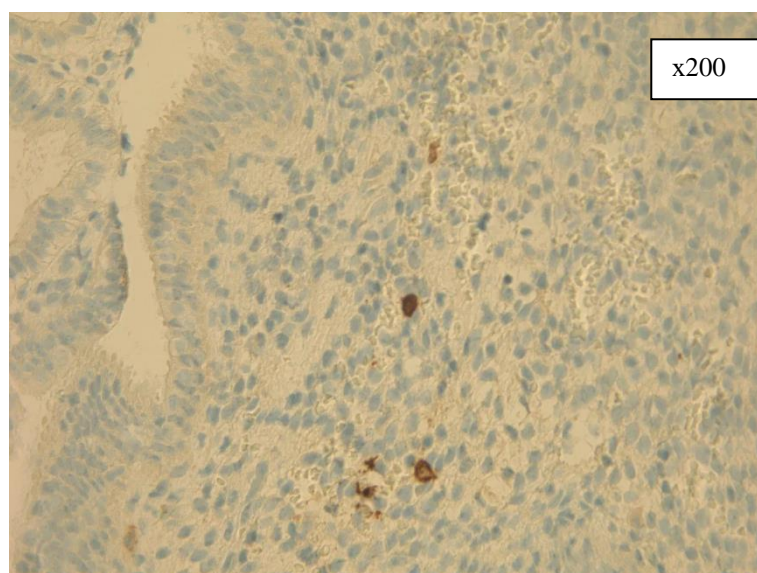


Рисунок 18 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD20 у пациенток с МБ

Сравнение уровней экспрессии CD8 и CD4 представлены в Таблице 25, по полученным данным у 17 пациенток из 131 с маточным бесплодием (12,9%)

отмечалось: единичные слабо экспрессирующие клетки стромы CD4 и яркая положительная экспрессия клеток стромы CD8, т.е. преобладание экспрессии CD8 над CD4, у пациенток в группе контроля данной закономерности не выявлено ($p = 0,037$) (Рисунок 19).

Таблица 25 – Результаты иммуногистохимического исследования – преобладание экспрессии CD8 над CD4

Метод	Группы	Абсолютные значения (%0)	P – уровень значимости
Преобладание экспрессии CD8 над CD4	Пациентки с МБ, n = 131	17 (12,9%)	p = 0,037, p < 0,05
	Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	

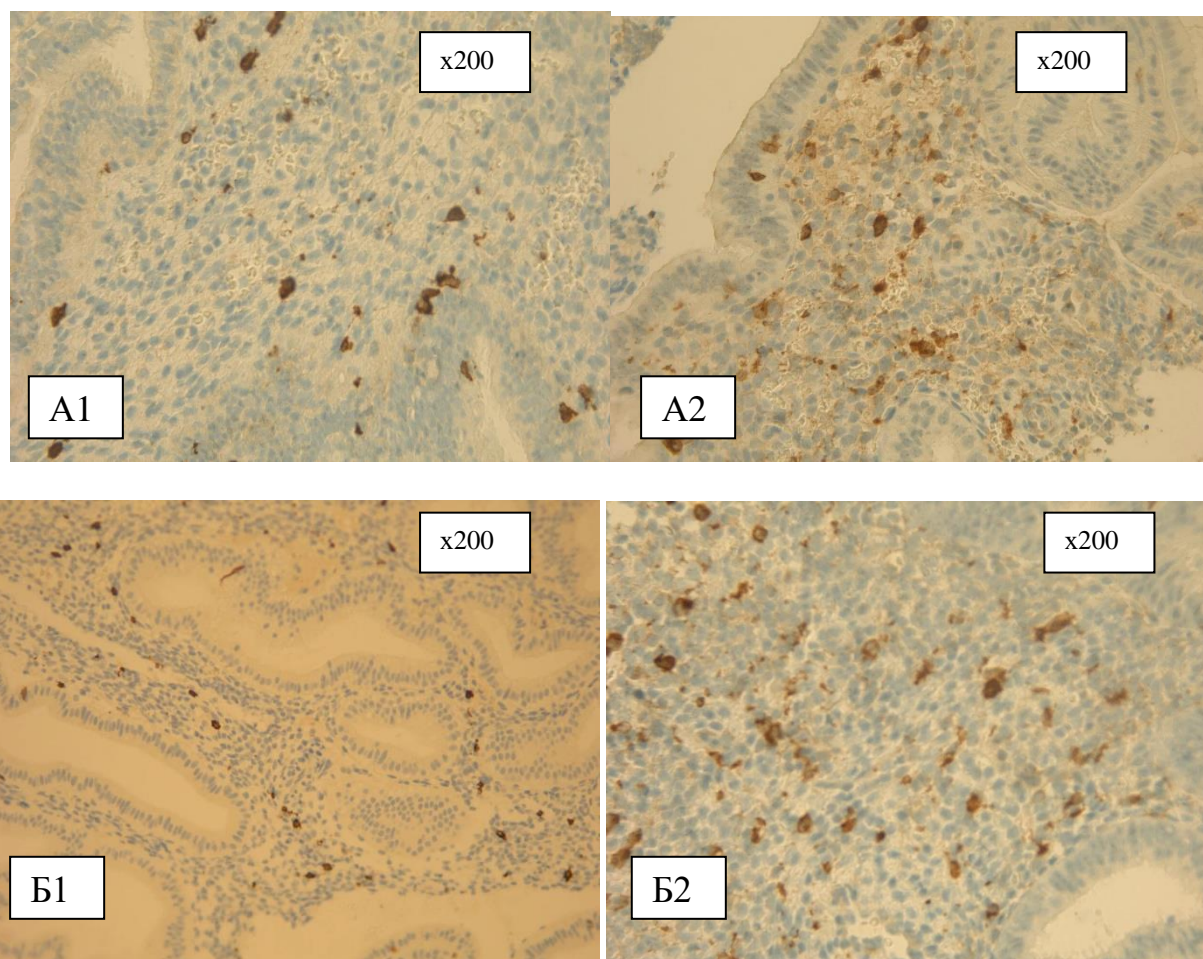


Рисунок 19 – Результаты иммуногистохимического исследования – преобладание экспрессии CD8 над CD4 у пациенток с МБ (A1, A2) и группа контроля (B1, B2)

Резюме. Таким образом, в основе патогенеза эндометриальной дисфункции у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля лежит достоверно

более высокая экспрессия маркеров воспаления в эутопическом эндометрии, а именно у 12,9% пациенток с МБ, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, выявлено наличие NK-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия, плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия, повышение уровней экспрессии CD 20, единичные слабо экспрессирующие клетки стромы CD4 и яркая положительная экспрессия клеток стромы CD8, т. е. преобладание экспрессии CD8 над CD4, в отличие от фертильных пациенток из контрольной группы, в которой данных закономерностей не обнаружено ($p = 0,037$) (Рисунок 20).

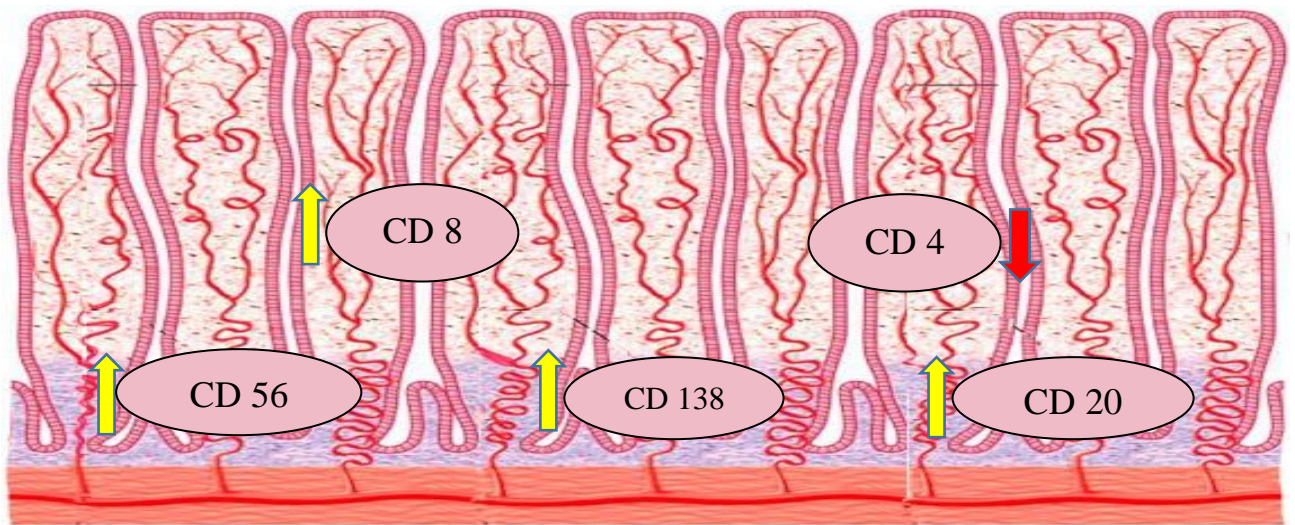


Рисунок 20 – Маркеры воспаления рецепторного статуса эутопического эндометрия у пациенток с МБ

4.3 Маркеры ангиогенеза эутопического эндометрия

С целью оценки ангиогенеза в рамках выполнения ИГХ-исследования определялась активность CD 34, маркера клеток эндотелия сосудов. Экспрессию CD 34 определяли в эпителии и строме эндометрия (Таблица 26), при этом результаты оценивали по следующей методике до 20% положительных клеток (2 балла), 20–40% положительных клеток (4 балла), более 40% положительных клеток 6 баллов. У подавляющего большинства пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, отмечалось снижение экспрессии маркеров ангиогенеза (CD34) по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля ($3,6 \pm 0,2$ усл. ед. против $6,0 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$) (Рисунок 21).

Таблица 26 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD34

Группы	Экспрессия CD34, усл. ед.	P – уровень значимости
Пациентки с МБ, n = 131	3,6±0,2	p = 0,0001, p < 0,05
Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	6,0±0,1	

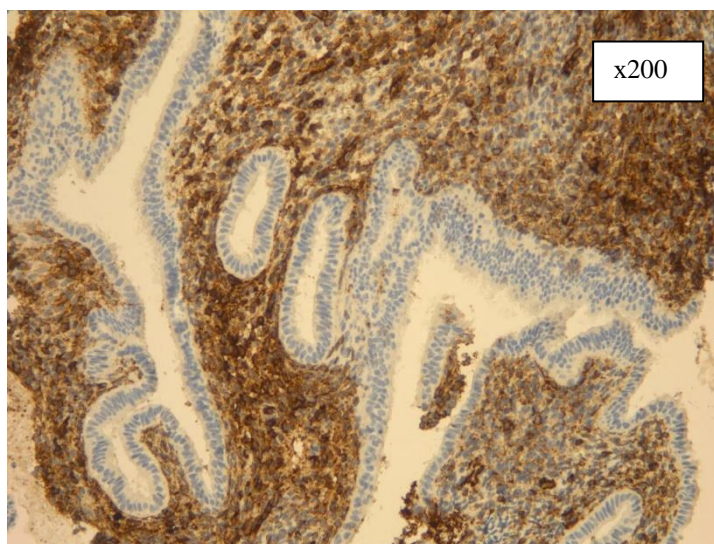


Рисунок 21 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD34 у пациенток с МБ

4.4 Маркеры имплантационной состоятельности эутопического эндометрия

Результаты экспрессии NOXA 10 представлены в Таблице 27, при проведении сравнительного анализа обнаружено достоверно значимое снижение экспрессии данного маркера в период «окна имплантации», а именно в 1,5 раза у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля (3,2±1,0 усл. ед. против 4,9±1,0 усл. ед.; p = 0,0001) (Рисунок 22).

Анализируя уровень экспрессии MUC 1 (Таблица 28), прослеживались похожие изменения, обнаружено достоверно значимое снижение экспрессии данного маркера в 1,6 раза у пациенток с гипоплазией эндометрия по сравнению с фертильными женщинами (150,0±3,2 усл. ед. против 238± 2,7 усл. ед.; p = 0,0001) (Рисунок 23).

Таблица 27 – Результаты иммуногистохимического исследования – снижение экспрессии NOXA 10

Группы	Экспрессия. НОХА 10 усл. ед.	P – уровень значимости
Пациентки с МБ, n = 131	3,2±1,0	p = 0,0001, p < 0,05
Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	4,9±1,0	

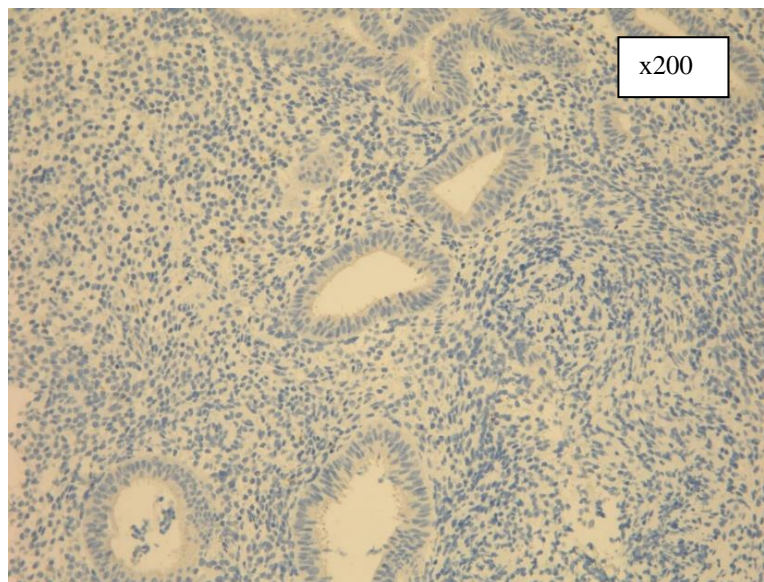


Рисунок 22 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия НОХА 10 у пациенток с МБ

Таблица 28 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия MUC 1

Группы	Экспрессия. MUC 1 усл. ед.	P – уровень значимости
Пациентки с МБ, n = 131	150,0±3,2	p = 0,0001, p < 0,05
Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	238± 2,7	

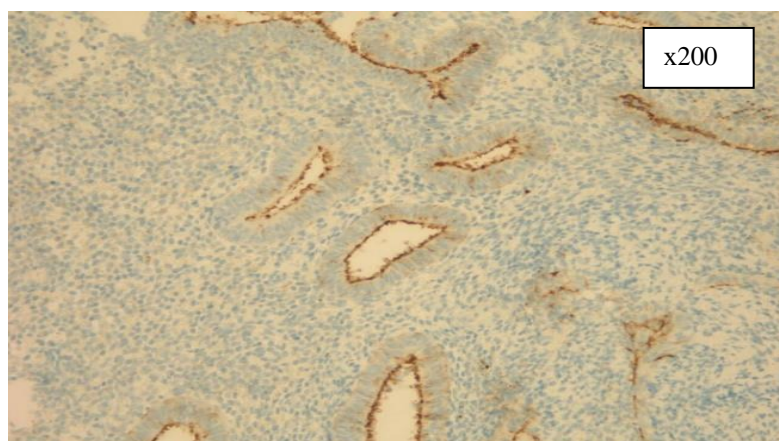


Рисунок 23 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия MUC 1 у пациенток с МБ

Еще одним маркером, представляющим особый интерес при выполнении иммуногистохимического исследования, является LIF в поверхностном эпителии и

пиноподиях, результаты экспрессии которого продемонстрированы в Таблице 29. При проведении сравнения выявлено достоверно значимое снижение данного маркера в 1,5 раза у пациенток с маточным бесплодием по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля ($2,7 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,1 \pm 1,9$ усл. ед.; $p = 0,0001$) (Рисунок 24).

Таблица 29 – Результаты иммуногистохимического исследования – снижение экспрессии LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях

Группы	Экспрессия, LIF усл. ед.	P – уровень значимости
Пациентки с МБ, n = 131	$2,7 \pm 1,0$	$p = 0,0001, p < 0,05$
Фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$4,1 \pm 1,9$	

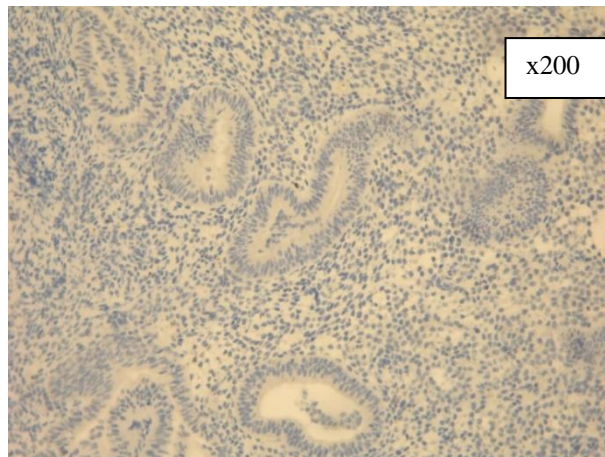


Рисунок 24 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях у пациенток с МБ

Резюме. В основе патогенеза маточного фактора бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, в сравнении с фертильными пациентками лежит достоверно более низкая экспрессия в период «окна имплантации»:

- НОХА 10 в 1,5 раза ($3,2 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,9 \pm 1,0$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
- MUC1 в 1,6 раза ($150,0 \pm 3,2$ усл. ед. против $238 \pm 2,7$ усл. ед.; $p = 0,0001$),
- LIF в 1,5 раза ($2,7 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,1 \pm 1,9$ усл. ед.; $p = 0,0003$) (Рисунок 25).

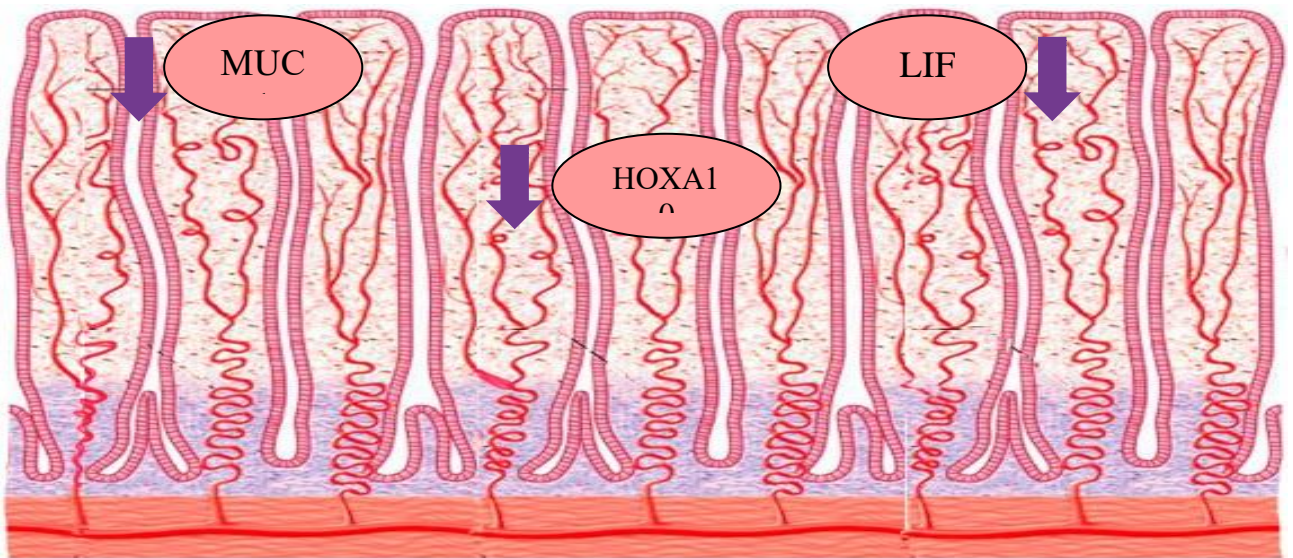


Рисунок 25 – Маркеры имплантационной состоятельности у пациенток с МБ

Резюме. Таким образом на основании результатов выполненного гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) можно предположить – в основе патогенеза маточного бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, в сравнении с фертильными пациентками лежит достоверно более низкая экспрессия ответственных за имплантацию маркеров, в частности:

- низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов ER в железах эндометрия (в 1,2 раза: $210,45 \pm 16,4$ усл. ед против $249,13 \pm 1,7$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
- низкая экспрессия эстрогеновых ER в строме эндометрия (в 1,4 раза: $149,93 \pm 13,67$ усл. ед. против $209,30 \pm 1,68$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
- низкая экспрессия прогестероновых рецепторов PR в строме (в 1,1 раза: $165,7 \pm 10,75$ усл. ед. против $179,8 \pm 1,67$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
- гиперэкспрессия прогестероновых рецепторов PR в железах эндометрия (в 1,14 раза: $239,74 \pm 3,55$ усл. ед. против $210,00 \pm 1,81$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
- снижение экспрессии маркеров ангиогенеза (CD34) ($3,6 \pm 0,2$ усл. ед. против $6,0 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$);
- достоверно более низкая экспрессия в период «окна имплантации»:
 - HOXA 10 в 1,5 раза ($3,2 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,9 \pm 1,0$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
 - MUC1 в 1,6 раза ($150,0 \pm 3,2$ усл. ед. против $238 \pm 2,7$ усл. ед.; $p = 0,0001$);
 - LIF в 1,5 раза ($2,7 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,1 \pm 1,9$ усл. ед.; $p = 0,0003$).

А также наличие и более высокий показатель маркеров воспаления аутопического эндометрия, а именно у 12,9% пациенток с МБ, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, выявлено наличие NK-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия, плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия, повышение уровней экспрессии CD 20, единичные слабо экспрессирующие клетки стромы CD4 и яркая положительная экспрессия клеток стромы CD8, т. е. преобладание экспрессии CD8 над CD4, в отличие от фертильных пациенток из контрольной группы, в которой данных закономерностей не обнаружено ($p = 0,037$).

Вышеуказанные изменения свидетельствуют о десинхронизации процессов развития стромы и желез эндометрия, а, следовательно, о нарушении рецептивности эндометриального паттерна у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, что является причиной неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты.

Таким образом, можно заключить возможность прогностического использования маркеров NOXA 10, MUC 1, LIF, а также уровня экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в железах и строме эндометрия как факторов рецептивности эндометрия, а, следовательно, прогностических параметров для имплантации и наступления клинической беременности (Рисунок 26).

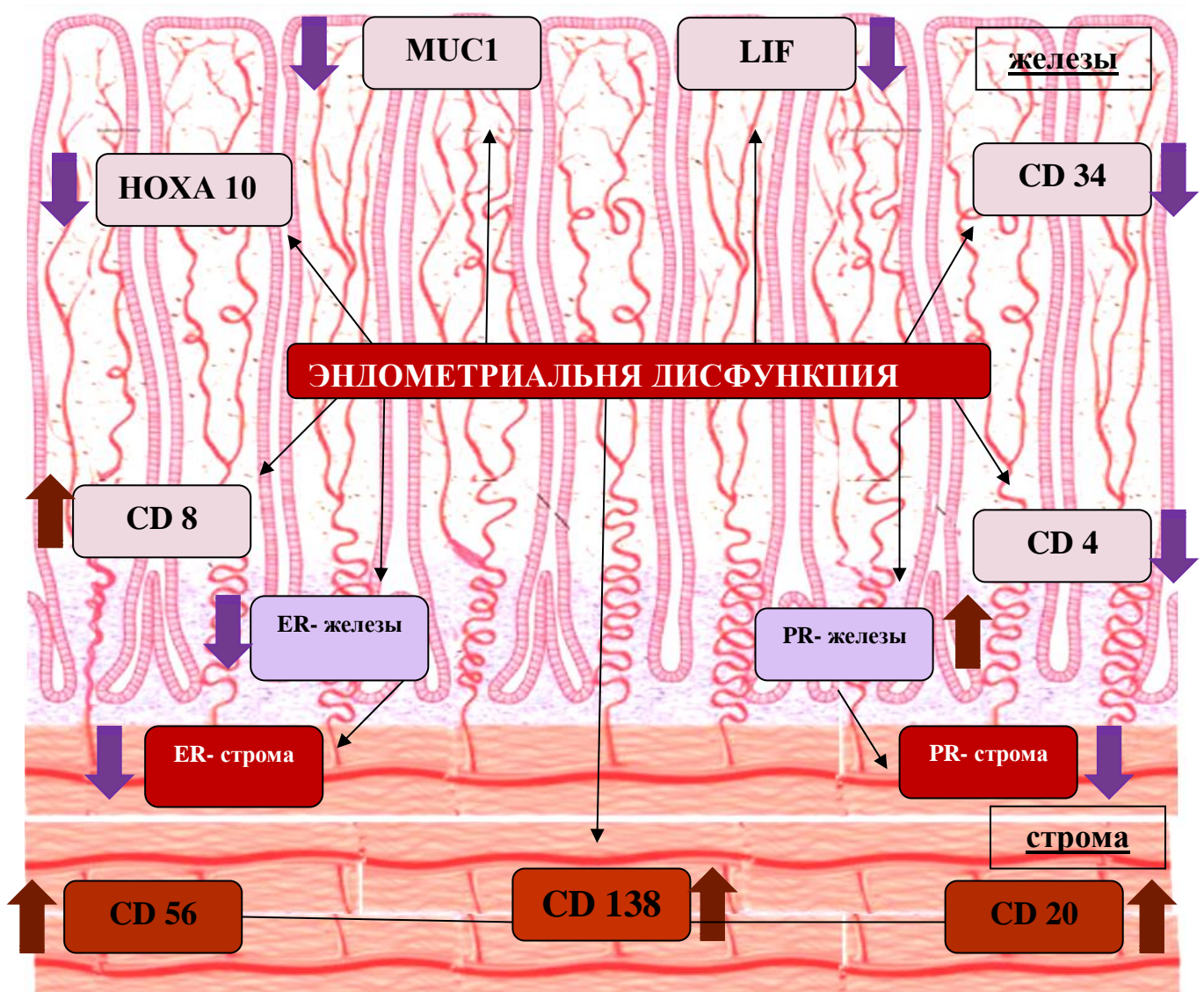


Рисунок 26 – Патогенез имплантационной несостоятельности у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При обследовании пациенток, в первую очередь, оценивались данные анамнеза, представленные в главе 3, а также данные соматического статуса. Все пациентки находились в удовлетворительном состоянии, без выявленных изменений в состоянии органов и систем организма. При гинекологическом осмотре оценивались влагалищные выделения (по данным микробиологического исследования у пациенток отмечался нормобиоценоз), при проведении осмотра шейки матки в зеркалах у 11,5% и 26,7% пациенток с МБ и фертильных пациенток из группы контроля выявлена эктопия цилиндрического эпителия шейки матки, при этом по данным цитологического исследования атипичные клетки не обнаружены, слизистая оболочка представлена клетками неизмененного плоского эпителия, при проведении исследования на ВПЧ – ВПЧ ВКР выявлено не было, также пациентки обследованы в соответствии с Приказом 803н и не имели противопоказаний к программе ЭКО. При проведении бимануального исследования органов малого таза у большинства пациенток матка находилась в типичном положении (*anteflexio-anteversio uteri*), также у всех пациенток тело матки соответствовало нормальным значениям, при пальпации безболезненное, тракции за шейку матки безболезненны. На момент исследования данные за острые воспалительные заболевания придатков матки, миому матки больших размеров, либо с деформацией полости матки, гиперпластические процессы эндометрия (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия), объемные образования яичников, аномальные маточные кровотечения отсутствовали.

5.1 Результаты сонографического исследования

На следующем этапе на 9–10-й дни менструального цикла и в день овуляции (при овуляторном менструальном цикле) или в день введения инъекции хорионического гонадотропина в свежих циклах ЭКО, и/или в день старта начала применения прогестерона в криопротоколе ЭКО выполнялось сонографическое исследование по описанной выше методике с целью оценки морфо-

функциональной структуры эндометрия, исключения гиперпластических процессов эндометрия, выявления синехий полости матки (Рисунок 27, 28), а также определения характеристик маточного и субэндометриального кровотока. В первую очередь, оценивалась толщина эндометрия (М-ЭХО), так как данный параметр является ключевым при отборе пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия. По данным сонографического исследования (Таблица 30) М-ЭХО у пациенток из групп I и II составляло менее 7 мм до начала лечения, в группе I данный показатель составлял $5,94 \pm 0,8$ мм, в группе II – $6,15 \pm 0,58$ мм, в сравнении с контрольной группой, в которой М-ЭХО находилось в пределах $9,56 \pm 0,81$, что соответствует адекватной толщине рецептивного эндометрия. При этом экстремально «тонкий» эндометрий (т.е. эндометрий менее 5 мм) выявлен у 15 (22,1%) пациенток из I группы и у 7 (11,1%) пациенток II группы. После проводимого лечения отмечается статистически значимые улучшения показателей толщины эндометрия у пациенток как в I, так и во II группе (М-ЭХО $7,98 \pm 1,22$ и $7,84 \pm 1,02$ соответственно) ($p < 0,05$).

Таблица 30 – Толщина эндометрия (М-ЭХО) по данным сонографического исследования

	До лечения, М±SD	После лечения, М±SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$5,94 \pm 0,8$	$7,98 \pm 1,22$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$6,15 \pm 0,58$	$7,84 \pm 1,02$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$9,56 \pm 0,81$	-	

Данные исследования структуры эндометрия (наличие трехслойности) представлены в Таблице 31. В соответствии с полученными данным до лечения только лишь у трети пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (группы I и II), отмечались эхографические признаки трехслойности эндометрия (33,8% и 36,5% соответственно), в отличии от контрольной группы, в которой данный параметр составлял 100%. Тем не менее, после выполненного лечения более, чем у половины пациенток из группы I (52,9%)

структура эндометрия приобрела трехслойность, что является статистически значимым результатом ($p < 0,05$), у части пациенток из II группы также выявлены улучшения структуры эндометрия, появление трехслойности (41,3%), однако, стоит отметить эти улучшения менее значимы ($p > 0,05$).

Таблица 31 – Структура эндометрия по данным сонографического исследования (наличие трехслойности)

	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	23 (33,8%)	36 (52,9%)	p = 0,0245, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	23 (36,5%)	26 (41,3%)	p = 0,5837, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	30 (100%)	-	

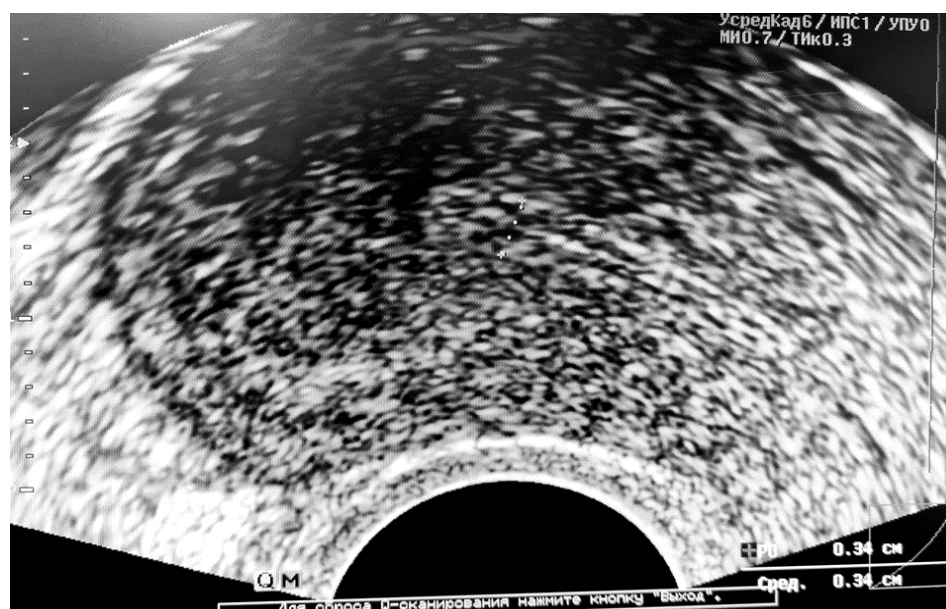


Рисунок 27 – Данные эхографического исследования пациенток с маточной формой бесплодия (до лечения)

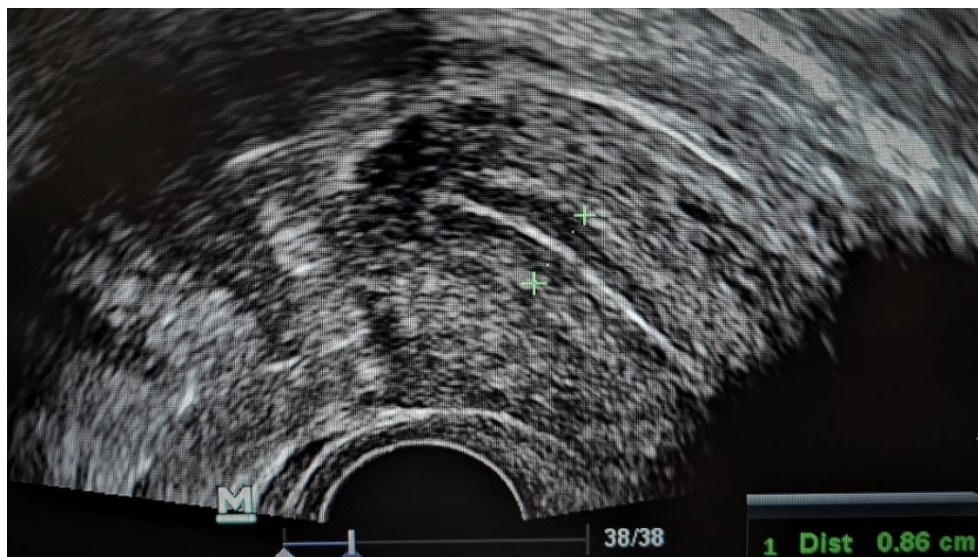


Рисунок 28 – Данные эхографического исследования пациенток с маточной формой бесплодия (после лечения – группа I)

5.2 Результаты доплерометрического исследования

При проведении доплерометрического исследования маточного и субэндометриального кровотока на первом этапе оценивалась визуализация всех составляющих сосудистого бассейна матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий) [33] (Таблица 32). До лечения полная визуализация сосудистого бассейна матки отмечалась у 27,9% пациенток из I группы, и у 30,2% – из II группы, в сравнении с группой контроля, где данный показатель составляет 100%. После выполненного лечения статистически достоверные улучшения параметров кровотока отмечались лишь у пациенток из I группы (55,9%) ($p < 0,05$), в отличие от пациенток из II группы, в которой улучшения выявлены только у 2 пациенток и итоговый показатель визуализации составил 33,3%.

Таблица 32 – Данные доплерометрического исследования – визуализация всех составляющих сосудистого бассейна матки

	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	19 (27,9%)	38 (55,9%)	$p = 0,001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	19 (30,2%)	21 (33,3%)	$p = 0,7023$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	30(100%)	-	

Далее оценивалось наличие систолической и диастолической составляющих кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий [33] у пациенток до и после лечения в сравнении с контрольной группой (Таблица 33). Согласно полученным данным только лишь у 27,9% из I группы, и у 30,2% пациенток из II группы регистрировалась систолическая и диастолическая составляющая маточного и субэндометриального кровотока, в группе контроля данный показатель равен 100%.

После проведенного лечения в группе I, более чем в 2 раза отмечалось улучшение данной характеристики кровотока (55,9% против 27,9%), что является статистически значимым ($p < 0,05$), в группе II после лечения данный показатель практически не изменился (33,3% против 30,2%).

Таблица 33 – Данные доплерометрического исследования – наличие систолической и диастолической составляющих кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий

	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	19 (27,9%)	38 (55,9%)	p = 0,001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	19 (30,2%)	21 (33,3%)	p = 0,7023
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	30 (100%)	-	

Данные измерения величины пульсационного индекса (PI) в маточных артериях до и после проведенного лечения в сравнении с группой контроля представлены в Таблице 34 (Рисунок 29). До лечения в группах I и II отмечалось увеличение пульсационного индекса ($3,15 \pm 0,37$ и $3,15 \pm 0,31$ соответственно), что свидетельствует о нарушении кровотока в маточных артериях у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, в группе контроля данный параметр находился в пределах референсных значений и составлял $2,46 \pm 0,13$.

После лечения у подавляющего большинства пациенток из I группы величина пульсационного индекса соответствовала значениям, характерным для

«имплантационного окна», усредненный показатель составлял $2,81 \pm 0,35$ ($p < 0,05$), во II группе значимых изменений не выявлено ($3,15 \pm 0,31$ до лечения против $3,02 \pm 0,32$ после лечения).

Таблица 34 – Данные доплерометрического исследования – величины пульсационного индекса (PI) в маточных артериях

	До лечения, M ± SD	После лечения, M ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$3,15 \pm 0,37$	$2,81 \pm 0,35$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$3,15 \pm 0,31$	$3,02 \pm 0,32$	$p = 0,1$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$2,46 \pm 0,13$	-	

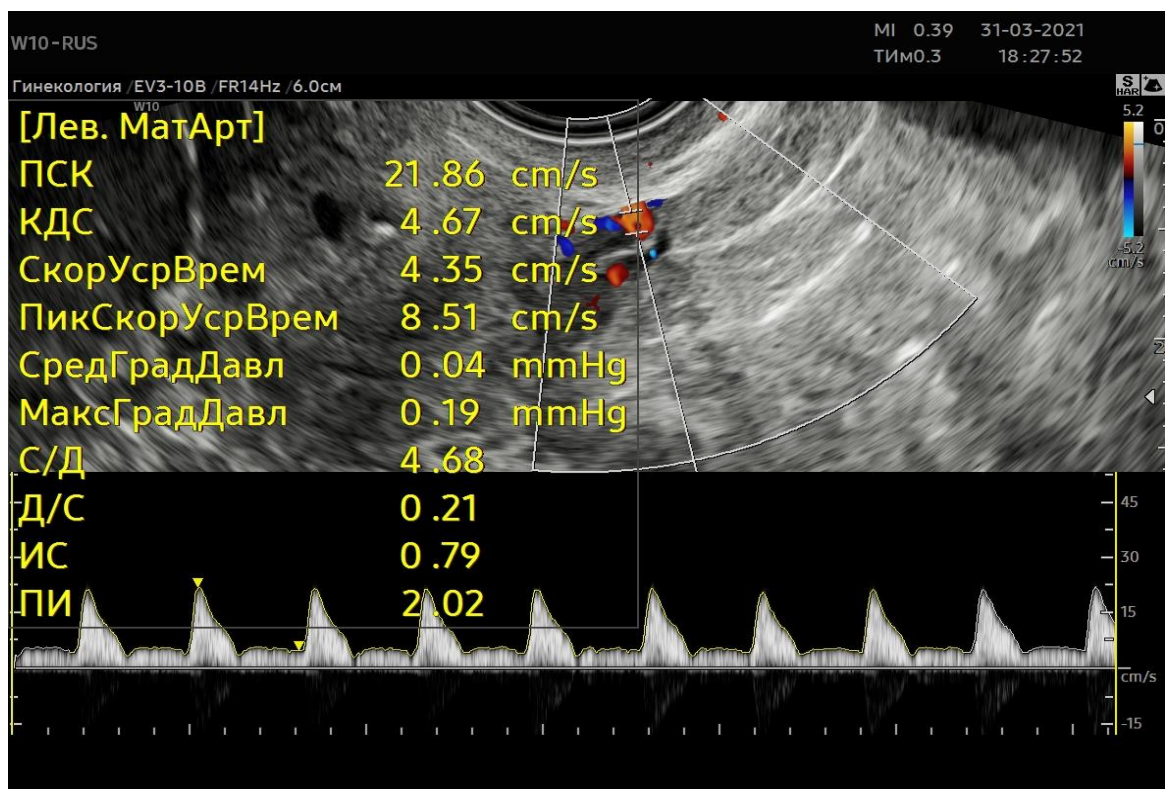


Рисунок 29 – Данные доплерометрического исследования (параметры кровотока в маточных артериях)

Аналогичные нарушения маточного кровотока отмечались и в аркуатных артериях (Рисунок 30). Согласно данным величины пульсационного индекса (PI) в аркуатных артериях, представленным в Таблице 35, выявлены следующие изменения: в группах I и II выявлено увеличение PI ($1,85 \pm 0,34$ и $1,81 \pm 0,31$

соответственно), по сравнению с нормальными значениями PI в контрольной группе ($1,42 \pm 0,02$). После лечения достоверно значимые улучшения отмечаются в группе I ($1,69 \pm 0,32$ против $1,85 \pm 0,34$ соответственно, $p < 0,05$), по сравнению с незначительными изменениями во II группе ($1,75 \pm 0,29$ против $1,81 \pm 0,31$ соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 35 – Данные доплерометрического исследования – величины пульсационного индекса (PI) в аркуатных артериях

	До лечения, M ± SD	После лечения, M ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$1,85 \pm 0,34$	$1,69 \pm 0,32$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$1,81 \pm 0,31$	$1,75 \pm 0,29$	$p = 0,1,$ $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$1,42 \pm 0,02$	-	

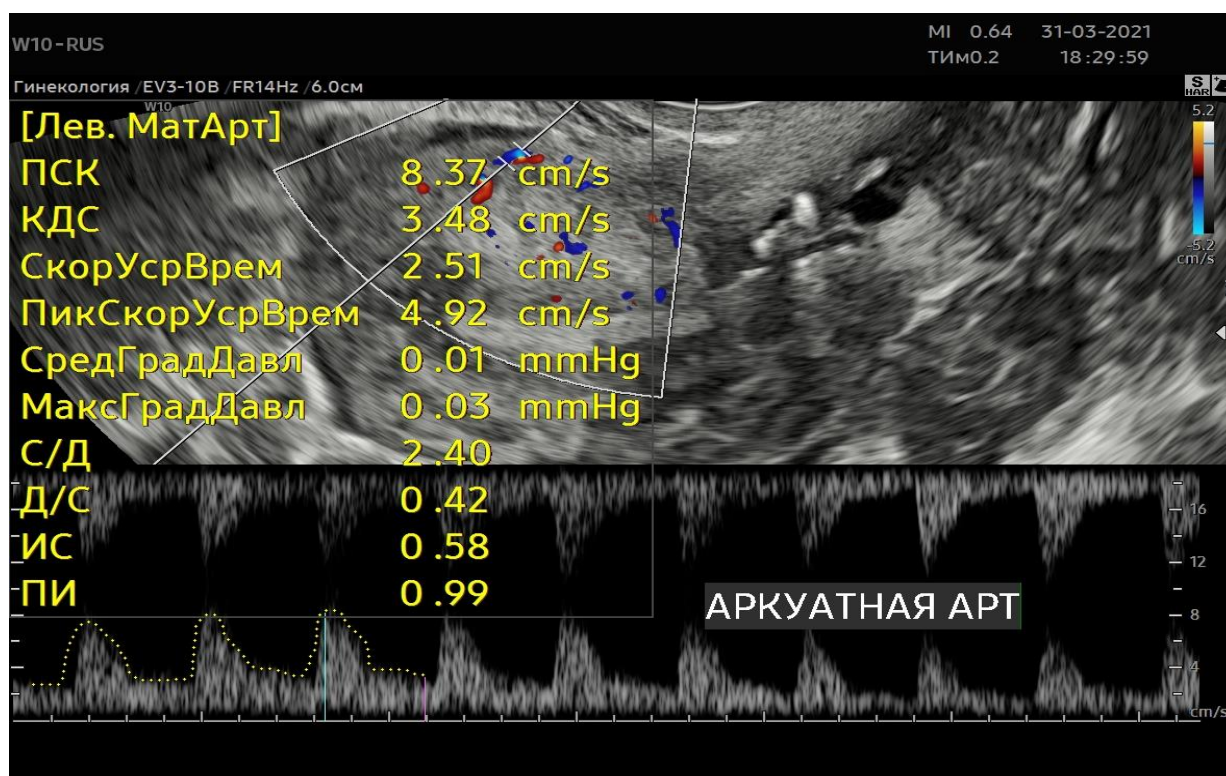


Рисунок 30 – Данные доплерометрического исследования (параметры кровотока в аркуатных артериях)

Величина пульсационного индекса (PI) в радиальных артериях (Рисунок 31) до и после проведенного лечения в сравнении с группой контроля представлена в Таблице 36. До лечения регистрировалось увеличение PI в радиальных артериях

как в I, так и во II группах и составлял $1,22 \pm 0,24$, в сравнении с группой контроля, в которой данный показатель составлял $0,96 \pm 0,01$. После лечения у большинства пациенток из группы I отмечалось статистически достоверное улучшение данного показателя (PI после лечения составлял $1,01 \pm 0,08$ против $1,22 \pm 0,24$ соответственно, $p < 0,05$), во II группе статистически значимых улучшений не выявлено (PI после лечения составлял $1,21 \pm 0,24$ против $1,22 \pm 0,24$, $p > 0,05$).

Таблица 36 – Данные доплерометрического исследования – величины пульсационного индекса (PI) в радиальных артериях

	До лечения, M±SD	После лечения, M±SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$1,22 \pm 0,24$	$1,01 \pm 0,08$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$1,22 \pm 0,24$	$1,21 \pm 0,24$	$p = 0,1$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$0,96 \pm 0,01$	-	

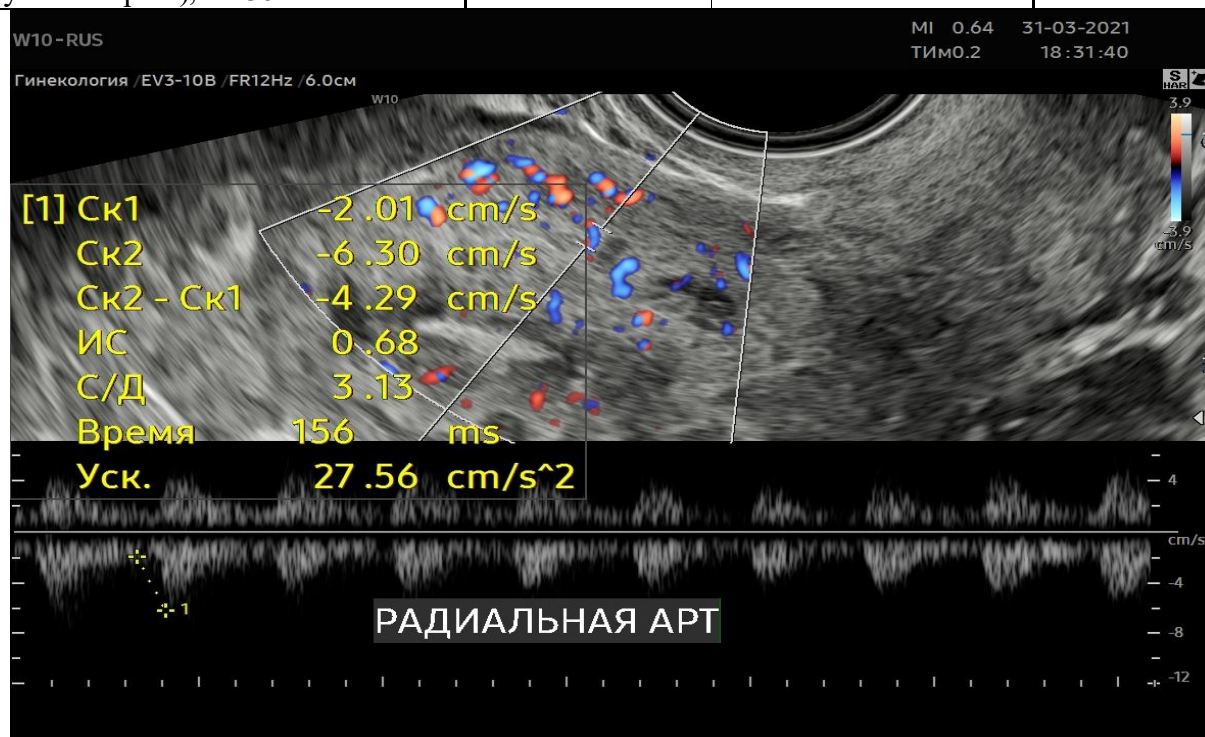


Рисунок 31 – Данные доплерометрического исследования (параметры кровотока в радиальных артериях)

Касаемо пульсационного индекса (PI) в базальных артериях (Рисунок 32) до и после проведенного лечения в сравнении с группой контроля, данные которого представлены в Таблице 37, следует отметить следующее: у 34,3% пациенток из группы I и у 31,3% пациенток из II группы до проводимого лечения не

регистрировались параметры кровотока на уровне базальных артерий, у остальных пациенток величина PI в базальных артериях была значительно повышена ($0,86 \pm 0,12$ в I группе и $0,85 \pm 0,12$ во II группе), в сравнении с группой контроля, где данный показатель соответствовал референсным значениям ($0,72 \pm 0,01$). После выполненного лечения улучшение показателей кровотока на уровне базальных артерий имело статистически значимый результат только лишь в группе I ($0,76 \pm 0,11$ против $0,86 \pm 0,12$ соответственно) ($p < 0,05$), при этом только лишь у 13,43% пациенток из I группы не регистрировались параметры кровотока на уровне базальных артерий, во II группе значимых изменений после лечения не выявлено (PI в базальных артериях до лечения $0,85 \pm 0,12$, после – $0,84 \pm 0,12$).

Таблица 37 – Данные доплерометрического исследования – величины пульсационного индекса (PI) в базальных артериях

	До лечения, M \pm SD	После лечения, M \pm SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$0,86 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,11$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$0,85 \pm 0,12$	$0,84 \pm 0,12$	$p = 0,1662$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$0,72 \pm 0,01$	-	

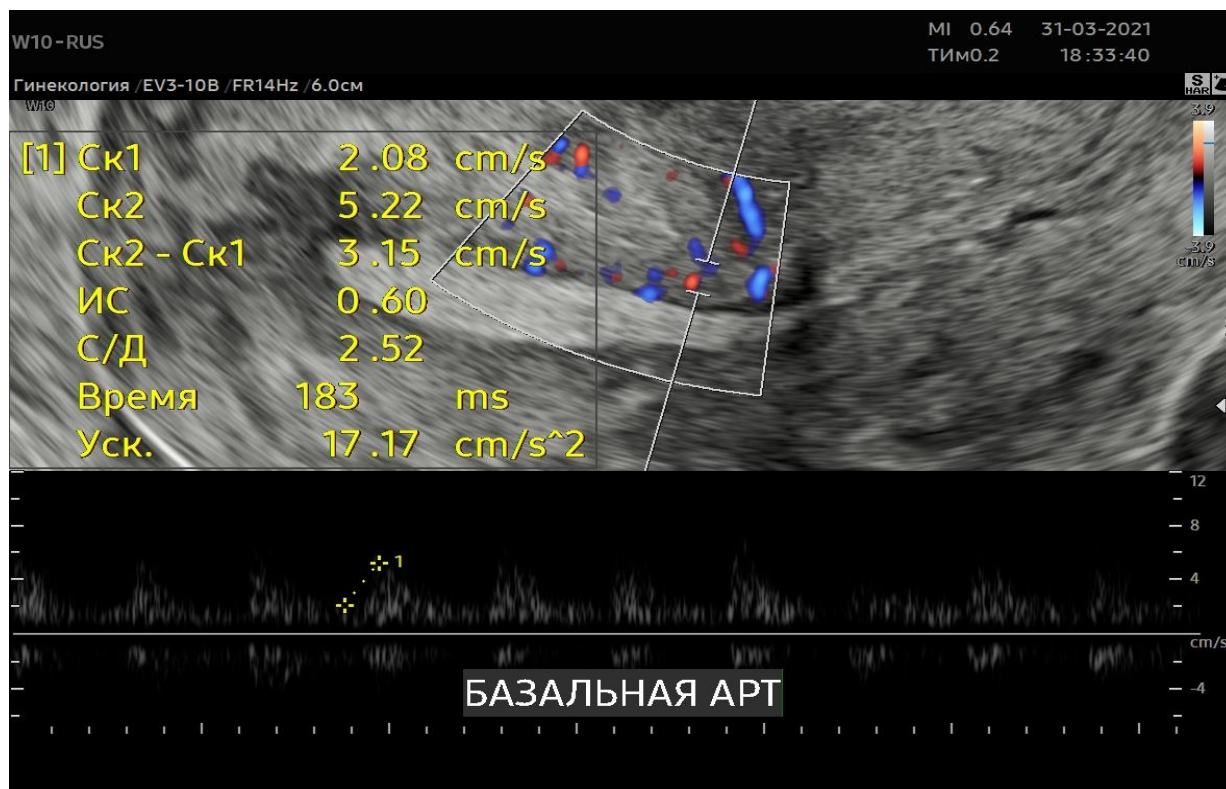


Рисунок 32 – Данные доплерометрического исследования (параметры кровотока в базальных артериях)

Параметры величины пульсационного индекса (PI) в спиральных артериях представлены в Таблице 38. При исследовании данного показателя отмечались сопоставимые тенденции с PI в базальных артериях, а именно до лечения у 34,3% пациенток из группы I и у 31,3% пациенток из группы II не регистрировались параметры кровотока на уровне спиральных артерий, у других пациенток из этих же групп выявлен повышенный PI в спиральных артериях ($0,66 \pm 0,16$ в I группе и $0,72 \pm 0,2$ во II группе), в сравнении с контрольной группой ($0,49 \pm 0,01$), в которой данный параметр соответствовал референсным значениям. По результатам выполненного лечения статистически значимое улучшение показателей кровотока на уровне спиральных артерий отмечалось в группе I ($0,54 \pm 0,16$ против $0,66 \pm 0,16$ соответственно, $p < 0,05$), после лечения не регистрировались параметры кровотока на уровне спиральных артерий у 13,4% пациенток из I группы, во II группе статистически значимых изменений после лечения не выявлено (PI в спиральных артериях после лечения $0,71 \pm 0,21$ против $0,72 \pm 0,2$ соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 38 – Данные доплерометрического исследования – величины пульсационного индекса (PI) в спиральных артериях

	До лечения, M±SD	После лечения, M±SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	0,66±0,16	0,54±0,16	p = 0,0001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	0,72±0,2	0,71±0,21	p = 0,1598, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0,49±0,01	-	

Также при проведении доплерометрического исследования оценивалась величина индекса резистентности (RI) составляющих сосудистого бассейна матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий) до и после проводимого лечения по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля.

Данные RI в маточных артериях представлены в Таблице 39. При сравнении параметров кровотока у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, до лечения с фертильными пациентками из группы контроля выявлено повышение индекса резистентности в маточных артериях как в I, так и во II группах (1,08±0,21 и 1,06±0,21 соответственно), в группе контроля данный параметр соответствует референсным значениям (0,83±0,01). После проведенного лечения статистически значимые улучшения данного показателя отмечены у пациенток из I группы (0,96±0,14 против 1,08±0,21 соответственно; p < 0,05), во II группе данный параметр остался без значимых изменения (1,05±0,21 против 1,06±0,21 соответственно).

Таблица 39 – Данные доплерометрического исследования – величины индекса резистентности (RI) в маточных артериях

	До лечения, M ± SD	После лечения, M ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	1,08±0,21	0,96±0,14	p = 0,0001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	1,06±0,21	1,05±0,21	p = 0,1065, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0,83±0,01	-	

Величины RI в аркуатных артериях продемонстрированы в Таблице 40. Аналогично маточным артериям, до начала лечения индекс резистентности в аркуатных артериях повышен, как в I, так и во II группе пациенток и составляет $0,93 \pm 0,22$ в каждой из них, при этом в контрольной группе данный критерий равен $0,64 \pm 0,01$, что соответствует адекватному кровотоку.

После выполненного лечения статистически значимое снижение данного показателя регистрировалось у пациенток в I группе ($0,80 \pm 0,16$ против $0,93 \pm 0,22$ соответственно; $p < 0,05$), во II группе достоверных различий в изменении RI до и после лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 40 – Данные доплерометрического исследования – величины индекса резистентности (RI) в аркуатных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$0,93 \pm 0,22$	$0,80 \pm 0,16$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	$0,93 \pm 0,22$	$0,92 \pm 0,24$	$p = 0,2443$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$0,64 \pm 0,01$	-	

При сравнении индекса резистентности (RI) в радиальных артериях (Таблица 41), также отмечается нарушение кровотока у пациенток из групп I и II, где данный показатель повышен и составляет $0,89 \pm 0,25$, в группе контроля данный параметр соответствовал $0,59 \pm 0,01$.

После лечения только лишь в группе I отмечаются значимые улучшения (RI равен $0,75 \pm 0,23$ против $0,89 \pm 0,25$ соответственно; $p < 0,05$), во II группе после лечения изменений не выявлено (RI равен $0,89 \pm 0,25$).

Таблица 41 – Данные доплерометрического исследования – величины индекса резистентности (RI) в радиальных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$0,89 \pm 0,25$	$0,75 \pm 0,23$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	$0,89 \pm 0,25$	$0,89 \pm 0,25$	$p = 0,2179$, $p > 0,05$

Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0,59±0,01	-	
-----------------------------------------------------------	-----------	---	--

По результатам доплерометрического исследования выявлено отсутствие кровотока на уровне базальных и спиральных артерий у 34,3% пациенток из группы I и у 31,3% пациенток из II группы до проводимого лечения.

По полученным данным RI в базальных артериях (Таблица 42) до лечения превышал нормальные значения, как у пациенток в I, так и во II группах и составлял 0,77±0,23 и 0,73±0,2 соответственно, в отличии от контрольной группы, где данный показатель равен 0,49±0,01. После лечения положительная динамика улучшения кровотока в базальных артериях отмечена у пациенток в I группе, в которой лишь у 13,4% пациенток не регистрировались параметры кровотока на уровне базальных артерий, а RI составил 0,62±0,16 против 0,77±0,23 соответственно ($p < 0,05$), во II группе после лечения параметры кровотока на уровне базальных артерий остались без изменений.

Таблица 42 – Данные доплерометрического исследования – величины индекса резистентности (RI) в базальных артериях

	До лечения, M ± SD	После лечения, M ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	0,77±0,23	0,62±0,16	p = 0,0001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	0,73±0,2	0,73±0,2	p = 0,322, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0,49±0,01	-	

Сравнение величины RI в спиральных артериях представлены в Таблице 43. У части пациенток из I и II групп с сохраненным кровотоком в спиральных артериях отмечалось увеличение индекса резистентности (0,63±0,22 и 0,71±0,27 соответственно), в контрольной группе данный показатель соответствовал референсным значениям – 0,39±0,01. После проведенного лечения у пациенток в группе II изменений не выявлено (RI равен 0,71±0,27), у подавляющего большинства пациенток из I группы (86,57%) зарегистрирован кровоток в спиральных артериях, при этом отмечалось статистически значимое улучшение

параметров индекса резистентности, который составил $0,5 \pm 0,19$ против $0,63 \pm 0,22$ соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 43 – Данные доплерометрического исследования – величины индекса резистентности (RI) в спиральных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$0,63 \pm 0,22$	$0,5 \pm 0,19$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	$0,71 \pm 0,27$	$0,71 \pm 0,27$	$p = 1,0,$ $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$0,39 \pm 0,01$	-	

Кроме того, при проведении доплерометрического исследования оценивалось систоло-диастолическое соотношение (S/D) в маточных, аркуатных и радиальных артериях.

При сравнении систоло-диастолического соотношения в маточных артериях у пациенток различных групп (Таблица 44) обращает на себя внимание снижение S/D у пациенток I и II групп до начала лечения ($6,63 \pm 0,4$ и $6,8 \pm 0,46$ соответственно), в отличие от контрольной группы, где данный показатель соответствовал референсным значениям, характерным для адекватного маточного кровотока ($7,27 \pm 0,15$). После выполненного лечения в I группе отмечалось статистическое значимое повышение S/D ($7,24 \pm 0,38$ против $6,63 \pm 0,4$ соответственно; $p < 0,05$), во II группе данные параметры кровотока не изменились.

Таблица 44 – Данные доплерометрического исследования – систоло-диастолическое соотношение (S/D) в маточных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$6,63 \pm 0,4$	$7,24 \pm 0,38$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	$6,8 \pm 0,46$	$6,8 \pm 0,46$	$p = 1,0,$ $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$7,27 \pm 0,15$	-	

Результаты систоло-диастолического соотношения в аркуатных артериях представлены в Таблице 45. Подобно маточным артериям, до лечения S/D в

аркуатных артериях у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (группы I и II) регистрировалось снижение данного показателя по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля ($3,1\pm 0,19$, $3,15\pm 0,16$ и $3,38\pm 0,08$ соответственно). После проведенного лечения S\D в аркуатных артериях у пациенток из группы I приближалось к референсным значениям, характерным для адекватного кровотока ($3,29\pm 0,15$ против $3,1\pm 0,19$ соответственно), что являлось статистически значимым улучшением ($p < 0,05$), в группе II статистически значимых различий до и после лечения выявлено не было (S\D после лечения находилось в тех же значениях – $3,15\pm 0,16$).

Таблица 45 – Данные доплерометрического исследования – систоло-диастолическое соотношение (S\D) в аркуатных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$3,1\pm 0,19$	$3,29\pm 0,15$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	$3,15\pm 0,16$	$3,15\pm 0,16$	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	$3,38\pm 0,08$	-	

Анализируя систоло-диастолическое соотношение в радиальных артериях (Таблица 46), выявлены аналогичные закономерности: до лечения отмечалось снижение S\D в радиальных артериях у пациенток I и II групп ($2,22\pm 0,19$ и $2,26\pm 0,16$ соответственно), по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля, в которой данный параметр соответствовал референсным значениям ($2,45\pm 0,05$). после лечения лишь у пациенток из I группы выявлено статистически значимое улучшение данного показателя ($2,38\pm 0,14$ против $2,22\pm 0,19$ соответственно; $p < 0,05$), в отличие от II группы, где изменений S\D в радиальных артериях не выявлено.

Таблица 46 – Данные доплерометрического исследования – систоло-диастолическое соотношение (S\D) в радиальных артериях

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
--	--------------------	-----------------------	----------------

Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	2,22±0,19	2,38±0,14	p = 0,0001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦТ, n = 63	2,26±0,16	2,26±0,16	p = 1,0, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	2,45±0,05	-	

Резюме. В процессе выполнения сонографического и доплерометрического исследования выявлены основные характеристики, свойственные пациенткам с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, в частности, снижение М-ЭХО менее 7 мм, отсутствие трехслойности эндометриального паттерна, при оценке характеристик кровотока обращает на себя внимание отсутствие визуализации всех составляющих сосудистого бассейна матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий), частичное отсутствие диастолической и систолической составляющей скоростей кровотока [45], а также изменение углонезависимых индексов (PI, RI, S\D), что в свою очередь свидетельствует о нарушении маточного и субэндометриального кровотока у пациенток изучаемой когорты. В частности, у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля выявлено статистически значимое снижение кровотока в маточных артериях в 1,28 раза (3,15±0,34 против 2,46±0,13 соответственно), в аркуатных артериях – в 1,29 раза (1,83±0,32 против 1,42±0,2 соответственно), в радиальных артериях в 1,27 раза (1,22±0,24 против 0,96±0,1 соответственно), в базальных артериях в 1,2 раза (0,86±0,12 против 0,72 ± 0,01 соответственно) и в спиральных артериях в 1,4 раза (0,69± 0,18 против 0,49±0,01 соответственно). На фоне лечения лишь у пациенток I группы отмечалось улучшение параметров кровотока, в отличие от пациенток II группы, при этом толщина и трехслойность эндометрия изменились в лучшую сторону у пациенток, как в I, так и во II группах.

5.3 Результаты гистероскопического исследования

Гистероскопическое исследование выполнялось на 6-7-8-й день менструального цикла, в процессе данного исследования оценивались следующие параметры: состояние эндометриального паттерна, визуализация маточных труб, наличие синехий в полости матки, участков атрофии эндометрия, участков фиброза перешеечного отдела и цервикального канала.

Пациенткам из группы I в ходе проведения гистероскопии выполнялся скретчинг эндометрия (по вышеописанной методике) в цикле ПЭ.

В первую очередь при оценке состояния полости матки методом офисной гистероскопии (Таблица 47) у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, обращает на себя внимание бледный, тусклый эндометрий, неравномерной толщины, который до лечения выявлен у 63,2% пациенток I группы, и у 60,3% пациенток из II группы.

После лечения отмечается статистически значимое улучшение состояния эндометриального паттерна у пациенток из группы I ($p < 0,05$), гистероскопическая картина осталась без изменений только лишь у 18 (26,5%) пациенток, во II группе после лечения статистически значимых изменений не выявлено (60,3% против 50,8% соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 47 – Данные гистероскопического исследования – оценка эндометриального паттерна (выявление бледного, тусклого эндометрия неравномерной толщины)

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	43 (63,2%)	18 (26,5%)	p = 0,0479, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	38 (60,3%)	32 (50,8%)	p = 0,8557, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	

У пациенток из группы контроля при выполнении офисной гистероскопии визуализируется ровный, тонкий эндометрий бледно-розового цвета (Рисунки 33–34).

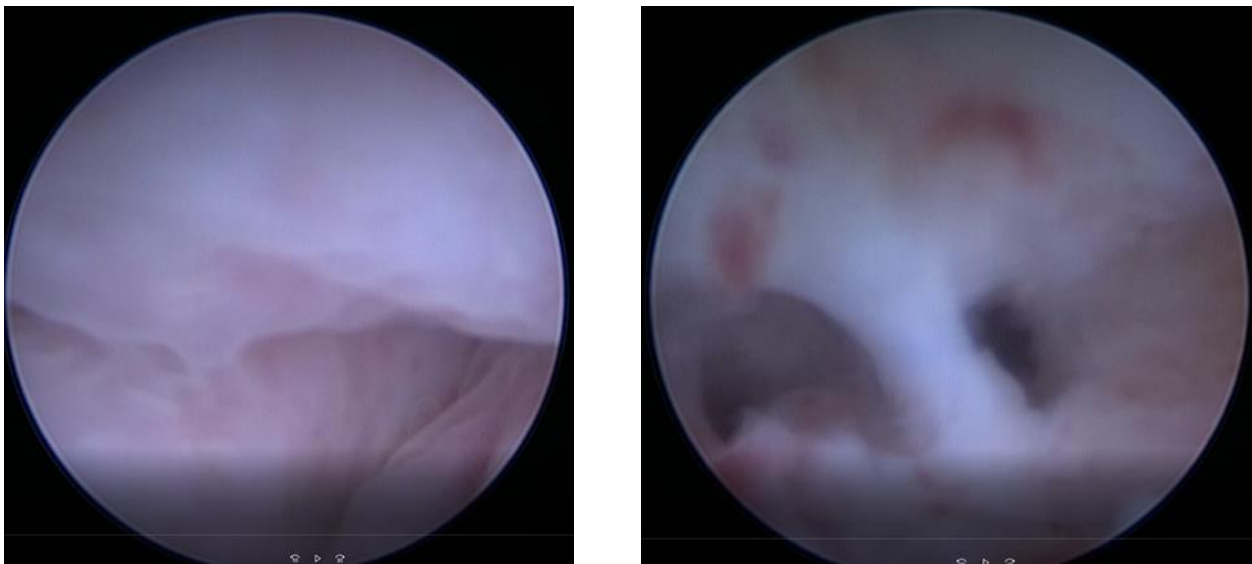


Рисунок 33 – Гистероскопическая картина полости матки пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия

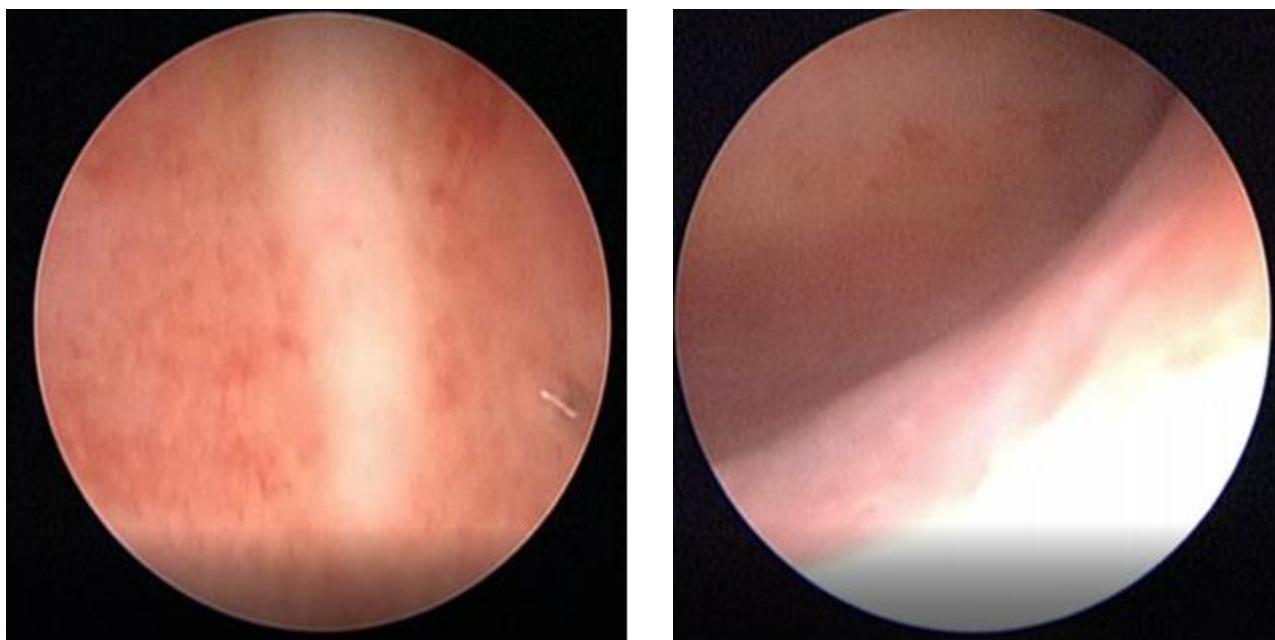


Рисунок 34 – Гистероскопическая картина полости матки фертильных женщин

При оценке визуализации маточных труб получены следующие данные (Таблица 48): у пациенток из группы контроля четко визуализируются устья маточных труб в сравнении с пациентками из I группы, в которой до лечения устья маточных труб визуализировались у 53 пациенток (77,9%), после лечения – у 66 пациенток (97,1%), что является статистически значимым показателем ($p < 0,05$). У пациенток из II группы до и после выполненного лечения различий не выявлено, устья маточных труб визуализировались у 54 пациенток, что составляет 85,7%.

Таблица 48 – Данные гистероскопического исследования – визуализация маточных труб

	До лечения, М ± SD	После лечения, М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	53 (77,9%)	66 (97,1%)	p = 0,0011, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	54 (85,7%)	54 (85,7%)	p = 1,0, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	30 (100%)	-	

При оценке адгезивно-фиброзных поражений эндометрия использовалась классификация, предложенная проф., д. м. н. Оразовым М. Р., член-корр. РАН, проф., д. м. н. Радзинским В.Е. от 2020 г., согласно которой наличие внутриматочных адгезий разделялось на 3 степени тяжести.

Общее количество верифицированных внутриматочных синехий до лечения представлено в Таблице 49, в частности у пациенток из I группы данный показатель составил 22,1%, во II группе – 14,3%, в группе контроля подобных изменений не обнаружено. Всем пациенткам изучаемой когорты при выявлении гистероскопических признаков внутриматочных адгезий одинаково выполнен адгезиолизис с использованием ножниц без применения устройств на основе энергии.

Таблица 49 – Данные гистероскопического исследования – выявление синехий в полости матки

	n (%)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	15 (22,1%)
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	9 (14,3%)
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)

До лечения у 15 пациенток из группы I (22,1%) при офисной гистероскопии выявлено наличие тонких синехий (Таблица 50), из них у 10 (14,7%) синехии занимали менее 50% полости матки, которые были полностью разделены при гистероскопии; у 7,4% – более 50% площади полости матки, после гистероскопии рецидив синехий отмечался лишь у 2 (2,9%) пациенток, при этом синехии занимали

менее 50% полости матки, что является статистически значимым показателем ($p < 0,05$). У пациенток из II – й группы до и после лечения результаты сопоставимы, так рецидив тонких синехий диагностирован у 9 пациенток (14,3%), из них у 6 (9,5%) пациенток они занимали менее 50% площади полости матки, у 3 (4,8%) пациенток – более 50% площади полости матки (Рисунок 35). По данным гистероскопической картины у фертильных пациенток из контрольной группы синехии в полости матки не выявлены.

Таблица 50 – Данные гистероскопического исследования - выявление тонких синехий в полости матки

	До лечения, n (%)	Рецидив после лечения, n (%)	После лечения перед ПЭ, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	15 (22,1%)	2 (2,9%)	0 (0%)	$p = 0,0065$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	9 (14,3%)	9 (14,3%)	0 (0%)	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	-	

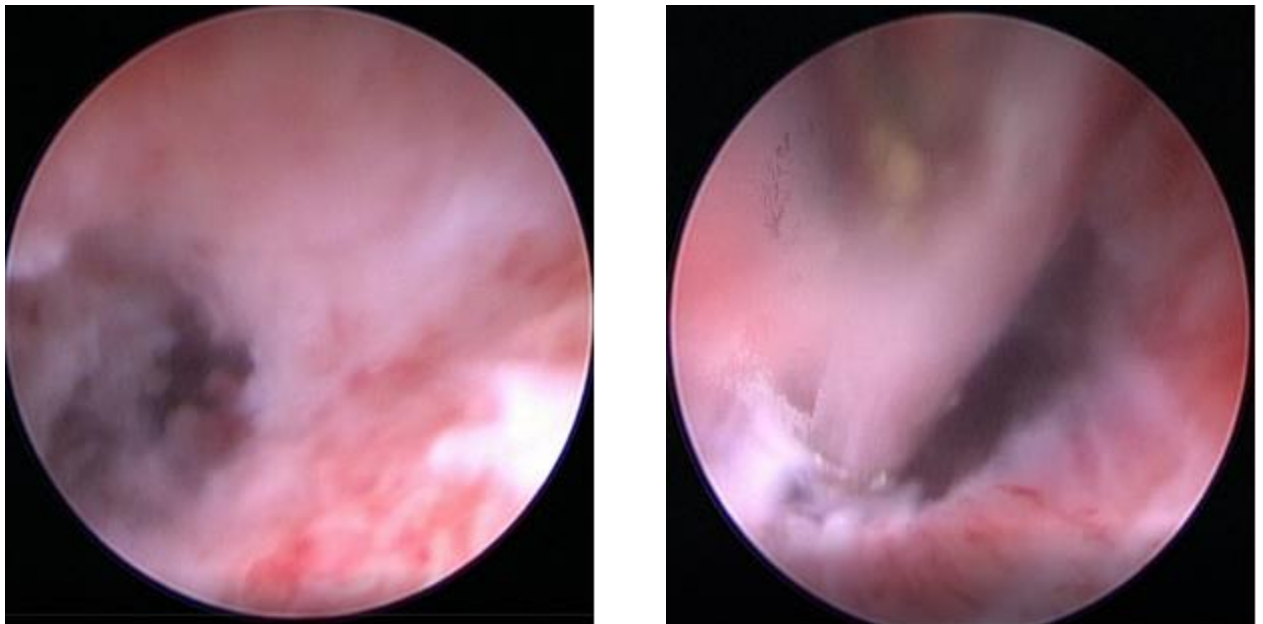


Рисунок 35 – Рассечение тонких синехий в полости матки при выполнении гистероскопии

Плотные синехии при гистероскопии (Таблица 51) до лечения выявлены у 15 (22,1%) пациенток из I группы, вместе с тем единичные тяжи преимущественно пристеночной локализации отмечались у 13 (19,1%) пациенток, которые были

разделены при гистероскопии; множественные тяжи центральной и пристеночной локализации обнаружены у 2 (2,9%) пациенток данной когорты, после гистероскопии только у 2 пациенток (2,4%) выявлен рецидив, т.е. остались единичные тяжи пристеночной локализации, таким образом продемонстрирован статистически значимый результат эффективности офисной гистероскопии ($p < 0,05$). У пациенток из II группы гистероскопическая картина осталась без значимых изменений, как до, так и после выполненного лечения, в частности, рецидив плотных синехий выявлен у 9 пациенток (14,3%), из них единичные тяжи пристеночной локализации выявлены у 7 (11,1%) пациенток данной группы, множественные тяжи – у 2 (3,2%) пациенток (Рисунок 36). У пациенток из группы контроля при выполнении гистероскопии синехии в полости матки не визуализировались.

Таблица 51 – Данные гистероскопического исследования – выявление плотных синехий в полости матки

	До лечения, n (%)	Рецидив после лечения, n (%)	После лечения перед ПЭ, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	15 (22,1%)	2 (2,9%)	0 (0%)	$p = 0,0065$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦТ, n = 63	9 (14,3%)	9 (14,3%)	0 (0%)	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	-	

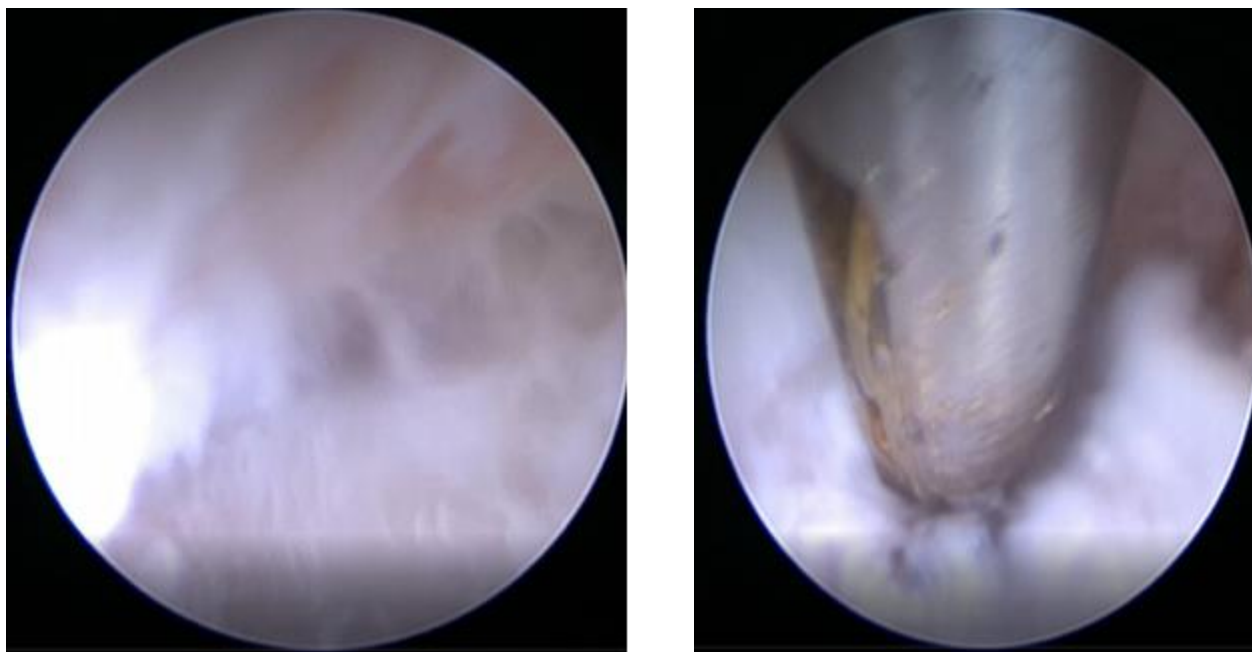


Рисунок 36 – Рассечение плотных синехий в полости матки при выполнении гистероскопии

Атрофия эндометрия (Таблица 52) до лечения выявлена по результатам офисной гистероскопии у 16 (23,5%) пациенток из I группы, в том числе атрофия менее 50% поверхности эндометрия отмечалась у 12 (17,7%) пациенток, более 50% – у 4 (5,9%) пациенток; после проведенного лечения участки атрофии, занимающие менее 50% поверхности эндометрия обнаружены только лишь у 4 пациенток (5,9%), что является достоверно значимым результатом ($p < 0,05$). Во II группе пациенток результаты как до, так и после лечения сопоставимы: атрофия эндометрия выявлена у 14 пациенток (22,2%), у которых атрофия менее 50% поверхности эндометрия выявлена у 10 (15,9%) пациенток, более 50% – у 4 (6,3%) пациенток. В группе контроля атрофические изменения эндометрия не выявлены.

Таблица 52 – Данные гистероскопического исследования – атрофия эндометрия

	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	16 (23,5%)	4 (5,9%)	$p = 0,0037$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МФБ, получающие ЦГТ, n = 63	14 (22,2%)	14 (22,2%)	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	

Также при проведении гистероскопии оценивалось наличие и степень выраженности вовлеченности полости матки в спаечный процесс (корпоральный фиброз) (Таблица 53). По полученным сведениям до лечения корпоральный фиброз выявлен у 30 (44,1%) пациенток из I группы, а именно у 19 (27,9%) пациенток фиброз занимал менее 30% полости матки, у 8 (11,8%) пациенток – 30–60% площади полости матки, и у 3 (4,4%) пациенток – более 60% полости матки, после лечения рецидив корпорального фиброза обнаружен только у 7 пациенток (10,3%), из них у 3 (4,4%) пациенток фиброз составлял 30–60% площади полости матки, у 4 пациенток (5,9%) – менее 30% полости матки, что является статистически значимым результатом ($p < 0,05$). Во II группе достоверных различий до и после лечения выявлено не было, в частности у 23 пациенток (36,5%) выявлен рецидив корпорального фиброза, среди которых у 18 пациенток (28,6%) фиброз занимал менее 30% полости матки, у 3 пациенток (4,8%) фиброз занимал 30–60% площади полости матки, и у 2 (3,2%) пациенток – более 60% полости матки, после адгезиолизиса на этапе подготовки к криопереносу фиброз в обеих группах пациенток не диагностирован. У пациенток из группы контроля спаечного процесса в полости матки не выявлено.

Таблица 53 – Данные гистероскопического исследования – корпоральный фиброз

	До лечения, n (%)	Рецидив после лечения, n (%)	После лечения перед ПЭ, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	30 (44,1%)	7 (10,3%)	(0%)	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	23 (36,5%)	23 (36,5%)	0 (0%)	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	-	

Анализируя гистероскопическую картину фиброза перешеечного отдела матки (истмический фиброз) (Таблица 54), выявлено: в группе I до лечения истмический фиброз диагностирован у 15 пациенток (22,1%), в том числе сочетанная (с вовлечением полости матки) частичная облитерация – у 13 пациенток (19,1%), сочетанная полная облитерация – у 2 пациенток изучаемой когорты

(2,3%), рецидив корпорального фиброза установлен только у 2 пациенток (2,3%) в форме сочетанной частичной облитерации, что является статистически значимым улучшением после выполненного лечения ($p < 0,05$). Во II группе до и после лечения результаты сопоставимы: у 9 пациенток (14,3%) диагностирован истмический фиброз у тех же пациенток выявлен его рецидив, при этом у 8 пациенток (12,7%) – сочетанная частичная облитерация, у 1 пациентки (1,6%) – сочетанная полная облитерация, после адгезиолизиса на этапе подготовки к криопереносу фиброз в обеих группах пациенток не обнаружен. В контрольной группе пациенток данных за фиброз перешеечного отдела матки не получено.

Таблица 54 – Данные гистероскопического исследования – истмический фиброз

	До лечения, n (%)	Рецидив после лечения, n (%)	После лечения перед ПЭ, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	15 (22,1%)	2 (2,3%)	0 (0%)	$p = 0,0007$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦТТ, n = 63	9 (14,3%)	9 (14,3%)	0 (0%)	$p = 1,0$, $p > 0,05$
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	-	

Результаты гистероскопического исследования, а именно фиброз цервикального канала (цервикальный фиброз) представлены в Таблице 55. По полученным данным цервикальный фиброз выявлен у 15 (22,1%) пациенток из I группы до начала лечения, при этом сочетанная (с вовлечением полости матки) частичная облитерация встречалась у 13 (19,1%) пациенток, сочетанная полная облитерация у 2 (2,3%) пациенток изучаемой когорты, рецидив после физиотерапии выявлен только лишь у 2 (2,3%) пациенток, а именно сочетанная частичная облитерация, что является статистически значимым ($p < 0,05$). В группе II значимых различий до и после лечения не выявлено, в частности цервикальный фиброз диагностирован у 9 (14,3%) пациенток, среди которых у 8 пациенток (12,7%) выявлена сочетанная частичная облитерация, у 1 пациентки – сочетанная полная облитерация (1,6%), у данных пациенток обнаружен рецидив, после адгезиолизиса на этапе подготовки к криопереносу фиброз в обеих группах

пациенток не диагностирован. При сравнительном анализе у пациенток из контрольной группы проявлений фиброза цервикального канала не обнаружено.

Таблица 55 – Данные гистероскопического исследования – цервикальный фиброз

	До лечения, n (%)	Рецидив после лечения, n (%)	После лечения перед ПЭ, n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	15 (22,1%)	2 (2,3%)	0 (0%)	p = 0,0007, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦТТ, n = 63	9 (14,3%)	9 (14,3%)	0 (0%)	p = 1,0, p > 0,05
Группа III – фертильные женщины (группа контроля), n = 30	0 (0%)	-	-	

Резюме: таким образом, по данным гистероскопической картины у подавляющего большинства пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, до лечения визуализировался бледный, тусклый эндометрий, неравномерной толщины, по сравнению с фертильными пациентками из контрольной группы, у которых выявлен ровный, тонкий эндометрий бледно-розового цвета. После проведенного лечения у пациенток из I группы статистически значимо (в 2,38 раза) улучшилась структура эндометриального паттерна ($p < 0,05$), в сравнении с группой II, где значимых различий не выявлено. При оценке адгезивно-фиброзных поражений эндометрия в ходе проведения офисной гистероскопии до лечения выявлено: в I группе у 19 (27,9%) пациенток – адгезивно-фиброзные поражения легкой степени, у 13 (19,1%) – изменения средней степени тяжести, у 4 (5,9%) – тяжелой степени, во II группе зарегистрировано следующее распределение – у 18 (28,6%) пациенток диагностированы адгезивно-фиброзные поражения легкой степени, у 10 (15,9%) – средней степени тяжести, у 4 (6,3%) – тяжелой степени. В группе контроля адгезивно-фиброзных изменений эндометрия выявлено не было. После выполненного лечения у пациенток из I группы в 4,5 раза улучшились показатели адгезивно-фиброзных изменений полости матки, а именно рецидив адгезивно-фиброзных поражений легкой степени определен у 4 (5,9%) пациенток, изменения средней степени тяжести – у 3 (4,4%), тяжелой степени – у 1 пациентки

(1,5%). Во II группе при проведении повторной гистероскопии картина адгезивно-фиброзных поражений осталась без статистически значимых изменений ($p > 0,05$), т. е. практически у всех пациенток выявлен рецидив. Всем пациенткам с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной гипоплазией, при выявлении гистероскопических признаков внутриматочных адгезий одинаково выполнен адгезиолизис с использованием ножниц без применения устройств на основе энергии.

ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ НЕУДАЧ ИМПЛАНТАЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МАТОЧНЫМ ФАКТОРОМ

После проведенного лечения у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, повторно выполнено иммуногистохимическое исследование.

Результаты ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в эпителии желез по данным иммуногистохимического исследования представлены в Таблице 56.

Таблица 56 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез до и после лечения

	До лечения (усл. ед.), М ± SD	После лечения (усл. ед.), М ± SD	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	208,51±37,99	222,91±36,1	p = 0,0001, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	212,4±34,97	212,4±34,97	p = 1,00, p > 0,05

По полученным данным у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (группы I и II) до лечения отмечалось снижение экспрессии рецепторов к эстрогену (208,51±37,99 усл. ед. и 212,40±34,97 усл. ед. соответственно). После выполненного лечения у пациенток из I группы отмечалось статистически значимое улучшение данного параметра (208,51±37,99 против 222,91±36,1 усл. ед. соответственно; p = 0,0001); во II группе до и после лечения изменений экспрессии рецепторов к эстрогену выявлено не было (p = 1,00) (Рисунки 37, 38).

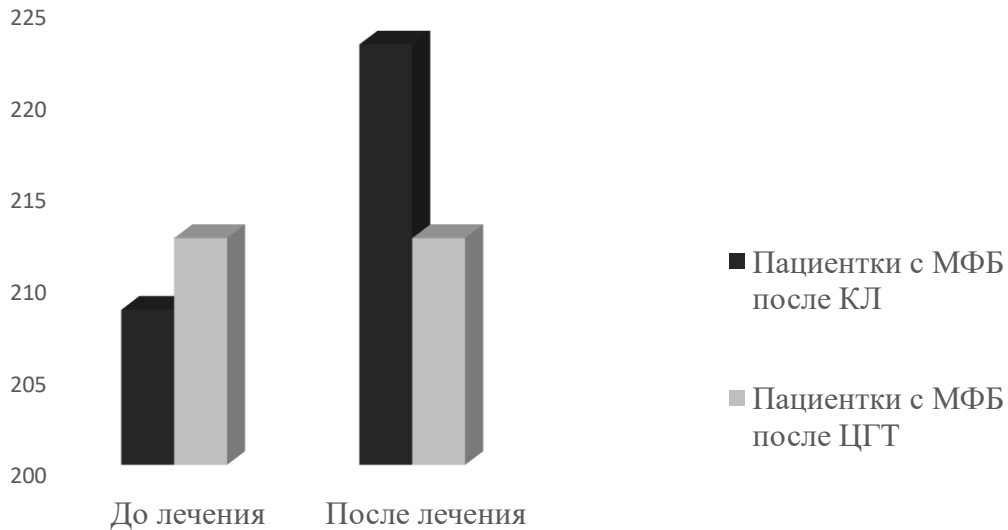


Рисунок 37 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез до и после лечения

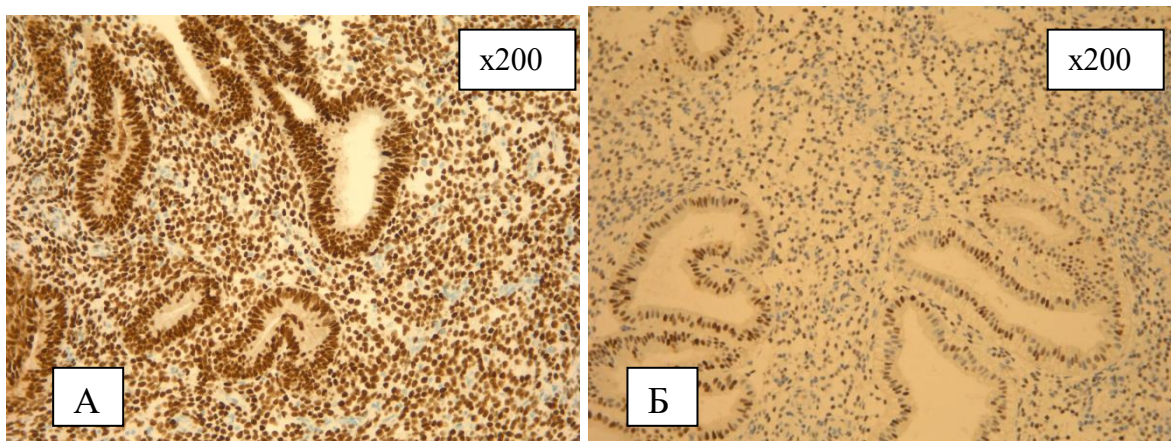


Рисунок 38 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ - ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в эпителии желез до (А) и после комплексного лечения (Б)

При сравнении ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в строме эндометрия (Таблица 57) наблюдались аналогичные изменения: в группах I и II до лечения экспрессия рецепторов к эстрогену оставалась на низком уровне ($151,29 \pm 22,34$ усл. ед. и $148,57 \pm 25$ усл. ед. соответственно). После лечения достоверно значимое улучшение регистрировалось у пациенток из группы I, в которой уровень экспрессии рецепторов к эстрогену в строме эндометрия составлял ($179,9 \pm 18,15$ усл. ед. против $151,29 \pm 22,34$ усл. ед. соответственно;

$p = 0,0001$). Во II группе после лечения изменений изучаемого параметра не выявлено ($148,57 \pm 25$ усл. ед.; $p = 1,00$), (Рисунки 39, 40).

Таблица 57 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия до и после лечения

	До лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	После лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, $n = 68$	$151,29 \pm 22,34$	$179,9 \pm 18,15$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, $n = 63$	$148,57 \pm 25$	$148,57 \pm 25$	$p = 1,00$, $p > 0,05$

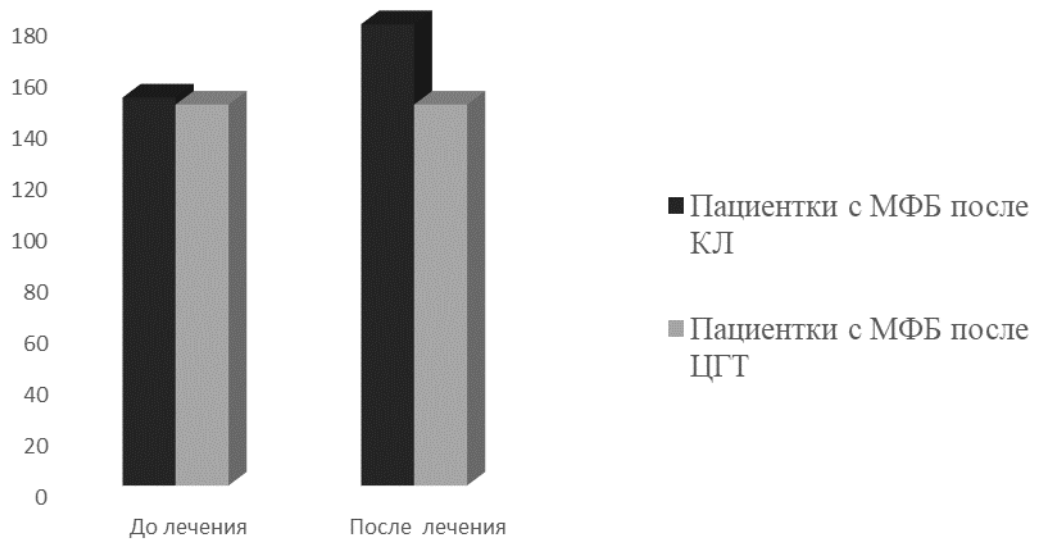


Рисунок 39 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия до и после лечения

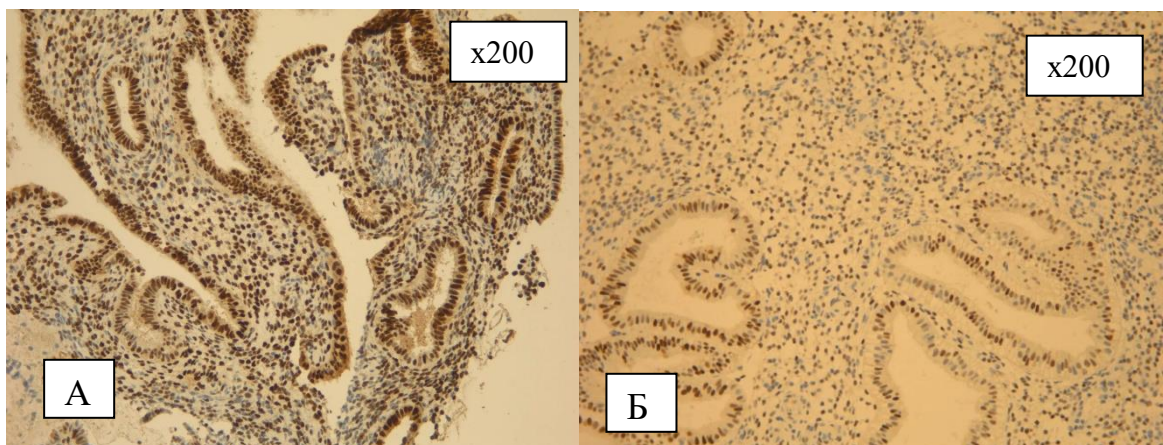


Рисунок 40 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к эстрогену в строме эндометрия до (А) и после комплексного лечения (Б)

Полученные данные ядерной экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез представлены в Таблице 58. До лечения гиперэкспрессия рецепторов к прогестерону выявлена в группах пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (группы I и II) ($241,26 \pm 23,46$ усл. ед. и $238,22 \pm 19,64$ усл. ед. соответственно). После лечения достоверно значимые улучшения регистрировались у пациенток в I группе ($199,1 \pm 22,81$ усл. ед. против $241,26 \pm 23,46$ усл. ед. соответственно, $p = 0,0037$), во II группе до и после лечения статистически значимых изменений не обнаружено ($235,27 \pm 18,14$ усл. ед. против $238,22 \pm 19,64$ усл. ед. соответственно, $p = 1,00$), (Рисунки 41, 42).

Таблица 58 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез до и после лечения

	До лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	После лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$241,26 \pm 23,46$	$199,1 \pm 22,81$	$p = 0,0037$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$238,22 \pm 19,64$	$235,27 \pm 18,14$	$p = 1,00$, $p > 0,05$

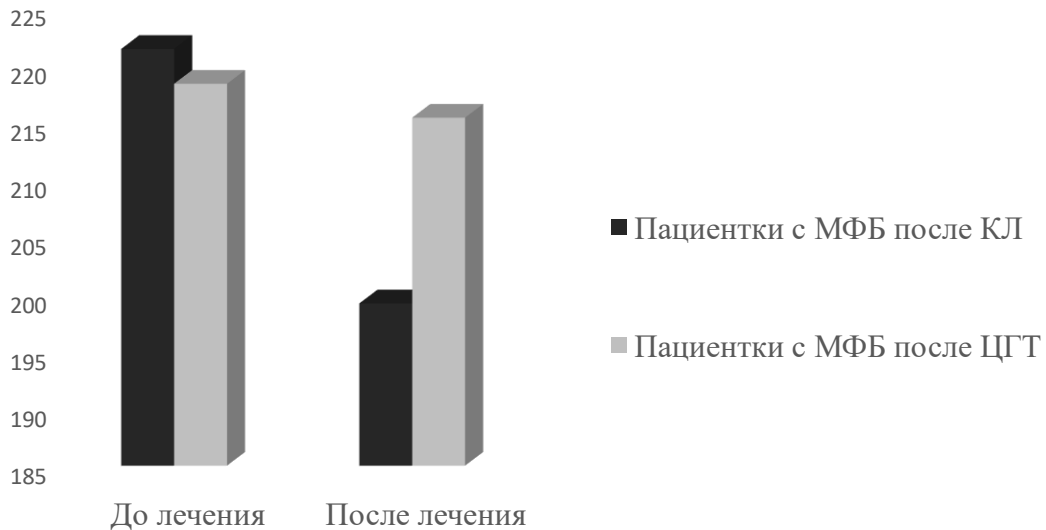


Рисунок 41 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез до и после лечения

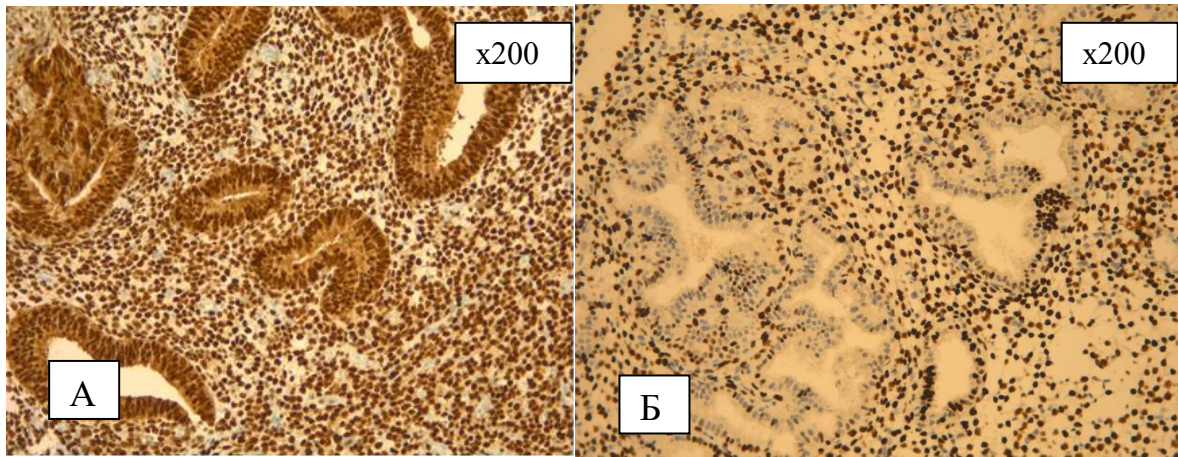


Рисунок 42 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в эпителии желез до (А) и после комплексного лечения (Б)

Анализируя ядерную экспрессию рецепторов к прогестерону в строме эндометрия, получены противоположные результаты (Таблица 59), а именно в группах I и II до лечения выявлено преимущественно снижение экспрессии рецепторов к прогестерону ($167,84 \pm 14,65$ усл. ед. и $163,57 \pm 14,85$ усл. ед. соответственно), после выполненного лечения статистически значимые улучшения отмечались у пациенток из группы I ($167,84 \pm 14,65$ усл. ед. против $177,57 \pm 6,5$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе до и после лечения изменений экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия не обнаружено ($163,57 \pm 14,85$ усл. ед.; $p = 1,00$), (Рисунки 43, 44).

Таблица 59 — Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия до и после лечения

	До лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	После лечения (усл. ед.), $M \pm SD$	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, $n = 68$	$167,84 \pm 14,65$	$177,57 \pm 6,5$	$p = 0,0001,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, $n = 63$	$163,57 \pm 14,85$	$163,57 \pm 14,85$	$p = 1,00,$ $p > 0,05$

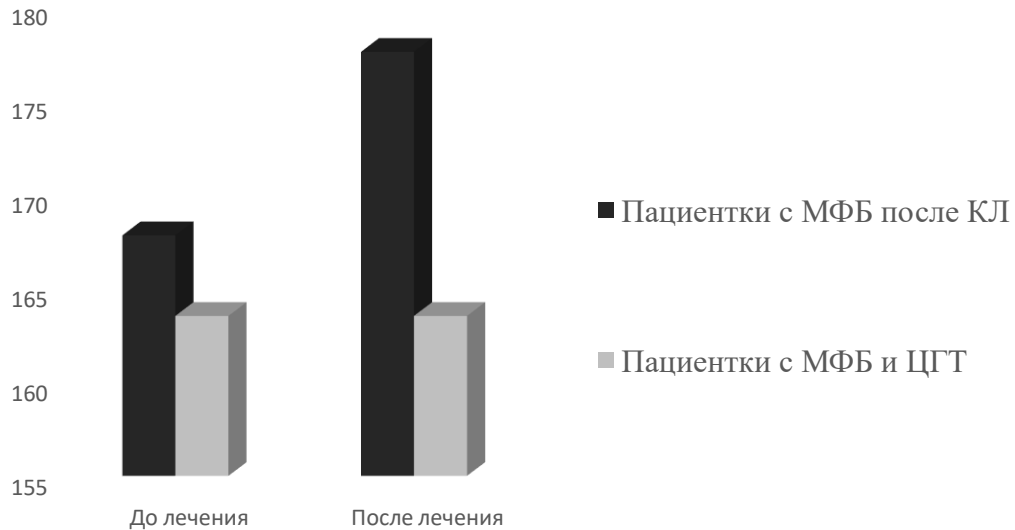


Рисунок 43 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия до и после лечения

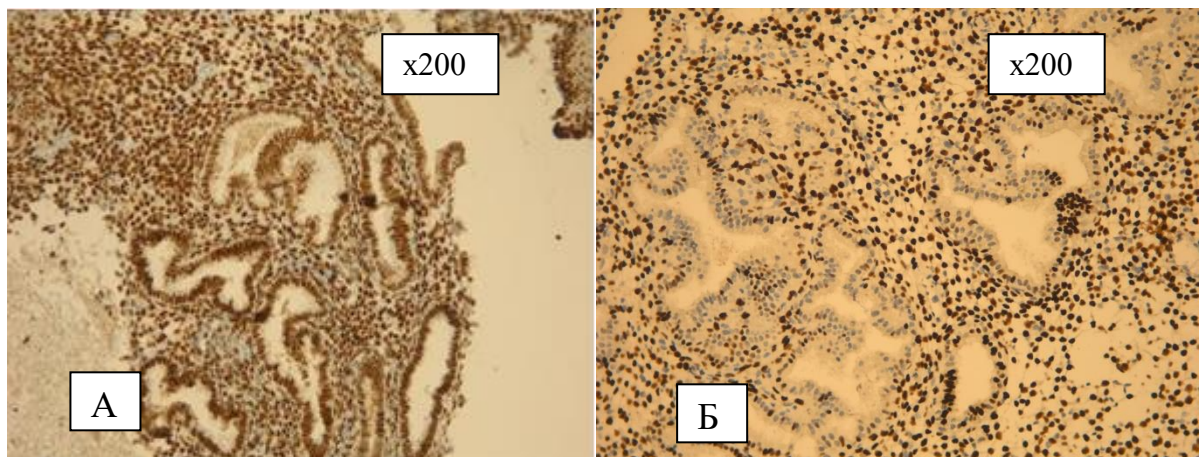


Рисунок 44 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону в строме эндометрия до (А) и после комплексного лечения (Б)

Результаты иммуногистохимического исследования, в частности наличие НК-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия до и после лечения, представлены в Таблице 60. По данным исследования выявлены следующие закономерности: до лечения у 9 (13,2%) пациенток из группы I и у 8 (12,7%) пациенток из II группы обнаружены НК-лимфоциты. После лечения достоверных различий в результатах не выявлено, как в I, так и во II группе (10,3% и 12,7% соответственно) ($p = 1,00$) (Рисунки 45, 46).

Таблица 60 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие NK-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия до и после лечения

	До лечения, (n (%))	После лечения n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	9 (13,2%)	7 (10,3%)	p = 0,5936, p > 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	8 (12,7%)	8 (12,7%)	p = 1,00, p > 0,05

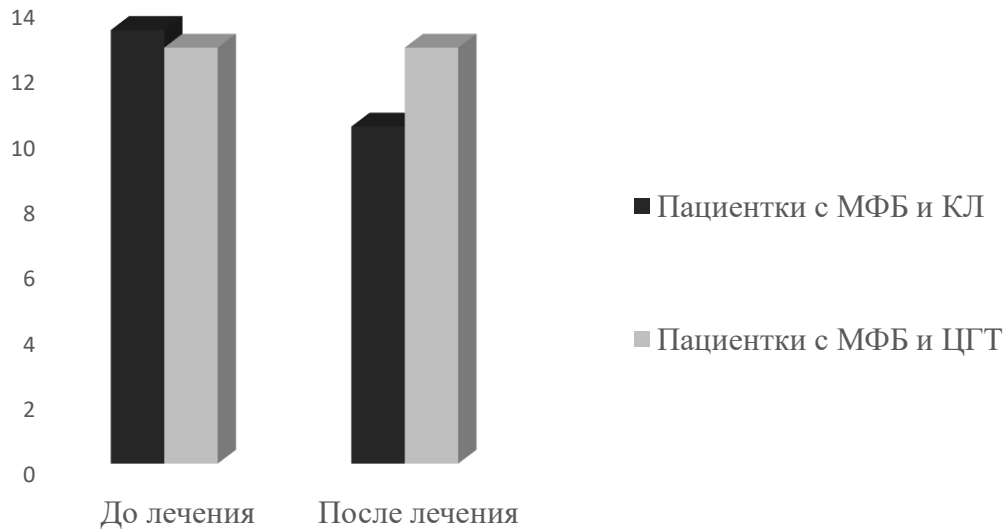


Рисунок 45 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие NK-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия до и после лечения

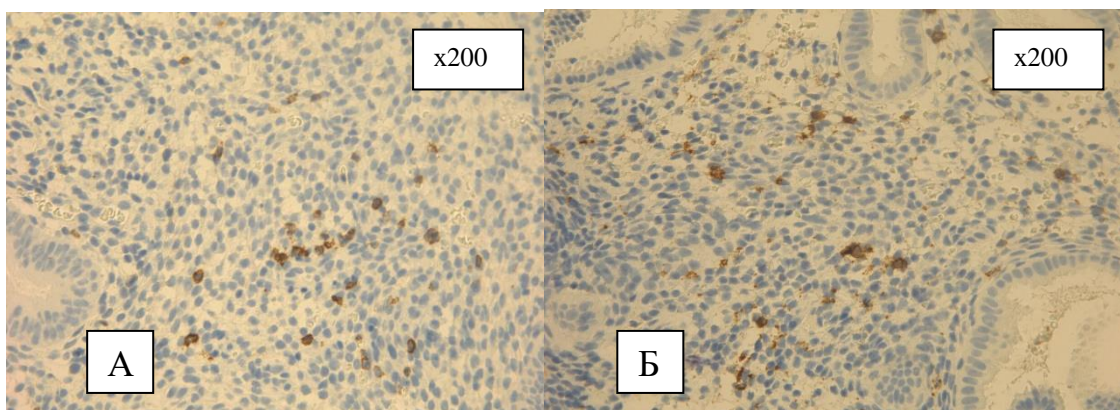


Рисунок 46 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие NK-лимфоцитов (CD 56) в строме эндометрия до (А) и после лечения (Б)

В Таблице 61 продемонстрированы результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым до лечения у 9 (13,2%) пациенток из I группы и у 8 (12,7%) из II группы выявлены плазматические клетки (CD-138) с мембранным

окрашиванием в строме эндометрия. После лечения у пациенток с маточным фактором бесплодия (группы I и II) достоверно значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$), тем не менее в I группе пациенток после лечения снизилось количество плазматических клеток в поле зрения, а также их выявление (13,2% до лечения и 10,3% после лечения, $p = 0,5936$), у пациенток из II группы до и после лечения данный показатель остался без изменений ($p = 1,00$) (Рисунки 46, 47).

Таблица 61 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия до и после лечения

	До лечения, (n (%))	После лечения n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	9 (13,2%)	7 (10,3%)	$p = 0,5936$, $p > 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	8 (12,7%)	8 (12,7%)	$p = 1,00$, $p > 0,05$

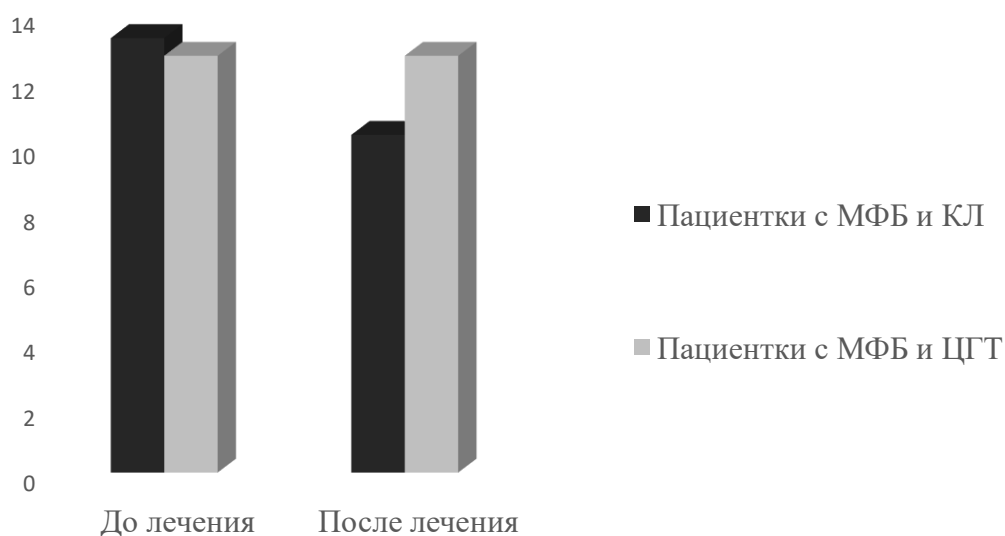


Рисунок 46 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия до и после лечения

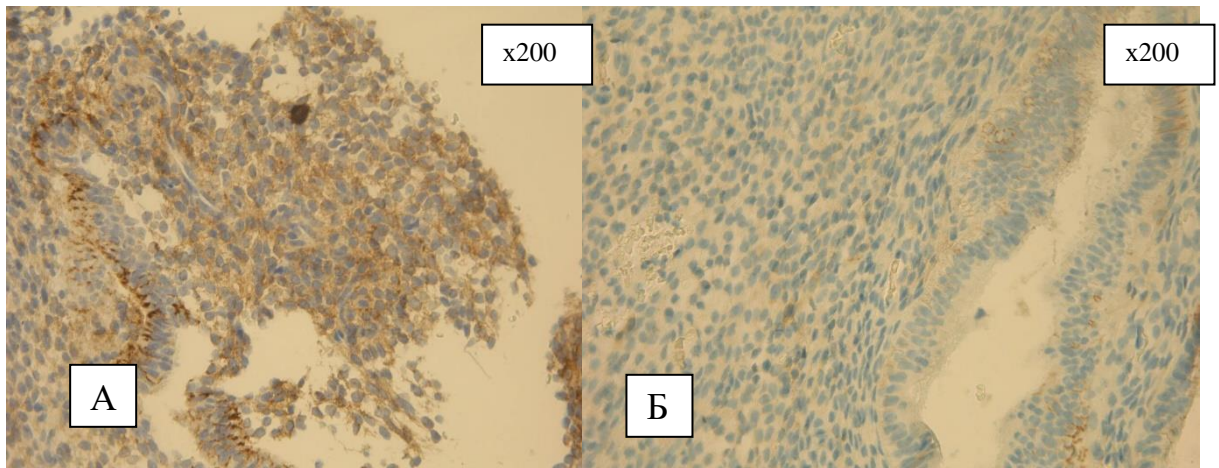


Рисунок 47 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – наличие плазматических клеток (CD-138) в строме эндометрия до (А) и после лечения (Б)

Сравнение уровней экспрессии CD8 и CD4 представлены в Таблице 62, по полученным данным до лечения у 9 (13,2%) пациенток из I группы и у 8 (12,7%) пациенток из II группы отмечалось: единичные слабо экспрессирующие клетки стромы CD4 и яркая положительная экспрессия клеток стромы CD8, т. е. преобладание экспрессии CD8 над CD4. После лечения не установлено достоверно значимых межгрупповых различий у пациенток I группы 10,3% против 13,2%, $p = 0,5936$) и II группы (12,7%, $p = 1,00$ (Рисунок).

Таблица 62 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – преобладание экспрессии CD8 над CD4 до и после лечения

	До лечения, (n (%))	После лечения n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	9 (13,2%)	7 (10,3%)	$p = 0,5936$, $p > 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	8 (12,7%)	8 (12,7%)	$p = 1,00$, $p > 0,05$

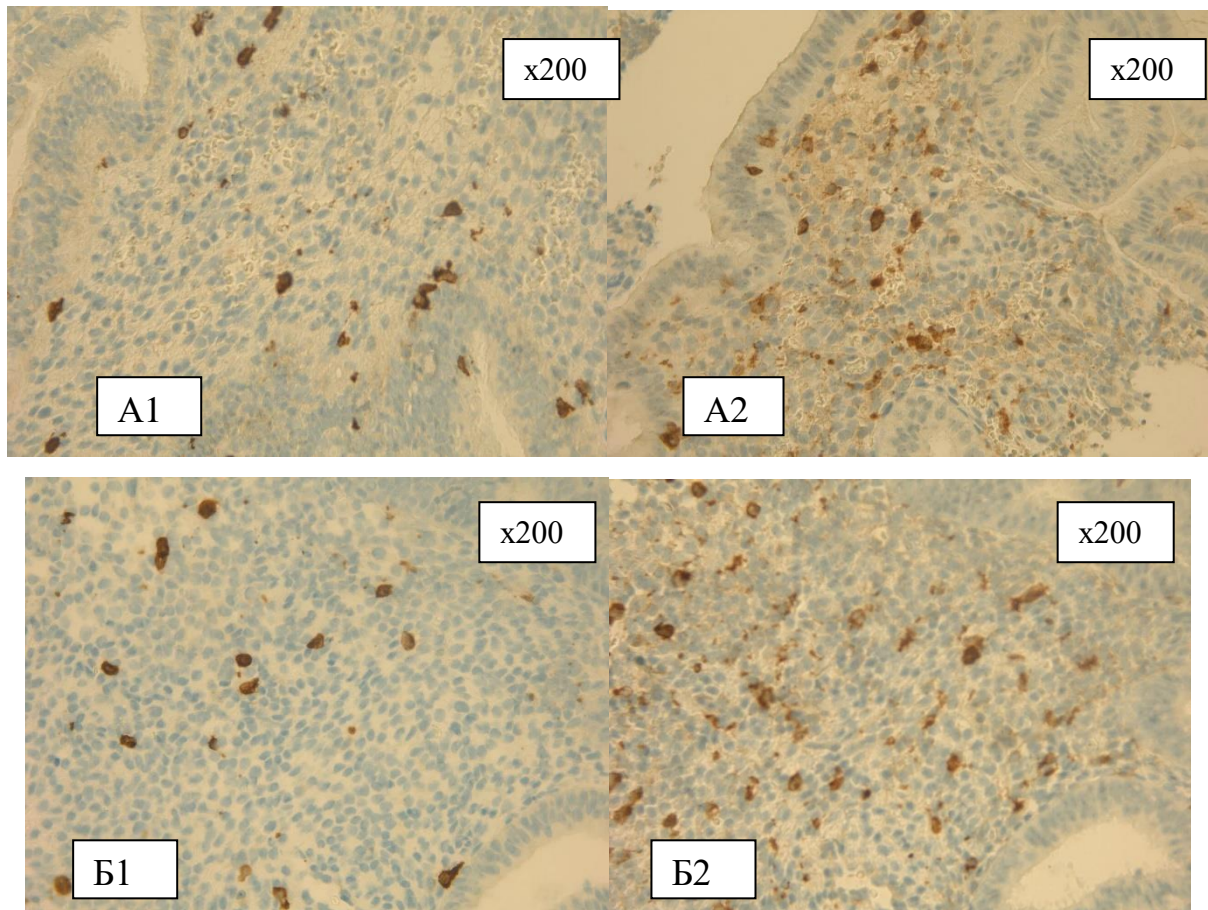


Рисунок 48 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – преобладание экспрессии CD8 над CD4 до (A1, A2) и после лечения (Б1, Б2)

В Таблице 63 отражена активность экспрессии CD-20 до и после лечения. У пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (группы I и II) до лечения обращает на себя внимание повышение уровней экспрессии CD20 у 9 (13,2%) пациенток из группы I и у 8 (12,7%) пациенток из II группы. После лечения незначительные улучшения экспрессии CD20 отмечены у пациенток из группы I (10,3% против 13,2% соответственно; $p = 0,5936$), у пациенток из II группы данный показатель до и после лечения остался без видимых изменений и составил 12,7% ($p = 1,00$) (Рисунки 49, 50)

Таблица 63 — Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – повышение экспрессии CD20 до и после лечения

	До лечения, (n (%))	После лечения n (%)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	9 (13,2%)	7 (10,3%)	$p = 0,5936$, $p > 0,05$

Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	8 (12,7%)	8 (12,7%)	p = 1,00, p > 0,05
----------------------------------------------------	-----------	-----------	-----------------------

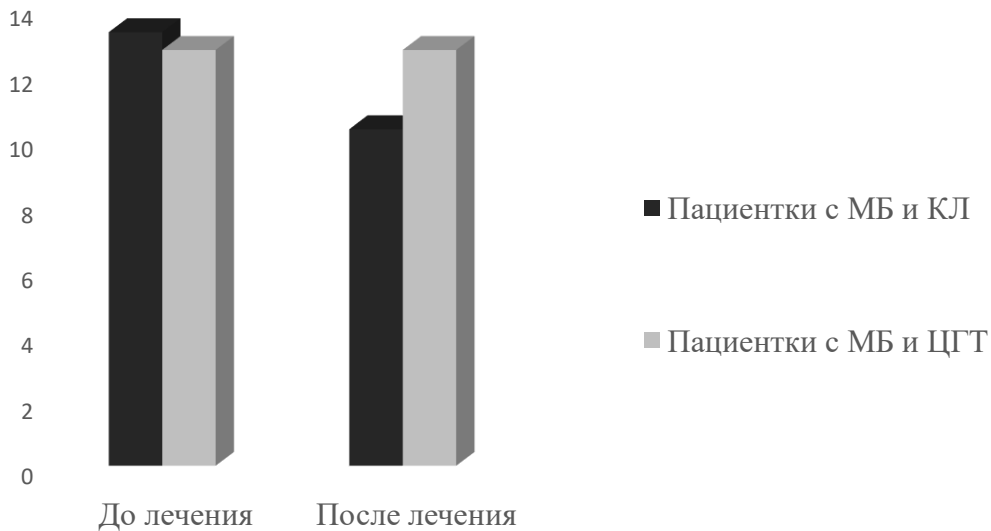


Рисунок 49 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ- повышение экспрессии CD20 до и после лечения

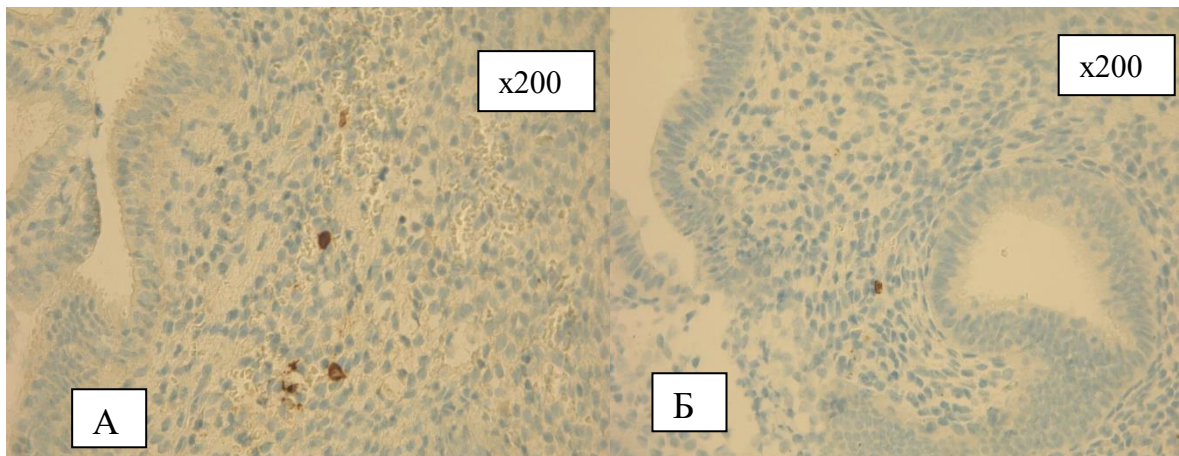


Рисунок 50 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – повышение экспрессии CD20 до (А) и после лечения (Б)

Экспрессию CD 34 определяли в эпителии и строме эндометрия (Таблица 64), при этом результаты оценивали по следующей методике: до 20% положительных клеток (2 балла), 20–40% положительных клеток (4 балла), более 40% положительных клеток 6 баллов.

При сравнительном анализе экспрессии CD 34 до и после лечения выявлены следующие результаты: у пациенток из группы I после лечения обнаружено статистически достоверное увеличение показателя, что свидетельствует об

улучшении параметров субэндометриального кровотока ($5,1 \pm 0,2$ усл. ед. против $3,5 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе изменений данного параметра до и после лечения выявлено не было (Рисунки 51, 52).

Таблица 64 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD34 до и после лечения

	До лечения (усл. ед.)	После лечения (усл. ед.)	P (До – После)
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$3,5 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,2$	$p = 0,5936$, $p > 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$3,7 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,2$	$p = 1,00$, $p > 0,05$

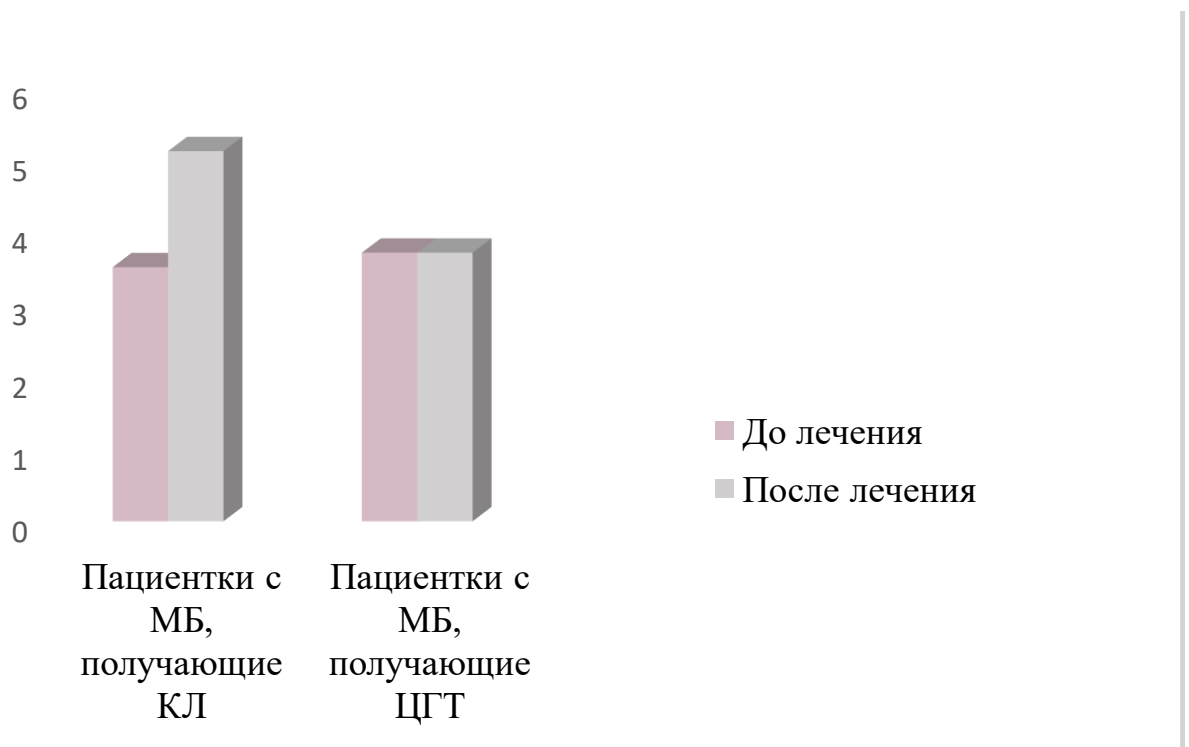


Рисунок 51 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD 34 у пациенток с МБ до и после лечения

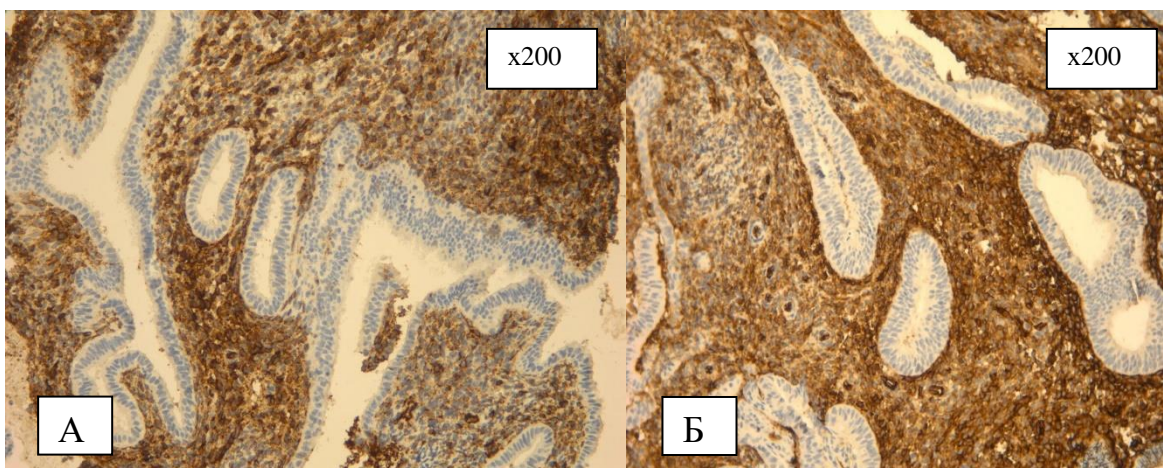


Рисунок 52 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия CD 34 до (А) и после комплексного лечения (Б)

Результаты экспрессии НОХА 10 представлены в Таблице 65, при проведении сравнительного анализа обнаружено снижение экспрессии данного маркера у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (группы I и II). После выполненного лечения у пациенток из I группы выявлено достоверное улучшение данного показателя ($4,0 \pm 1,0$ усл. ед. против $3,1 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток после лечения экспрессия НОХА 10 осталась на прежнем уровне ($3,3 \pm 1,0$ усл. ед., $p = 1,00$) (Рисунки 53, 54).

Таблица 65 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия НОХА 10 до и после лечения

	До лечения (усл. ед.)	После лечения (усл. ед.)	P
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$3,1 \pm 1,0$	$4,0 \pm 1,0$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$3,3 \pm 1,0$	$3,3 \pm 1,0$	$p = 1,000$, $p > 0,05$

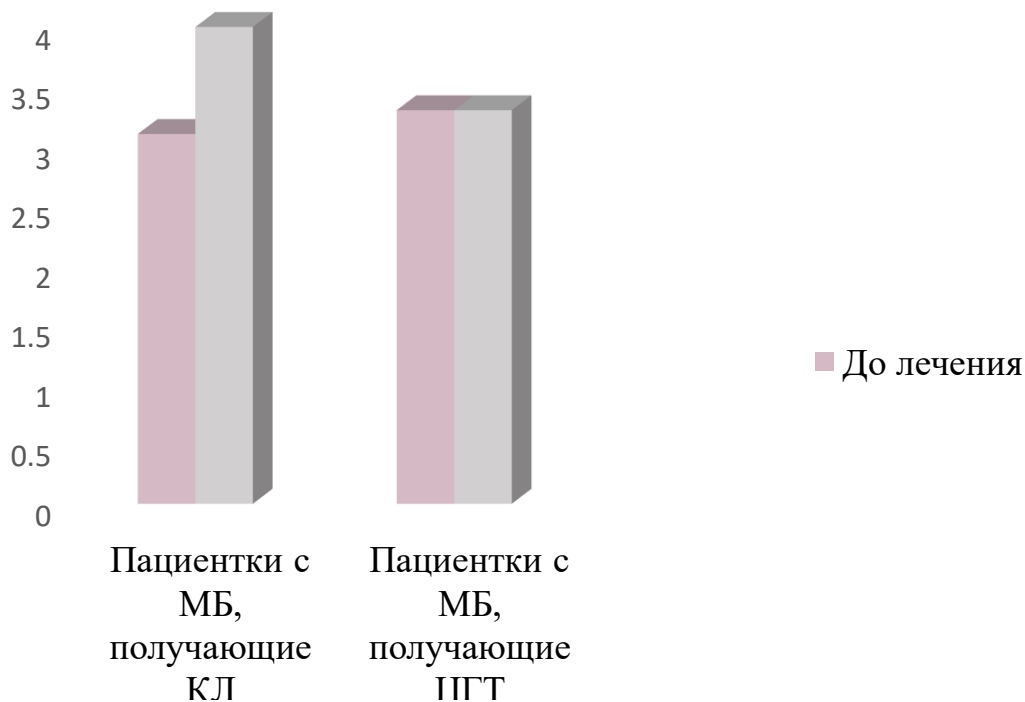


Рисунок 53 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия НОХА 10 у пациенток с МБ до и после лечения

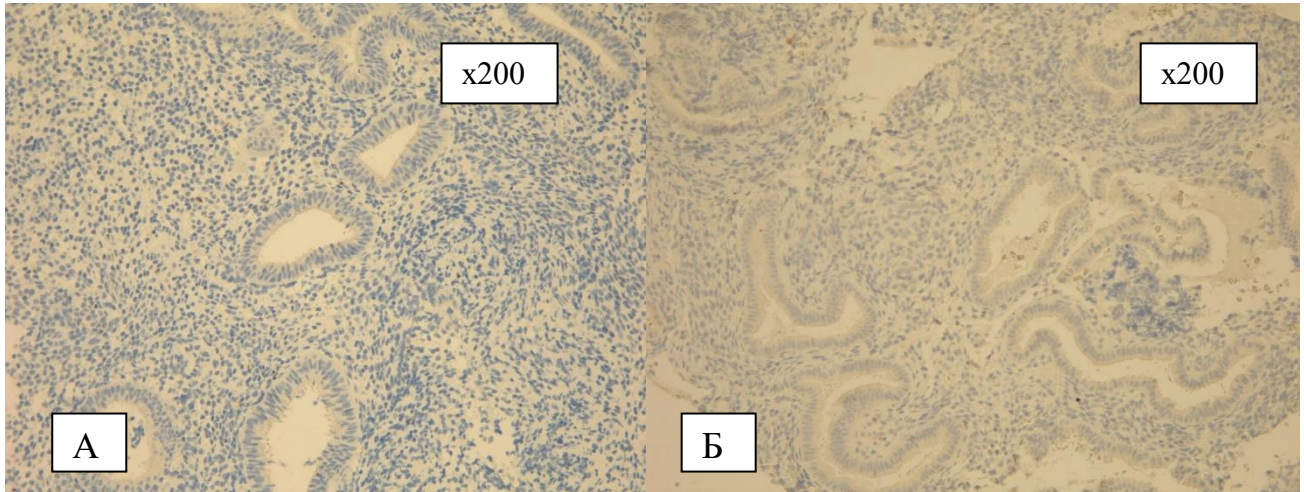


Рисунок 54 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия НОХА 10 у пациенток с МБ до (А) и после комплексного лечения (Б)

Анализируя уровень экспрессии MUC 1 (Таблица 66), прослеживались похожие изменения, после выполненного лечения у пациенток из I группы выявлено достоверное улучшение данного показателя ($178,9 \pm 2,9$ усл. ед. против $148,1 \pm 3,3$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток после лечения экспрессия MUC 1 осталась на прежнем уровне ($152 \pm 3,1$ усл. ед., $p = 1,00$) (Рисунки 55, 56).

Таблица 66 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия MUC 1

	До лечения (усл. ед.)	После лечения (усл. ед.)	P
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$148,1 \pm 3,3$	$178,9 \pm 2,9$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$152 \pm 3,1$	$152 \pm 3,1$	$p = 1,000$, $p > 0,05$

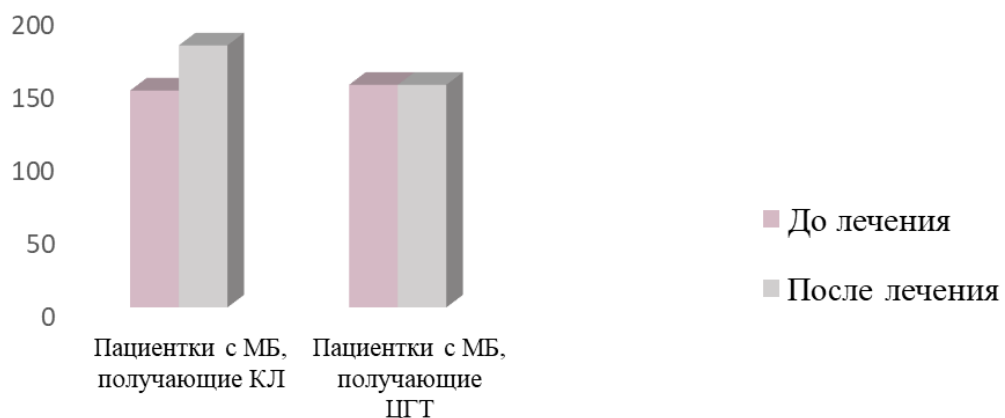


Рисунок 55 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия MUC 1 у пациенток с МБ до и после лечения

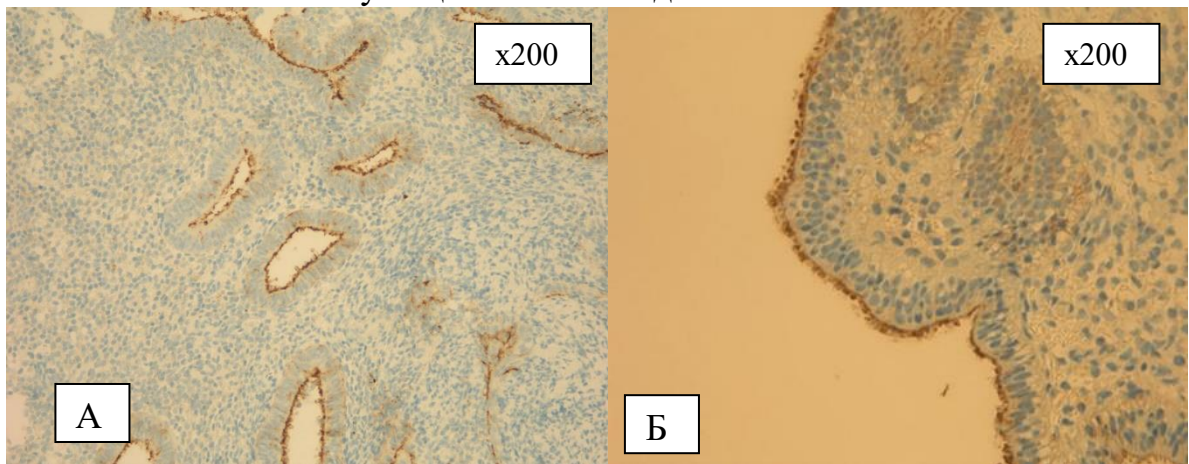


Рисунок 56 – Результаты иммуногистохимического исследования – экспрессия MUC 1 у пациенток с МБ до (А) и после комплексного лечения (Б)

Анализируя значения LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях, результаты экспрессии которого продемонстрированы в Таблице 67, отмечалось снижение экспрессии данного показателя до лечения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (группы I и II). После проведенного лечения статистически достоверные улучшения отмечены у пациенток из группы I ($3,5 \pm 1,0$ усл. ед. против $2,6 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток значимых различий до и после лечения не установлено, уровень экспрессии LIF остался без изменений $2,8 \pm 1,0$ усл. ед. ($p = 1,00$) (Рисунки 57–58).

Таблица 67 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – экспрессия LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях до и после лечения

	До лечения (усл. ед.)	После лечения (усл. ед.)	P
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	$2,6 \pm 1,0$	$3,5 \pm 1,0$	$p = 0,0001$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	$2,8 \pm 1,0$	$2,8 \pm 1,0$	$p = 1,000$, $p > 0,05$

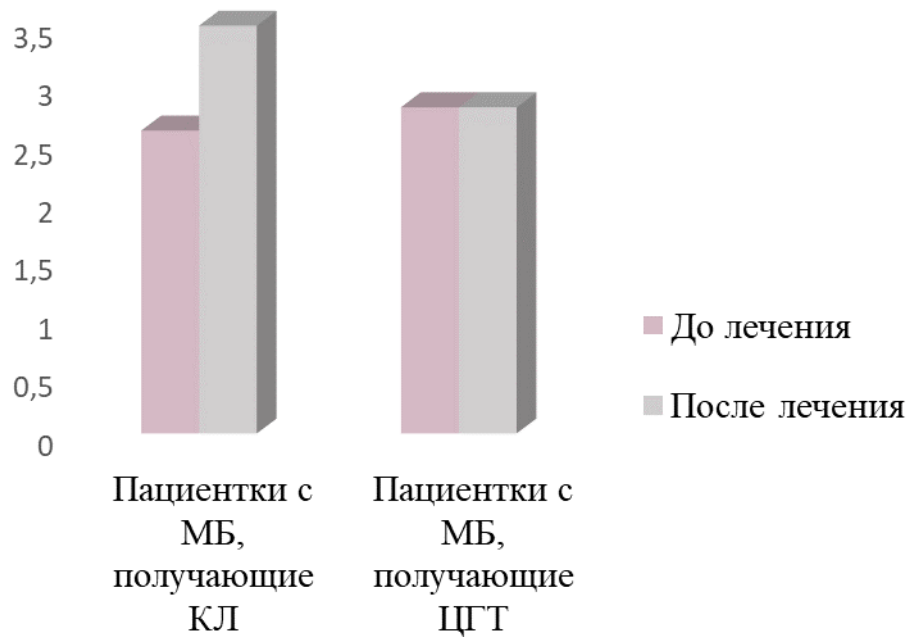


Рисунок 57 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – экспрессия LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях до и после лечения

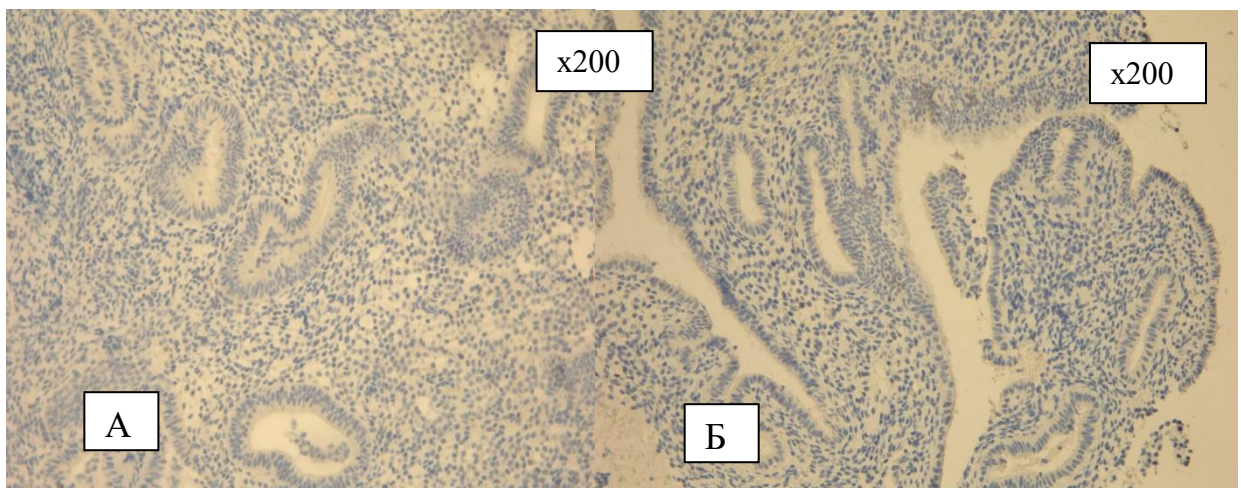


Рисунок 58 – Результаты иммуногистохимического исследования у пациенток с МБ – экспрессия LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях до (А) и после лечения (Б)

Резюме: на основании результатов иммуногистохимического исследования у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, до и после различных видов лечения можно сделать следующие выводы: после комплексного лечения у пациенток из I группы отмечалось статистически значимое улучшение экспрессии рецепторов к эстрогену ($222,91 \pm 36,1$ усл. ед. против $208,51 \pm 37,99$ усл. ед. соответственно, $p = 0,0001$); во II группе до и после лечения изменений экспрессии рецепторов к эстрогену выявлено не было ($p = 1,00$), наблюдались аналогичные изменения ядерной экспрессии

рецепторов к эстрогену в строме эндометрия после лечения достоверно значимое улучшение регистрировалось у пациенток из группы I, ($179,9 \pm 18,15$ усл. ед. против $151,29 \pm 22,34$ усл. ед., соответственно; $p = 0,0001$). Во II группе после лечения изменений изучаемого параметра не выявлено ($148,57 \pm 25$) ($p = 1,00$). Похожие изменения выявлены при сравнении ядерной экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез после лечения достоверно значимые улучшения регистрировались у пациенток в I группе ($199,1 \pm 22,81$ усл. ед. против $241,26 \pm 23,46$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0037$), во II группе до и после лечения статистически значимых изменений не обнаружено ($235,27 \pm 18,14$ усл. ед. против $238,22 \pm 19,64$ усл. ед. соответственно; $p = 1,00$), также после выполненного лечения статистически значимые улучшения экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия отмечались у пациенток из группы I ($177,57 \pm 6,5$ усл. ед. против $167,84 \pm 14,65$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе до и после лечения изменений экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия не обнаружено. Таким образом комплексный метод, лечения, включающий ЦГТ, интерференцтерапию и скретчинг эндометрия благоприятно влияет на показатели стероидного профиля эутопического эндометрия, в отличие от монотерапии гормональными препаратами (ЦГТ).

При сравнительном анализе экспрессии CD 34 до и после обнаружено статистически достоверное увеличение показателя у пациенток из группы I после лечения, что свидетельствует об улучшении параметров субэндометриального кровотока ($5,1 \pm 0,2$ усл. ед. против $3,5 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе изменений данного параметра до и после лечения выявлено не было.

В отношении маркеров воспаления (CD-56, CD-138, CD-20, CD-8 и CD-4) не выявлено достоверно значимых результатов у пациенток как в I, так и во II группе, независимо от вида выполненного лечения (комплексный метод или монотерапия (ЦГТ)).

Противоположная тенденция выявлена в отношении маркеров имплантационной состоятельности (НОХА 10, MUC 1, LIF), после лечения у пациенток в группе I установлено достоверное улучшение экспрессии НОХА 10 ($4,0 \pm 1,0$ усл. ед. против $3,1 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе

пациенток после лечения экспрессия НОХА 10 осталась на прежнем уровне ($3,3 \pm 1,0$ усл. ед., $p = 1,00$), также выявлено статистически значимое повышение экспрессии MUC 1 после комплексного лечения у пациенток из группы I ($178,9 \pm 2,9$ усл. ед. против $148,1 \pm 3,3$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток после лечения экспрессия MUC 1 осталась без изменений, аналогичные тенденции выявлены в отношении экспрессии LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях, после проведенного лечения статистически достоверные улучшения отмечены у пациенток из группы I ($3,5 \pm 1,0$ усл. ед. против $2,6 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток значимых различий до и после лечения не установлено.

Одними из наиболее значимых критериев оценки выполненного лечения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, являлись частота наступления беременности (ЧНБ) и живорождения.

Данные о ЧНБ после лечения у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, (группы I и II) представлены в Таблице 68. При проведении сравнительного анализа по ЧНБ у пациенток с МБ после комплексного лечения (группа I) и монотерапии гормональными препаратами (группа II) выявлено: частота наступления беременности в 2,4 раза выше у пациенток из группы I в сравнении с группой II (29,4% против 12,7% соответственно), что является статистически значимым результатом ($p = 0,03721$) (Рисунок 59).

Таблица 68 – Частота наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, после лечения

	ЧНБ после лечения, n (%)	ОШ (95%-й ДИ)	ОР ($\pm 95\%$ CI)	P – уровень значимости
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	20 (29,4%)	2,5 (1,039; 6,013)	2,06 (1,014; 4,18)	$p = 0,03721$, $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	8 (12,7%)			

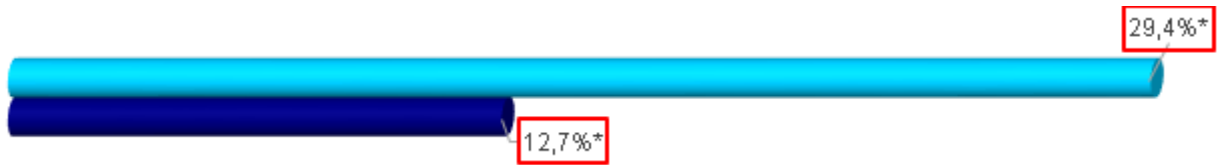


Рисунок 59 – Частота наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, после лечения

Тем не менее, данный показатель отстает от уровня ЧНБ у пациенток с другими факторами бесплодия.

Анализируя частоту живорождения после лечения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, (Таблица 69) получены следующие результаты: в 4,3 раза показатель живорождения выше у пациенток из группы I на фоне выполненного комплексного лечения по сравнению с пациентками из группы II, получавших ЦГТ (27,9% против 6,4% соответственно), что также является статистически значимым результатом ($p = 0,03117$) (Рисунок 60).

Таблица 69 – Частота живорождения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, после лечения

	ЧНБ после лечения, n (%)	ОШ (95%-й ДИ)	ОР ($\pm 95\%$ CI)	P – уровень значимости
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение, n = 68	19 (27,9%)	2,67 (1,072; 6,632)	2,2 (1,038; 4,666)	p = 0,3117, p < 0,05
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ, n = 63	4 (6,4%)			



Рисунок 60 — Частота живорождения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, после лечения

При сравнении полученных данных о частоте ранних репродуктивных потерь (РРП) у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной

дисфункций, (Таблица 70) у пациенток из II группы в 10 раз чаще встречались РРП, в сравнении с I группой (50% против 5% соответственно) ($p = 0,005$) (Рисунок 61).

Таблица 70 – Частота ранних репродуктивных потерь (РРП) у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (после лечения)

	<i>ЧНБ после лечения, n</i>	<i>РРП после лечения, n (%)</i>	<i>P – уровень значимости</i>
Группа I – пациентки с МБ, получающие комплексное лечение	20	1 (5%)	$p = 0,005,$ $p < 0,05$
Группа II – пациентки с МБ, получающие ЦГТ	8	4 (50%)	



Рисунок 61 –Частота ранних репродуктивных потерь (РРП) у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия (после лечения)

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Безусловно, бесплодие является глобальной проблемой для общественного здравоохранения, затрагивающей личную, социальную и экономическую жизнь человека и семью в целом, что объясняется его высокой распространенностью и по данным ряда авторов бесплодием страдают от 8 до 12% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире [54, 113]. При этом частота встречаемости первичного бесплодия – 3,5%, а вторичного бесплодие – 18,4% [114]. Бесплодие маточного происхождения в общей структуре бесплодия занимает около 50% [18]. Наряду с этим женская инфертильность является причиной 30% всех причин невынашивания беременности, тем временем стандартная оценка фертильности не может выявить аномалии у 15–30% бесплодных пар, что определяется как идиопатическое бесплодие, а у 10% бесплодных пар аномалии диагностируются у обоих партнеров [54]. Стоит отметить, бесплодие является стрессовым фактором, проявляющимся дисфункцией сексуальных отношений, тревогой, депрессией, трудностями в семейной жизни и проблемами самовосприятия [54]. Соответственно проблема инфертильности затрагивает социальную, экономическую и другие стороны жизни.

В настоящее время большого прогресса в преодолении женского бесплодия достигли вспомогательные репродуктивные технологии, тем не менее по данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) частота наступления беременности в программе ЭКО в 2019 году составила в расчете на цикл 32,3% [38]. В соответствии с опубликованными данными European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), частота наступления клинической беременности составляет 33,1% при толщине эндометрия более 8 мм против 15,6% при толщине эндометрия менее 8 мм [30, 107], таким образом гипоплазия эндометрия рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор для имплантации. И не смотря на разнообразие подходов ведения пациенток данной когорты, многочисленные методы преодоления бесплодия маточного генеза, в том числе ассоциированного с гипоплазией эндометрия, к сожалению, в настоящее время нет

единого алгоритма ведения таких пациенток, а все применяемые методы остаются дискуссионными, а следовательно, окончательная точка в решении данной проблемы не поставлена до сих пор.

Вследствие вышеперечисленного целью исследования стало повышение эффективности лечения пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза.

Для реализации поставленной цели проанализированы и изучены клинико-анамнестические характеристики пациенток данной когорты, выявлены факторы риска возникновения маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия, расширены представления о патогенезе по средствам выявления иммуногистохимических изменений эндометрия при его гипоплазии, обоснована возможность использования комплексного метода лечения пациенток, включающего циклическую гормональную терапию, интерферентерапию и скретчинг эндометрия с целью улучшения рецептивности эндометрия, а также восстановления его морфо-функциональной структуры; проведено сравнение эффективности лечения бесплодия маточного происхождения с использованием комплексного подхода и с помощью циклической гормональной терапии, разработан и внедрен в клиническую практику дифференцированный подход к выбору метода достижения беременности у инфертильных пациенток изучаемой когорты.

В исследование включены 131 пациентка с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, при этом средний возраст пациенток составил $32,2 \pm 3,5$ лет, статистически значимых отличий как межгрупповых, так и в сравнении с фертильными пациентками из группы контроля не выявлено. Аналогичные результаты получены в исследовании Мехдиевой Ю.Д. (2017), в котором средний возраст пациенток изучаемой когорты составил $32,7 \pm 0,4$ лет [27], в противовес нашим данным в исследовании Трунченко Н. В. (2019) средний возраст пациенток несколько меньше и составил $27,0 \pm 2,9$ лет [45], однако несмотря на полученные различия возраст пациенток соответствует репродуктивному периоду женщины.

Анализируя жалобы пациенток с МБ статистической разницы между группами не выявлено, при этом первичное бесплодие встречалось у 60,3% пациенток изучаемой когорты, вторичное – у 39,7% ($p > 0,05$), соответственно у фертильных пациенток из группы контроля таких жалоб не обнаружено. Похожие результаты получены в исследовании Мехдиевой Ю. Д. (2017), по представленным данным первичным бесплодием страдало $72,5 \pm 4,1\%$ пациенток, вторичным – $27,5 \pm 4,1\%$ пациенток с МБ [27]. Напротив, в исследовании Волковой Е. Ю. (2014) большинство пациенток с МБ имели вторичное бесплодие 66% против 34% с первичным бесплодием [10].

При анализе социального статуса между тремя группами достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$), у инфертильных пациенток изучаемой когорты распределение по социальному составу было следующим: 49,6% - работники умственного труда, 31,3% - работники физического труда, 15,3% – домохозяйки, 3,8% – студенты, в контрольной группе примерно с одинаковой с частотой встречались работники умственного, физического труда и домохозяйки 33,3%, 30% и 30% соответственно, студенты составляли 6,7% пациенток, при этом условия труда пациенток всех групп не связаны с профессиональными вредностями. Схожие результаты отмечаются в исследовании Князевой Е. А. (2021), в котором также практически все пациентки принадлежали к среднему социально-экономическому классу, имели высшее и среднее образование и не имели связи с профессиональными вредностями [19].

Анализ антропометрических данных обследуемых пациенток показал средний рост пациенток с МБ составлял $164,2 \pm 7,4$ см, у большинства из них 91,6% ИМТ соответствовал нормальным значениям. В исследовании Мехдиевой Ю. Д. (2017) получены аналогичные средний рост пациенток составлял $162,2 \pm 0,5$, ИМТ соответствовал норме у $72,5 \pm 4,1\%$ пациенток, однако у $27,5 \pm 4,1\%$ данный показатель превышал нормальные значения [27].

Анализируя менструальную функцию обращает на себя внимание более поздний средний возраст наступления менархе у пациенток с МБ и составляет $13,4 \pm 1,6$ лет, в отличии от фертильных пациенток из группы контроля, в которой

данный показатель составляет $11,1 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$). В исследовании Мехдиевой Ю. Д. (2017) получены сопоставимые данные средний возраст наступления менархе приходился на от 11–14 лет [27]. Также у инфертильных пациенток изучаемой когорты выявлены следующие нарушения менструального цикла: нерегулярные менструации, изменение длительности менструального цикла (олигоменорея), отсутствие овуляции отмечали 18,3% пациенток, жалобы на скудные менструации (гипоменорею) предъявляли 37,4%, укорочение продолжительности менструальных выделений у 18,3%, аменорея встречалось в 9,2% случаев, аномальные маточные кровотечения – у 6,1% пациенток. В контрольной группе пациенток нарушений менструального цикла не отмечалось, что подчеркивает статистически достоверное отличие от остальных групп ($p < 0,05$). Согласно результатам Мехдиевой Ю. Д. (2017) олигоменорея отмечалась у $22,5 \pm 3,8\%$ пациенток, длительность менструации менее 4 дней встречалась у $16,7 \pm 3,4\%$, скудные менструации отмечали $22 \pm 5,9\%$ пациенток [27]. В исследовании Волковой Е. Ю. (2014) все пациентки имели регулярный ритм менструаций, однако укорочение дней менструального кровотечения отмечали 76,9%, скудные менструальные выделения – 65,5% [10]. Согласно полученным данным, можно предположить – менструальный цикл пациенток с маточной формой бесплодия отличается более скудными менструальными выделениями, укорочением продолжительности менструального кровотечения, а также нарушением регулярности менструального цикла.

При сравнении половой функции обследуемых пациенток не выявлено достоверных межгрупповых различий по возрасту коитархе и регулярности половой жизни, при этом возраст начала половой жизни изучаемых групп составляет $21,3 \pm 3,7$ года. По данным работы Мехдиевой Ю. Д. (2017) прослеживаются аналогичные тенденции, при этом средний возраст начала половой жизни составил $19,4 \pm 0,3$ лет [27]. Следовательно, возраст коитархе не оказывает влияние на возникновение МФБ.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза обследуемых пациенток имеет следующие закономерности: беременности в анамнезе выявлены у 39,7%

пациенток с МБ, роды у 25,2% пациенток, при этом роды крупным плодом отмечались лишь у 3,1%, выкидыши у 5,3%, а хирургические аборт в анамнезе встречались у 14,5% пациенток с МБ, что превышает данный показатель у фертильных пациенток из группы контроля более, чем в 2 раза. Подобные закономерности в отношении искусственного прерывания беременности продемонстрировано в исследовании Толибовой Г. Х и соавт. (2020), согласно которому в анамнезе у 42,1% пациенток выявлены аборт [44]. Таким образом, искусственное прерывание беременности в анамнезе является одним из факторов риска возникновения бесплодия маточного генеза, ассоциированного с гипоплазией эндометрия. В работе Мехдиевой Ю. Д. (2017) анализ репродуктивной функции показал следующее: беременности в анамнезе регистрировались у $48 \pm 7,1\%$ пациенток, однако роды наблюдались лишь у $20 \pm 5,7\%$ пациенток, а искусственное прерывание беременности на различных сроках обнаружено у $32 \pm 6,6\%$ пациенток [27]. Резюмируя, одним из факторов риска возникновения маточного бесплодия, ассоциированного с гипоплазией эндометрия является искусственное прерывание беременности в анамнезе.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлены статистически значимые различия между пациентками с МБ и контрольной группой: ВЗОМТ 28,2%, субмукозной миомы матки в анамнезе 11,5%, хронического эндометрита 13%, в группе контроля данные заболевания не регистрировались ($p < 0,05$). При этом частота встречаемости болезней шейки матки достоверно выше в контрольной группе (26,7% против 11,5% соответственно; $p < 0,05$). В отношении НГЭ, СПКЯ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). В работе Волковой Е. Ю. (2014) в структуре гинекологических заболеваний на первое место выходят хронический эндометрит (88,3%), ВЗОМТ, в частности хронический сальпингоофорит (73,3%) [10]. По данным исследования Мехдиевой Ю. Д. (2017) ВЗОМТ встречались у $17,6 \pm 5,3\%$ пациенток с МБ, заболевания шейки матки наблюдалось у $32 \pm 6,6\%$, СПКЯ у $20,0 \pm 5,7\%$, миома матки и полипы эндометрия у $34 \pm 6,7\%$ [27]. Таким образом, прямая корреляционная связь выявлена между

наличием субмукозной миомы матки, хроническим эндометритом, ВЗОМТ и бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия.

Анализ различных видов оперативных вмешательств на органах малого таза показал: у пациенток с бесплодием маточного генеза более, чем в 10 раз выше распространенность внутриматочных вмешательств в анамнезе, включая ручное отделение плаценты и выделение последа в послеродовом периоде, выскабливание матки в послеродовом периоде, вакуум-аспирация содержимого полости матки, повторное выскабливание полости матки после аборта или выкидыша, гистерорезектоскопия, отдельное диагностическое выскабливание (РДВ), наличие внутриматочной системы (ВМС) в полости матки в анамнезе, в сравнении с фертильными пациентками из контрольной группы, при этом количество полостных вмешательств (лапаротомия, лапароскопия) сопоставимы во всех группах. Похожие закономерности получены в работе Павловой М. В и соавт (2020), согласно которым причинами нарушения рецептивности эндометрия являются внутриматочные манипуляции, в том числе гистероскопия, миомэктомия с проникновением в полость матки. По данным канадского общества фертильности и андрологии (2019) потенциальными патологическими причинами гипоплазии эндометрия могут быть хирургические вмешательства на матке в анамнезе, ВЗОМТ, что также подтверждает полученные нами данные [89].

Анализируя распространенность повторных выскабливаний слизистой полости матки после аборта или выкидыша выявлено статистически значимое повышение данного показателя у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, - 10,7% по сравнению с фертильными пациентками из контрольной группы, у которых отсутствуют сведения о данном вмешательстве. Контраверсионные данные получены в работе Толибовой Г. Х (2020), где повторный кюретаж полости матки после абортов встречался лишь в 5,8% случаев [44]. Тем не менее повторные выскабливания полости матки после прерывания беременности стоит рассматривать как фактор риска возникновения маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия.

Анализ распространенности отдельных диагностических выскабливаний слизистой полости матки и цервикального канала продемонстрировал, что у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией, данные манипуляции встречаются в 10 раз чаще, чем у фертильных пациенток из контрольной группы (67,9% против 6,7% соответственно), что является статистически значимым различием ($p < 0,05$). По данным Волковой Е. Ю. выявлены аналогичные закономерности: отдельное диагностическое выскабливание выявлено у 76,9% пациенток с гипоплазией эндометрия, что свидетельствует о значительном вкладе РДВ в возникновение маточного фактора бесплодия [10].

При проведении статистического анализа распространенности внутриматочных синехий и синдрома Ашермана в анамнезе выявлены статистически значимые различия у пациенток с маточной формой бесплодия, где частота встречаемости синехий составила 25,9%, синдрома Ашермана 6,8% по сравнению с контрольной группой, в которой данные явления не встречались ($p < 0,05$). Согласно данным Макаренко Т. А. и соавт. (2018) распространенность внутриматочных синехий у пациенток с нарушениями как репродуктивной, так и менструальной функции составляет от 2,8% до 45,5% соответственно, внутриматочные синехии, в том числе синдром Ашермана можно рассматривать как один из факторов риска возникновения маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия [22].

Анализ распространенности соматических заболеваний не показал статистически значимых различий между пациентками с маточным бесплодием и фертильными пациентками из группы контроля. Противоположные данные получены в работе Мехдиевой Ю. Д. (2019), в которой в структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с МБ преобладали заболевания пищеварительной системы $62 \pm 6,9\%$ эндокринная патология встречалась у $28 \pm 6,3\%$ женщин, заболевания сердечно-сосудистой системы обнаружены у $24 \pm 6,0\%$ пациенток [27].

С целью верификации диагноза бесплодие маточного генеза, ассоциированного с гипоплазией эндометрия, всем пациенткам выполнено сонографическое, доплерометрическое, гистероскопическое и иммуногистохимическое исследования.

Анализ данных сонографического исследования продемонстрировал снижение толщины эндометрия М-ЭХО $6,04 \pm 0,69$ мм у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным эндометриальной гипоплазией, наряду с этим экстремально «тонкий» эндометрий (т.е. эндометрий менее 5 мм) выявлен у 16,8% пациенток с МБ, у фертильных пациенток из группы контроля М-ЭХО составило $9,56 \pm 0,8$ мм. Таким образом, толщина эндометрия является прогностически неблагоприятным фактором возникновения бесплодия маточного генеза. Также многие исследования показали, что пациентки с гипоплазией эндометрия имели более низкую частоту наступления беременности как в нативных программах ЭКО, так и в циклах переноса размороженных эмбрионов (ЭКО-крио) [101, 102, 104]. В других контраверсионных исследованиях сообщается, что толщина эндометрия не влияет на частоту наступления беременности, так, например, Gingold и соавт. [74], заявили, что толщина эндометрия не связана с клиническими исходами после переноса зуплоидной бластоцисты. Также в своем исследовании Shakerian и соавт. [79], предполагают, что толщина эндометрия не является предиктором ЧНБ и живорождения, однако, данные исследования имеют ограниченную выборку пациенток с толщиной эндометрия менее 7 мм, что ставит под сомнение достоверность исследований [57].

Другим не менее важным сонографическим параметром, отражающим морфофункциональную структуру эндометриального паттерна является наличие трехслойности. По нашим данным только лишь у трети пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, (35,1%) регистрировалась трехслойность эндометрия, в отличии от фертильных пациенток из группы контроля, в которой данный показатель достигал 100%. Подобные тенденции отмечались и в других исследованиях, согласно которым подчеркивается важность наличия трехслойности эндометрия как прогностического маркера успеха в программах ВРТ [1, 59]. В исследовании S.Chen

и соавт., проведенном в 2896 циклах ЭКО/ИКСИ продемонстрировано при толщине эндометрия менее 7 мм даже при наличии его трехслойной структуры ЧНБ не превышала 24,4%, а при М-ЭХО 7–14 мм и отсутствии трехслойности ЧНБ не уменьшалась, при этом увеличивалось количество ранних репродуктивных потерь [1, 60]. Таким образом помимо влияния структуры эндометрия на ЧНБ у пациенток с маточным фактором бесплодия, обращает на себя внимание влияние трехслойности структуры эндометриального паттерна на частоту живорождения.

На следующем этапе диагностики нами выполнено доплерометрическое исследование с целью оценки состояния маточного и субэндометриального кровотока. Анализ результатов доплерометрического исследования продемонстрировал у пациенток с бесплодием маточного происхождения снижение кровотока на всех уровнях, в частности выявлено отсутствие визуализации всех составляющих сосудистого бассейна матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий), частичное отсутствие диастолической и систолической составляющей скоростей кровотока [33], а также изменение углонезависимых индексов (PI, RI, S/D), например, у пациенток с МБ выявлено статистически значимое снижение кровотока в маточных артериях в 1,28 раза ($3,15 \pm 0,34$ против $2,46 \pm 0,13$ соответственно), в аркуатных артериях – в 1,29 раза ($1,83 \pm 0,32$ против $1,42 \pm 0,2$ соответственно), в радиальных артериях в 1,27 раза ($1,22 \pm 0,24$ против $0,96 \pm 0,1$ соответственно), в базальных артериях в 1,2 раза ($0,86 \pm 0,12$ против $0,72 \pm 0,01$ соответственно) и в спиральных артериях в 1,4 раза ($0,69 \pm 0,18$ против $0,49 \pm 0,01$ соответственно) по сравнению с фертильными женщинами из контрольной группы, у которых параметры кровотока соответствовали референсным значениям. В работе Волковой Е. Ю. (2014) прослеживаются аналогичные тенденции, а именно нарушение маточной гемодинамики на всех уровнях, наиболее значимые изменения выявлены в базальных и спиральных артериях, в которых выявлено увеличение RI на 32,4–59,1%, также обнаружено снижение конечной диастолической скорости кровотока в маточных артериях на 44,4% [10]. Также наши наблюдения соответствуют данным, полученным в работе Мехдиевой Ю. Д. (2017), в которой выявлено

нарушение перфузии эндометрия на всех уровнях, значительное повышение сосудистого сопротивления в сосудах эндометрия, что является, в свою очередь, неблагоприятным фактором прогноза наступления, вынашивания беременности [27].

Далее с целью оценки состояния полости матки выполнена офисная гистероскопия, у подавляющего большинства пациенток с бесплодием маточного происхождения обращает на себя внимание следующая гистероскопическая картина – бледный, тусклый эндометрий, неравномерной толщины, при этом у фертильных пациенток из группы контроля эндометрий ровный, тонкий, бледно-розового цвета. При оценке адгезивно-фиброзных поражений эндометрия в ходе проведения офисной гистероскопии обнаружено: у 28,2% пациенток с МБ – адгезивно-фиброзные поражения легкой степени, у 17,6% – изменения средней степени тяжести, у 6,1% – тяжелой степени. В группе контроля адгезивно-фиброзных изменений эндометрия выявлено не было. Согласно другим авторам гистероскопическим признаком гипоплазии эндометрия является бледная, тусклая, белесоватая слизистая оболочка, неравномерной толщины с преобладанием истонченного эндометрия; а также наличие внутриматочных синехий, что также подтверждает наши наблюдения [3]. В работе Мехдиевой Ю. Д. (2017) у пациенток с МБ обнаружена следующая гистероскопическая картина несоответствие цвета слизистой оболочки фазе менструального цикла, выраженность сосудистой сетки и полнокровие сосудов эндометрия, отек слизистой, полиповидные образования, точечные кровоизлияния, очаговая гипертрофия, пятнистый рисунок. [27].

При проведении иммуногистохимического исследования нами выявлены следующие особенности у пациенток с бесплодием маточного генеза: снижение экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и строме эндометрия, в отличие от контрольной группы, в которой данный показатель соответствовал нормальным значениям ($210,45 \pm 16,4$ усл. ед. против $249,13 \pm 1,7$ усл. ед. в эпителии желез; и $149,93 \pm 13,67$ усл. ед. против $209,3 \pm 1,68$ усл. ед. в строме эндометрия), противоположная тенденция выявлена в отношении рецепторов прогестерона, которые характеризовались гиперэкспрессией в железах эндометрия, однако в

стромальном компоненте эндометрия их экспрессия была снижена, в сравнении с фертильными женщинами из группы контроля, в которой не отмечено отклонение данного показателя от нормальных значений для «имплантационного окна» ($239,74 \pm 3,55$ против $210,00 \pm 1,81$ усл. ед. в эпителии желез; $165,7 \pm 10,75$ усл. ед. против $179,8 \pm 1,67$ усл. ед. в строме эндометрия), выявлено наличие NK-лимфоцитов и плазматических клеток у 12,9% пациенток маточным фактором бесплодия свидетельствует о признаках ХЭ, у фертильных женщин данный маркер не обнаружен. У такого же количества пациенток с МБ, а именно 12,9% отмечалось преобладание экспрессии CD8 над CD4 и повышение экспрессии CD20, что также характерно для ХЭ, в группе контроля изменений не выявлено. У подавляющего большинства пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, по сравнению с фертильными пациентками из группы контроля выявлено достоверное снижение экспрессии маркеров ангиогенеза (CD34) ($3,6 \pm 0,2$ усл. ед. против $6,0 \pm 0,1$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), достоверно более низкая экспрессия в период «окна имплантации»: NOXA 10 в 1,5 раза ($3,2 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,9 \pm 1,0$ усл. ед.; $p = 0,0001$), MUC1 в 1,6 раза ($150,0 \pm 3,2$ усл. ед. против $238 \pm 2,7$ усл. ед.; $p = 0,0001$), LIF в 1,5 раза ($2,7 \pm 1,0$ усл. ед. против $4,1 \pm 1,9$ усл. ед.; $p = 0,0003$). В исследовательской работе Толибовой Г. Х. (2020), проведена морфологическая оценка гипопластичного эндометрия у пациентками с неудачными протоколами ВРТ в анамнезе, по полученным данным выявлены признаки хронического эндометрита разной степени выраженности (выраженный эндометрит в 23,8% случаев, умеренно выраженный в 67,1% и слабовыраженный ХЭ в 9,1% случаев), при этом «степень выраженности ХЭ определялась по совокупности фибропластических изменений, склероза сосудов, мононуклеарной инфильтрации в строме, а также количественной оценке комбинации антител цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), В-лимфоцитов (CD20), Т-хелперов (CD4) [44], плазмоцитов (CD138), в тоже время выявлено неравномерное распределение и снижение экспрессии эстрогена и прогестерона в строме эндометрия [44]. В работе Волковой Е. Ю (2014) у пациенток с гипоплазией эндометрия выявлена тенденция к снижению экспрессии рецептора прогестерона в строме и повышению

их экспрессии в эпителии, в то время как экспрессия рецепторов к эстрогену соответствовала нормальным значениям, что является контраверсионным по отношению к нашим данным, тем не менее, аналогично нашим результатам установлено статистически значимое снижение экспрессии LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях [10]. В работе Краснопольской К. В. и соавт (2016) высказываются предложения о целесообразности определения экспрессии НОХА-генов, т.к. по данным ряда авторов экспрессия НОХА-10, принимающего участие в регуляции роста, дифференцировки и рецептивности эндометрия, снижается в период «окна имплантации» у пациенток с неудачами имплантации, также существуют сведения о повышении экспрессии LIF у беременных женщин в сравнении с инфертильными пациентками, что позволяет использовать данные маркеры в качестве прогнозирования адекватной рецептивности эндометрия и благоприятных исходов программ ЭКО [20].

После проведения вышеизложенного тщательного обследования пациенток нами проведено лечение пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, и согласно дизайну исследования с помощью метода двойной слепой рандомизации всех пациенток разделили на 2 группы. В I группе, в которую включены 68 пациенток, проводилось комплексное лечение, состоящее из нескольких этапов, в первую очередь пациентки получали циклическую гормональную терапию, в сочетании с воздействием интерференционными токами по описанной выше методике, далее на втором этапе, через 1 менструальный цикл после интерференцтерапии, на 6–8 день менструального цикла на фоне ЦГТ в цикле переноса эмбрионов выполнялся скретчинг эндометрия. Во II – й группе, включающей 63 пациентки с МБ, лечение состояло только лишь из циклической гормональной терапии. Далее повторно проведена оценка интересующих нас параметров.

При контрольной сонографической оценке эндометрия выявлены следующие изменения: на фоне лечения лишь у пациенток I группы отмечалось улучшение параметров кровотока, в отличие от пациенток II группы, при этом толщина и трехслойность эндометрия изменились в лучшую сторону у пациенток, как в I, так

и во II группах (М-ЭХО $7,98 \pm 1,22$ мм против $5,94 \pm 0,8$ мм в группе I, и $7,84 \pm 1,02$ мм против $6,15 \pm 0,58$ мм в группе II соответственно) ($p < 0,05$), (трехслойная структура эндометрия – 52,9% против 33,8% в группе I, и 41,3% против 36,5% соответственно), однако, во II группе изменения не имеют статистической значимости ($p > 0,05$). В исследовании Волковой Е. Ю. (2014) отмечаются схожие улучшения после проведения электроимпульсной терапии, а именно у 87,2% пациенток с гипоплазией эндометрия установлено увеличение толщины эндометрия с $6,1 \pm 1,3$ мм до $9,2 \pm 1,2$ мм ($p < 0,05$) [103]. В работе Dogra Y. и соавт. (2022) при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия) у пациенток с эндометриальной гипоплазией получены менее внушительные результаты, в частности толщина эндометрия после использования данного метода увеличилась на $0,83-1,07$ мм ($p < 0,001$).

По результатам доплерометрического исследования на фоне лечения у 87,4% пациенток из I группы отмечалось улучшение параметров субэндометриального кровотока на всех уровнях сосудистого бассейна, в отличие от пациенток II группы, в которой гемодинамически значимых изменений не выявлено. В работе Волковой Е. Ю. (2014) после выполнения электроимпульсной терапии удалось нормализовать маточную гемодинамику у 84,6% пациенток с гипоплазией эндометрия [10]. По результатам работы Мелкозеровой О. А. (2017) после использования комплексного метода лечения, сочетающего в себе хирургическую коррекцию органической внутриматочной патологии, элиминацию патогенной микрофлоры, гормональную терапию и внутриматочные орошения кавитированными растворами, у пациенток с маточным бесплодием отмечалась визуализация концевых ветвей артериального сосудистого дерева матки (базальные и спиральные артерии), установлено равномерное распределение кровотока, после лечения отмечалось статистически значимое снижение индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения в данных сосудах, а также снижение среднего показателя RI в спиральных артериях [24].

По результатам контрольной офисной гистероскопии после выполненного лечения у пациенток из I группы в 4,5 раза улучшились показатели адгезивно-

фиброзных изменений полости матки, а именно рецидив адгезивно-фиброзных поражений легкой степени определен у 4 (5,9%) пациенток, изменения средней степени тяжести – у 3 (4,4%), тяжелой степени – у 1 пациентки (1,5%). Во II группе при проведении повторной гистероскопии картина адгезивно-фиброзных поражений осталась без статистически значимых изменений, т. е. практически у всех пациенток выявлен рецидив. Всем пациенткам с маточным бесплодием, обусловленным эндометриальной гипоплазией, при выявлении гистероскопических признаков внутриматочных адгезий перед переносом эмбриона произведен адгезиолизис с использованием ножниц без применения устройств на основе энергии. Таким образом, после выполнения интерференцтерапии, практически отсутствуют рецидивы адгезивно-фиброзных поражений полости матки. В исследовательской работе Мехдиевой Ю. Д. (2017) после комплексного лечения пациенток с МБ, включающего антибактериальную терапию, бактериофаги, ЦГТ и применение низкочастотной импульсной электротерапии при помощи аппарата «Андро-гин», по данным гистероскопического исследования на 20% отмечались улучшения со стороны слизистой полости матки, а именно у $12,0 \pm 4,6\%$ обнаружена неравномерная окраска слизистой эндометрия, у $6,0 \pm 3,4\%$ – гиперемия слизистой, у $4,0 \pm 2,8\%$, полиповидные нарастания, у $2,0 \pm 2,0\%$ – очаговая гипертрофия [27].

При выполнении контрольного иммуногистохимического исследования обращают на себя внимание следующие изменения: после лечения повышение уровня ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в строме эндометрия обнаружено у пациенток из I группы ($179,9 \pm 18,15$ усл. ед. против $151,29 \pm 22,34$ усл. ед., соответственно; $p = 0,0001$), также зарегистрировано повышение ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в эпителии желез после лечения у пациенток из группы I ($222,91 \pm 36,1$ усл. ед. против $208,51 \pm 37,99$ усл. ед. соответственно, $p = 0,0001$), во II группе после лечения изменений экспрессии рецепторов к эстрогену в строме и железах эндометрия не выявлено. После лечения достоверно значимые улучшения экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез обнаружены у пациенток в I группе ($199,1 \pm 22,81$ усл. ед. против $241,26 \pm 23,46$ усл.

ед. соответственно; $p = 0,0037$), во II группе до и после лечения статистически значимых изменений не обнаружено. Аналогичные показатели получены в отношении экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия, у пациенток из I группы после проведенного лечения обнаружены статистически значимые улучшения ($177,57 \pm 6,5$ усл. ед. против $167,84 \pm 14,65$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе до и после лечения изменений экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия не обнаружено ($163,57 \pm 14,85$ усл. ед.; $p > 0,05$).

При сравнительном анализе экспрессии CD 34 до и после лечения также положительные изменения обнаружены после комплексного лечения у пациенток из группы I, в частности статистически достоверное увеличение экспрессии CD 34, что свидетельствует об улучшении параметров субэндометриального кровотока ($5,1 \pm 0,2$ усл. ед. против $3,5 \pm 0,2$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе изменений данного параметра до и после лечения выявлено не было.

В отношении маркеров воспаления (CD-56, CD-138, CD-20, CD-8 и CD-4) не выявлено достоверно значимых результатов у пациенток как в I, так и во II группе, не зависимо от вида выполненного лечения (комплексный метод или монотерапия (ЦГТ)).

Противоположная тенденция выявлена в отношении маркеров имплантационной состоятельности (НОХА 10, MUC 1, LIF), после лечения у пациенток в группе I установлено достоверное улучшение экспрессии НОХА 10 ($4,0 \pm 1,0$ усл. ед. против $3,1 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток после лечения экспрессия НОХА 10 осталась на прежнем уровне ($3,3 \pm 1,0$ усл. ед., $p = 1,00$), также выявлено статистически значимое повышение экспрессии MUC 1 после комплексного лечения у пациенток из группы I ($178,9 \pm 2,9$ усл. ед. против $148,1 \pm 3,3$ усл. ед. соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток после лечения экспрессия MUC 1 осталась без изменений, аналогичные тенденции выявлены в отношении экспрессии LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях, после проведенного лечения статистически достоверные улучшения отмечены у пациенток из группы I ($3,5 \pm 1,0$ усл. ед. против $2,6 \pm 1,0$ усл. ед.

соответственно; $p = 0,0001$), во II группе пациенток значимых различий до и после лечения не установлено.

В исследовательской работе Волковой Е. Ю. (2014) после проведения электроимпульсной терапии удалось добиться регресса остаточных проявлений хронического эндометрита, в 2 раза увеличить экспрессию LIF и количество пиноподий в эндометрии [10].

После комплексного лечения (группа I) и монотерапии гормональными препаратами (группа II) при проведении сравнительного анализа по ЧНБ у пациенток с маточной формой бесплодия выявлено: частота наступления беременности в 2,4 раза выше у пациенток из группы I в сравнении с группой II (29,4% против 12,7% соответственно), что является статистически значимым результатом ($p = 0,03721$). Тем не менее, данный показатель отстает от уровня ЧНБ у пациенток с другими факторами бесплодия.

Анализируя показатель живорождения после лечения у пациенток с маточным бесплодием, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией: в 4,3 раза частота живорождения выше у пациенток из группы I на фоне выполненного комплексного лечения по сравнению с пациентками из группы II, получающие ЦГТ (27,9% против 6,4% соответственно), что также является статистически значимым результатом ($p = 0,03117$).

При сравнении полученных данных о частоте ранних репродуктивных потерь (РРП) у пациенток с маточным бесплодием, во II группе в 10 раз чаще встречались РРП, в сравнении с I группой (50% против 5% соответственно) ($p = 0,005$).

По данным исследования Ершовой И. Ю. (2017) при выполнении скретчинга у пациенток с экстремально «тонким» эндометрием в программе ЭКО выявлено достоверно значимое увеличение ЧНБ с 9,8% до 27,5%, у пациенток в программе ЭКО-ОД выполнение скретчинга также сопровождалось повышением ЧНБ с 11,1% до 23,5% [16]. Согласно данным Волковой Е. Ю. (2014) ЧНБ у пациенток с гипоплазией эндометрия в программах ЭКО после выполнения электроимпульсной

терапии составила 32,1%, после метаболической терапии – 9,5%, однако показатель живорождения составил 25,6% и 9,1% соответственно [10].

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрирована роль комплексного лечения пациенток с эндометриальной гипоплазией, включающее циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами, скретчинг эндометрия, которое не только увеличивает частоту наступления клинической беременности и живорождения, но и снижает риск ранних репродуктивных потерь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам выполненного исследования выявлены клинико-анамнестические, сонографические, доплерометрические и иммуногистохимические предикторы репродуктивных неудач при маточном бесплодии, обусловленном гипоплазией эндометрия. Существенно расширены представления о патогенезе имплантационной несостоятельности эндометриального паттерна, в основе которого лежит дисфункция стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия с одновременной дефектной экспрессией *HOXA10*, *MUC1*, *LIF* в период «окна имплантации». Разработан и предложен для практического применения комплексный метод лечения маточного бесплодия, ассоциированного с эндометриальной дисфункцией, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и скретчинг эндометрия. Предложенный метод позволяет улучшить репродуктивные исходы пациенток изучаемой когорты, а именно повысить частоту наступления беременности, живорождения и снизить ранние репродуктивные потери.

На основании выполненного исследования можно сделать **следующие выводы**:

1. В структуре причин бесплодия маточного генеза у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ, преобладает (30,1%) гипоплазия эндометрия (N97.2), 28,1% составляют полипы (N84.0), 15,9% - гиперплазия эндометрия (N85.0), 12,7% - внутриматочные синехии (N85.6), 8,0% - субмукозная лейомиома матки (D25.0) и 5,2% - внутриматочная перегородка с деформацией ее полости (Q51.8).

2. Клинико-анамнестическими факторами риска неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, являются: внутриматочные хирургические вмешательства, включая гистерорезектоскопию (ОШ=33,8; 95% ДИ: 10,99-103,89), выскабливания слизистой полости матки и цервикального канала (ОШ=29,6; 95% ДИ: 6,7-130,4), указания в анамнезе на морфологически верифицированный хронический эндометрит (ОШ=4,3; 95% ДИ: 0,5-33,8) и хирургические методы прерывания

беременности (ОШ=2,3; 95% ДИ: 0,5-10,8), повторные выскабливания стенок матки для удаления остатков продуктов зачатия (ОШ=3,5; 95% ДИ: 0,4- 28,3).

3. Пациенток изучаемой когорты, в сравнении с фертильными женщинами, отличает достоверно ($p<0,001$) более низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в железах ($210,45\pm 16,4$ усл. ед. против $249,13\pm 1,7$ усл. ед.) и в строме эндометрия ($149,93\pm 13,67$ усл. ед. против $209,30\pm 1,68$ усл. ед.); снижение экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия ($165,7\pm 10,75$ усл. ед. против $179,8\pm 1,67$ усл. ед., $p<0,001$) и их гиперэкспрессия в железах ($239,74\pm 3,55$ усл. ед. против $210,00\pm 1,81$ усл. ед., $p<0,001$), а также снижение в строме эндометрия экспрессии маркера ангиогенеза CD34 ($3,6\pm 0,2$ усл. ед. против $6,0\pm 0,1$ усл. ед., $p<0,001$).

4. Морфофункциональными триггерами реализации неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, являются: более низкая ($p<0,001$), в сравнении с фертильными женщинами, экспрессия в период «окна имплантации» гена NOXA10 ($3,2\pm 1,0$ усл. ед. против $4,9\pm 1,0$ усл. ед.), трансмембранного эпителиального муцина ($150,0\pm 3,2$ усл. ед. против $238\pm 2,7$ усл. ед.) и лейкемия-ингибирующего фактора ($2,7\pm 1,0$ усл. ед. против $4,1\pm 1,9$ усл. ед.). Вышеуказанные изменения свидетельствуют об асинхронности трансформации стромы и желез эндометрия.

5. Наиболее информативными сонографическими и доплерометрическими особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток изучаемой когорты в сравнении с фертильными женщинами ($p\leq 0,001$) следует считать: снижение его толщины (М-эхо- $6,04\pm 0,69$ против $9,56\pm 0,81$), отсутствие трехслойной эхоструктуры (35,1% против 100%), а также снижение маточного (средний пульсационный индекс в маточных артериях - соответственно $3,15\pm 0,34$ против $2,46\pm 0,13$) и субэндометриального кровотока (средний пульсационный индекс в спиральных артериях - $0,69\pm 0,18$ против $0,49\pm 0,01$).

6. Интерферентерапия и эндометриальный скретчинг способствуют значимому ($p<0,05$) повышению толщины М-эха ($7,98\pm 1,22$ мм против $5,94\pm 0,8$ мм), восстановлению трехслойности эндометрия (52,9 % против 33,8%);

увеличению маточного (индекс резистентности в маточных артериях - $0,96 \pm 0,14$ против $1,08 \pm 0,21$) и субэндометриального кровотока (пульсационный индекс в спиральных артериях - $0,54 \pm 0,16$ против $0,66 \pm 0,16$); повышению экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах ($222,91 \pm 36,1$ усл. ед. против $208,51 \pm 37,9$ усл. ед.) и в строме эндометрия ($179,9 \pm 18,15$ усл. ед. против $151,29 \pm 22,34$ усл. ед.), повышению экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия ($177,57 \pm 6,5$ усл. ед. против $167,84 \pm 14,65$ усл. ед.) и их снижению в железах эндометрия ($199,1 \pm 22,81$ усл. ед. против $221,26 \pm 23,46$ усл. ед.), а также повышению экспрессии CD34 ($5,1 \pm 0,2$ усл. ед. против $3,5 \pm 0,2$ усл. ед.), гена HOXA 10 ($4,0 \pm 1,0$ усл. ед. против $2,1 \pm 1,0$ усл. ед.), трансмембранного эпителиального муцина ($178,9 \pm 2,9$ усл. ед. против $148,1 \pm 3,3$ усл. ед.) и лейкемия-ингибирующего фактора ($3,5 \pm 1,0$ усл. ед. против $2,6 \pm 1,0$ усл. ед.).

7. Комплекс лечения, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг, более эффективен в сравнении с циклической гормонотерапией в преодолении неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты ($p < 0,05$). Об этом свидетельствует значимо более высокая частота наступления клинической беременности ($29,4\%$ против $12,6\%$, $p = 0,037$), и живорождения ($27,9\%$ против $6,3\%$, $p = 0,031$), а также снижение суммарной частоты ранних репродуктивных потерь ($5,0\%$ против 50% , $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

1. Среди пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, необходимо целенаправленно выделять группу риска неудач имплантации.

2. Комплексная оценка морфофункциональных изменений эндометрия должна включать не только стандартное сонографическое исследование, но и доплерометрию с целью оценки состояния маточного и субэндометриального кровотока.

3. Для прогноза эффективности имплантации всем пациенткам с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, в период

«имплантационного окна» целесообразно проводить пайпель-биопсию эндометрия с целью оценки экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, CD34, гена HOXA 10, трансмембранного эпителиального муцина (MUC 1), лейкоцит-ингибирующего фактора.

4. Улучшение репродуктивных исходов и преодоление неудач имплантации у пациенток с бесплодием маточного генеза, обусловленным гипоплазией эндометрия, может быть достигнуто комплексным лечением, включающим циклическую гормонотерапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг.

Перспективы дальнейшей разработки темы определены необходимостью расширения представлений о патогенезе имплантационных нарушений у пациенток с различными причинами маточного бесплодия. Представляют особый интерес дальнейшие исследования маркеров имплантационной несостоятельности эндометрия с целью определения пороговых значений и их влияние на частоту наступления беременности и эффективность методов ВРТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АМГ – антимюллеров гормон
- АИТ - аутоиммунный тиреоидит
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВМИ – внутриматочная инсеминация
- ВМС - внутриматочная система
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ДИ – доверительный интервал
- ИГХ – иммуногистохимия
- ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
- ИМТ – индекс массы тела
- КЛ – комплексное лечение
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- МБ – маточное бесплодие
- ММР – металлопротеиназа
- МФБ – маточный фактор бесплодия
- МЦ – менструальный цикл
- НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
- НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы
- ОШ – отношение шансов
- ПНИ – повторные неудачи имплантации
- ПТТ – преимплантационное генетическое тестирование
- ПЭ – перенос эмбрионов
- РАРЧ – Российская ассоциация репродукции человека
- РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- РРП – ранние репродуктивные потери

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТвУЗИ – трансвагинальное УЗИ органов малого таза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФТ – физиотерапия

ХЭ – хронический эндометрит

ЦГТ – циклическая гормональная терапия

ЧНБ – частота наступления беременности

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭП – эндометриопатия

ASRM – Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine)

CD 138 – кластер дифференцировки 138, синдекан 1 (маркер плазмоцитов)

CD 56 – кластер дифференцировки 56 (маркер естественных киллеров)

CD 34 – кластер дифференцировки 34 (маркер ангиогенеза)

CD 20 – кластер дифференцировки 20

CD 8– кластер дифференцировки 8

CD 4 – кластер дифференцировки 4

ER – рецепторы эстрогенов

НОХА-10 – гомеобокс A10 (homeobox A10)

LIF – лейкемия-ингибирующий фактор

MUC-1 – муцин-1

НК-клетки – естественные/натуральные киллеры

PR – рецепторы прогестерона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников / А. А. Соломатина, А. Г. Коноплянников, И. З. Хамзин [и др.] // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – №8. – С. 66–70.
2. Багдасарян, Л. А. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы) / Багдасарян Л. А., Корнеева И. Е. // Гинекология. — 2018. — № 20. (1). — С. 113–116. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.113-116
3. Бесплодный брак. Версии и контраверсии. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: 2018. – С. 220–23.
4. Биржанова, Г.Т. Оптимизация лечения пациенток с тонким эндометрием / Биржанова Г.Т., Бикташева Х.М.// Евразийское научное объединение. — 2019. — №2-2 (48). —С. 93–101.
5. Богданова, А. М. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипо-пластического варианта хронического эндометрита / А. М. Богданова, Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 90–96.
6. Боровкова, Л. В. Влияние электромагнитной терапии на показатели ультразвукового и доплерометрического исследования пациенток с хроническим эндометритом / Л. В. Боровкова, В. П. Замыслова // Актуальные вопросы современной медицины : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции, Екатеринбург, 11 марта 2017 года. – Екатеринбург: Инновационный центр развития образования и науки, 2017. – С. 7–13.
7. Боровкова, Л. В. Влияние электромагнитной терапии на течение и исходы беременности у женщин с хроническим эндометритом / Л. В. Боровкова, В. П. Замыслова // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – №2–4. – С. 13–21.

8. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии / О. С. Зиновьева, Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина и др. // Медицинский Альманах. — 2018. — № 6 (57). — С. 04–97
9. Возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в комплексном лечении больных с внутриматочными синехиями / С. А. Мартынов, Л. В. Адамян, А. С. Аракелян [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 250–254. – DOI 10.26442/20795696.2021.3.200878.
10. Волкова, Е. Ю. / Предгравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Автореф. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук:14.01.01 / Волкова Екатерина Юрьевна. — 2014. — 145 с.
11. Габитова, Э. В. Импульсная электротерапия / Э. В. Габитова, Э. В. Басирова // Научные проекты и технологии в машино- и приборостроении, медицине: Сборник материалов Всероссийской молодежной научной конференции, Саратов, 03–05 декабря 2018 года. – Саратов: Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., 2018. – С. 61–66.
12. Глухов, Е. Ю. Применение и клинические эффекты низкочастотной ультразвуковой кавитации в акушерстве и гинекологии / Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 109–116.
13. Государственный регистр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
14. Дифференцированный подход к ведению пациенток с синдромом "тонкого" эндометрия / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, Л. А. Даутова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 52–56.
15. Ермоленко, К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / Ермоленко К. С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. // Klinicheskaya Meditsina. — Т. 94. — 2016. — С. 10–15.
16. Ершова, И. Ю. / Оптимизация программ экстракорпорального оплодотворения и экстракорпорального оплодотворения с использованием

ооцитов донора у пациенток с «тонким» эндометрием // Автореф. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: 14.01.01 / Ершова Ирина Юрьевна. — 2017. — 132 с.

17. Здоровоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 2019. — 170 с.

18. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». — М., 2021. — С. 81.

19. Князева, Е. А. / Реализация вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с бесплодием с учетом молекулярно-генетических особенностей эндометрия. / Автореф. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук:14.01.01 / Князева Екатерина Андреевна. — 2021. — 149 с.

20. Краснопольская, К. В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / Краснопольская К. В., Назаренко Т. А., Ершова И. Ю. // Проблемы репродукции. — 2016. — №5.

21. Лядов, К. В. Обоснование применения селективной импульсной электротерапии в реабилитационных программах после хирургических вмешательств на органах малого таза / К. В. Лядов, А. И. Муравлев, С. А. Ковалев // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 178–183.

22. Макаренко, Т.А. / Внутриматочные синехии: особенности хирургического лечения и профилактика рецидивов / Макаренко Т.А., Никифорова Д. Е., Ульянова И.О. // Медицинский совет. — 2018. — №7. — с 146– 151.

23. Мартынов, С.А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / Мартынов Сергей Александрович. —М., 2005.—24 с.

24. Мелкозерова, О. А. / Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и методы их коррекции: Автореф. на соиск. науч. степ. док. наук: 14.01.01 / Мелкозерова Оксана Александровна. — 2017. — 424 с.

25. Мелкозерова, О.А. Программа диагностики нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н. // Уральский мед. журнал. — 2017. — № 9. — С. 119–27.

26. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции / Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, О. С. Зиновьева [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 6(51). – С. 80–83.
27. Мехдиева, Ю. Д. / Оптимизация ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза / Автореф. на соиск. уч. степени канд. мед наук: 14.01.01 / Мехдиева Юлия Джамаладдиновна. — 2017. — 143 с.
28. Новые аспекты диагностики рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 6. – С. 73–82.
29. Носенко, М. А. Гематологические показатели крови при импульсной электротерапии хронического эндометрита / М. А. Носенко, А. Ю. Посашкова // Молодой ученый. – 2016. – № 13–4(117). – С. 46–48.
30. Павлова, М. В. Проблема тонкого эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения / М. В. Павлова, Н. И. Тапильская // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. — № 4 (46).
31. Плясунова, М.П. Восстановление морфофункционального состояния эндометрия после повторных неразвивающихся беременностей: автореф. дис. к-та мед. наук: 14.00.01 / Плясунова Марина Петровна. – М., 2018. – 5–10 с.
32. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии / Г.Н.Пономаренко, Е.С. Силантьева, Е.Ф.Кондрина –СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 118 с.
33. Прегравидарная подготовка : клинический протокол. [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.
34. Предгравидарная подготовка эндометрия с использованием преформированных физических факторов // Гинекология: Руководство для врачей / под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Киры. — М.: Литтерра, 2008. С. 810–825
35. "Проблемный" эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается / М. Р. Оразов, К. В. Краснопольская, Е. С. Силантьева [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 8–9. – С. 13–19.

36. Радзинский, В. Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 1. – С. 72–76.

37. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / Радзинский В.Е. — М.: Редакция журнала Status Praesens. — 2015. — 48 с.

38. Регистр ВРТ РАРЧ [Электронный ресурс]. — https://www.rahr.ru/reg-istr_otchet.php.

39. Серебренникова, К. Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян, А. И. Алехин // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 53–59.

40. Силантьева, Е. С. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите / Е. С. Силантьева, Е. Ю. Волкова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 32. – С. 36-39.

41. Способ повышения рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной эндометриальной дисфункцией, при подготовке к проведению процедуры экстракорпорального оплодотворения (эко) по криопротоколу : патент № 2746643 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/425, А61N 1/18.: № 2021101216 : заявл. 21.01.2021 : опубл. 19.04.2021 / М. Р. Оразов, К. В. Краснопольская, Е. С. Силантьева [и др.].

42. Стругацкий В.М. Медицинская реабилитация в гинекологии и акушерстве // Медицинская реабилитация: руководство / под ред. В.М. Боголюбова. Т. 3. Пермь: Звезда, 1998. С. 462–501.

43. Тайны репродуктивных неудач: "тонкий" эндометрий / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Репродуктивная медицина. – 2018. – №2(35). – С. 7–17.

44. Толибова, Г. Х. / Морфологическая оценка гипопластичного (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных

репродуктивных технологий / Толибова / Г. Х., Траль Т. Г., Коган И. Ю. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 5. – С. 39–48.

45. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему / Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. // Фарматека. – 2018. – № 6 (359).

46. Трунченко, Н. В. / Индукция регенерации тонкого эндометрия при хроническом эндометрите применением пелоидов озера Карачи / Авторефю на соиск. науч. степени канд. мед. наук: 14.01.01 / Трунченко Наталья Викторовна. — 2019. — 166 с.

47. Фотодинамическая репаративная регенерация эндометрия при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / С. Н. Кацалап, К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян, А. И. Алехин // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 154–161.

48. Фотодинамическая терапия у пациенток с бесплодием при хроническом эндометрите / К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян, С. Н. Кацалап, А. И. Алехин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – № 3. – С. 56–61.

49. Хабаров, С. В. Опыт применения ультразвуковой кавитации у пациенток с хроническим эндометритом перед проведением программы ЭКО / С. В. Хабаров, О. С. Горская, Г. П. Русанова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 197–204.

50. Храмова, А.Ю. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / Храмова А.Ю., Башмакова Н.В. // Проблемы репродукции. — 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 69–76.

51. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции / Маринкин, И. О.; Трунченко, Н. В.; Серяпина, Ю. В. и др. // Problemy Reproduktsii. — 2017. — Vol. 23. — Issue 1. — P. 29–36.

52. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: эффективность комплексной терапии // Клиническая гинекология: избранные лекции / под ред. В.Н. Прилепской / Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В., Сухих Г.Т. // М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 58–65.

53. Экспрессия индуктора (Noxa) и ингибитора (Bcl-2) апоптоза в эндометрии при гипоплазии и бесплодии / А. А. Гришкина, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 141.

54. Adamczyk, M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility / Adamczyk M., Wender-Ozegowska E., Kedzia M. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — N 23(7). — P. 3804

55. Angiogenic Microspheres for the Treatment of a Thin Endometrium / Lei L., Lv Q., Jin Y. et al. // ACS Biomater. Sci. Eng. — 2021.

56. Autologous platelet rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Chang Y., Li J., Chen Y. et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2015. — T. 15. — № 8 (1). — P. 1286–1290.

57. Buyalos, R.P. Jr. The mystery of optimal endometrial thickness...never too thick, but when is thin...too thin? / Buyalos R.P. Jr., Hubert G.D., Shamonki M.I. // Fertil. Steril. — 2022. — N 117(4). — P. 801–802. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.004

58. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial / Eftekhar M., Neghab N., Naghshineh E., et al. // Taiwan J. Obstet. Gynecol. — 2018. — N 57. — P. 810–813.

59. Casper, R. It's time to pay attention to the endometrium / Casper R. // Fertil. Steril. — 2011. — N 96. — P. 519–521.

60. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study / Chen S., Wu F., Luo C. et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2010. — № 24. — P. 30.

61. Comparison of pregnancy outcome in intrauterine insemination-candidate women with and without endometrial scratch injury: An RCT / Yavangi M., Varmaghani N., Pirdehghan A. et al. // *Int. J. Reprod. Biomed.* — 2021. — N 19(5). — P. 457–464.
62. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis / Craciunas L., Gallos I., Chu J. et al. // *Hum. Reprod. Update.* — 2019. — N 1;25(2). — P. 202–223.
63. Cytokines and endometrial receptivity after intracytoplasmic sperm injection – A cohort study at Islamabad / Rehman R., Ashraf M., Jasmine A. et al. // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2018.
64. DNA methylome profiling of granulosa cells reveals altered methylation in genes regulating vital ovarian functions in polycystic ovary syndrome / Sagvekar P., Kumar P., Mangoli V. et al. // *Clin. Epigenet.* — 2019. — Vol. 11. — Iss. 61.
65. Dogra, Y. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles / Dogra Y., Singh N., Vanamail P. // *JBRA Assist. Reprod.* — 2022. — N 26(1). — P. 13–21. doi: 10.5935/1518-0557.20210037
66. 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 / Gaidarova A.Kh., Kul'chitskaia D.B., Sycheva A.Iu., et al. // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult.* — 2014. — N 4. — P. 33–37.
67. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium / Cui N., Li A-M., Luo Z-Y., et al. // *Journal of Endocrinological Investigation.* — 2019. — Vol. 42(1). — P. 27–35.
68. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis / Du J., Lu H., Yu X. et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2020. — Vol. 99 (3).
69. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis / Xie Y., Zhang T., Tian Z. et al. // *Am J Reprod Immunol.* — 2017. — Vol. 78(2).

70. Eftekhar, M. J. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial / Eftekhar M. // *J. Obstet. Gynecol.* — 2019.
71. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review / Ranisavljevic N., Raad J., Anahory T. et al. // *J. Assist. Reprod Genet.* — 2019. — N 36(11). — P. 2217–2231.
72. Endometrial injury for RIF patients undergoing IVF/ICSI: a prospective nonrandomized controlled trial / Siristatidis C. et. al. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2017. — N 33(4). — P. 297–300.
73. Endometrial injury in women undergoing in vitro fertilisation (IVF) / Lensen S.F., Armstrong S., Gibreel A. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2021. — N 6(6):CD009517.
74. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers / Gingold J.A., Lee J.A., Rodriguez-Purata J. et al. // *Fertil. Steril.* — 2015. — N 104. — P. 620–628.
75. Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions / Ruiz-Alonso M., Valbuena D., Gomez C. et al. // *Hum. Reprod. Open.* — 2021: hoab011.
76. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle-outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH) / van Hoogenhuijze N.E., Mol F., Laven J.S.E. et al. // *Hum. Reprod.* — 2021. — N 36(1). — P. 87–98.
77. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial / Gibreel A, et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2013. — N 39(3). — P. 680–684.
78. Endometrial thickness as a predictor of the reproductive outcomes in fresh and frozen embryo transfer cycles: A retrospective cohort study of 1512 IVF cycles with morphologically good-quality blastocyst / Zhang T., Li Z., Ren X. et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — N 97(4):e9689.
79. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff / Shakerian B., Turkgeldi E., Yildiz S. et al. // *Fertil. Steril.* — 2021. — N 116. — P. 130–137.

80. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium. A proof of concept study / Papanikolaou E.G., Kyrou D., Zervakakou G. et al. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. — 2013. — N 30:10. — P. 1341–1345.
81. Implantation window and angiogenesis / Karizbodagh M.P., Rashidi B., Sahebkar A. et al. // *J. Cell. Biochem*. — 2017. — Vol. 118(12). — P. 4141–4151.
82. Improving reproductive outcomes of intrauterine insemination: Does endometrial scratch injury help? A randomised controlled trial / Ghuman N.K., Raikar S., Singh P. et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. — 2020. — N 253. — P. 225–231.
83. Infertility [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
84. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer / Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A. et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. — 2018. — N 97(7). — P. 808–815.
85. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? / Alfer J., Happel L., Dittrich R. et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. — 2017. — N 77(7). — P. 756–764.
86. Integrin-linked kinase improves uterine receptivity formation by activating Wnt/ β -catenin signaling and up-regulating MMP-3/9 expression / Chen Q., Ni Y., Han M. et al. // *Am. J. Transl. Res*. — 2020. — N 12. — P. 3011–3022.
87. Intracavitary physiotherapy is not inferior to endometrial scratching in patients with recurrent implantation failure Zhang, Q., Zhang, B., Yan, J.,. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. — 2014. — N 291(1). — P. 173–177.
88. Lessey, B.A. Young SL. What exactly is endometrial receptivity? / Lessey B.A., Young S.L. // *Fertil. Steril*. — 2019. — N 111. — P. 611–617.
89. Liu, K.E. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society / Liu K.E., Hartman M., Hartman A. // *Reprod. Biomed. Online*. — 2019. — N 39(1). — P. 49–62.

90. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization / Barash A, et al. // *Fertil. Steril.* — 2003. — N 79(6). — P. 1317–1322.
91. Mahajan, N, The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? / Mahajan N., Sharma S. // *J. Hum. Reprod. Sci.* — 2016. — Vol. 9(1). — P. 3-8.
92. Molecular Signaling Regulating Endometrium-Blastocyst Crosstalk / Massimiani M., Lacconi V., La Civita F., Ticconi C. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — N. 21(1). — P. 23.
93. Nalini, Mahajan The Endometrium in Assisted Reproductive Technology: How Thin Is Thin? / Nalini Mahajan, Sharma S. // *J Hum Reprod Sci.* — 2016. — Vol. 9(1). — P. 3-8.
94. Paulson, R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition / Paulson R.J. // *Fertil. Steril.* — 2019. — N 111. — P. 609–610.
95. Rarani, F.Z. Endometrial pinopode biomarkers: Molecules and microRNAs / Rarani F.Z., Borhani F., Rashidi B. // *J. Cell. Physiol.* — 2018. —N 233(12). — P. 9145–9158.
96. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy / Tersoglio A.E., Tersoglio S., Salatino D.R. [et al.] // *JBRA Assist Reprod.* — 2020. — Vol. 1. — Iss. 24(2). — P. 118-127.
97. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review / Bai X., Zheng L., Li D., Xu Y. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2021. — N.19(1). — P. 122.
98. Rocha, M.N.C. The role played by granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on women submitted to in vitro fertilization associated with thin endometrium: systematic review / M.N.C. Rocha, R.S. Florêncio, R.R.F. Alves // *JBRA Assist Reprod.* — 2020. — Vol. 14. — Iss. 24(3). — P. 278-282.

99. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning / Azumaguchi A., Henmi H., Ohnishi H. et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2017. — N 43 (3). — P. 523–529.

100. Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female Infertility / Rice A.D., Patterson K., Wakefield L.B. et al. // *Altern Ther. Health Med.* — 2015. — P. 5233.

101. The Correlation Between Endometrial Thickness and Pregnancy Outcomes in Fresh ART Cycles With Different Age Groups: A Retrospective Study / Eftekhar M., Mehrjardi S.Z., Molaei B. et al. // *Middle East Fertil. Soc. J.* — 2019. — N 24. — P. 16–20.

102. The Effect of Endometrial Thickness and Pattern on the Success of Frozen Embryo Transfer Cycles and Gestational Age Accuracy / Shalom-Paz E., Atia N., Atzmon Y. et al. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2021. — N 37. — P. 428–432.

103. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy / Shaodi Z., Qiuyuan L., Yisha Y., Cuilian Z. // *PLoS One.* — 2020. — N 15(9):e0239120.

104. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis / Liao Z, Liu C, Cai L. et al. // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2022. — N 12. — P. 814648.

105. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: A protocol for systematic review / Du J., Lu H., Yu X. et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2020. — N. 99 (12):e19111.

106. The effects and mechanisms of GM-CSF on endometrial regeneration / Liu J., Ying Y., Wang S. et al. // *Cytokine.* — 2020. — N 125. — P. 154850.

107. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation / Bosch E., Broer S., Griesinger G. et al. // *ESHRE Guideline: Ovarian Stimulation for IVF/ICSI // Human Reproduction Open.* — 2020. — Vol. 2020. — Iss. 2.

108. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers / Liu K.E., Hartman M., Hartman A. et al. // *Hum. Reprod.* — 2018. — N 33(10). — P. 1883-1888.

109. The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst / Bu Z., Yang X., Song L. et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2019. — N. 17(1). — P. 99.

110. Transcriptional and Epigenetic Changes Influencing Skeletal Muscle Metabolism in Women With Polycystic Ovary Syndrome / Nilsson E., Benrick A., Kokosar M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2018. — N 103. — P. 4465–4477.

111. Urman, B. Platelet-rich plasma another add-on treatment getting out of hand? How can clinicians preserve the best interest of their patients? / Urman B., Boza A., Balaban B. // *Hum. Reprod.* — 2019. — N 34. —P. 2099–2103.

112. Validation of Molecular Typing for Endometrial Screening Test That Predicts Benign and Malignant Lesions / Tuo X., Zhao L., Wang Q. et al. // *Front. Oncol.* — 2019. — N 9. — P. 561.

113. Vander Borgh, M. Fertility and infertility: Definition and epidemiology / Vander Borgh M., Wyns C. // *Clin. Biochem.* — 2018. — N 62. — P. 2–10.

114. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis / Nik Hazlina N.H., Norhayati M.N., Shaiful Bahari I. et al. // *BMJ Open.* — 2022. — N 12(3):e057132.

115. Zeyneloglu, H.B. Remedies for recurrent implantation failure / Zeyneloglu H.B., Onalan G. // *Semin. Reprod. Med.* — 2014. — N 32(4). — P. 297–305.

ПРИЛОЖЕНИЯ
ПРИЛОЖЕНИЕ А
(СПРАВОЧНОЕ).

ПЕРЕЧЕНЬ ОБЯЗАТЕЛЬНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ И СРОКИ ГОДНОСТИ
РЕЗУЛЬТАТОВ
ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Таблица А.1 - Перечень обязательных обследований и сроки годности результатов обследования для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (Порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений к их применению, утвержденный приказом Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 803н)

<i>Наименование обследований</i>	<i>Срок годности</i>
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	в течение 2 недель перед использованием ВРТ
Флюорография легких	1 год
Электрокардиограмма	1 год
Ультразвуковое исследование молочных желез (пациенткам до 40 лет)	1 год
Маммография (пациенткам 40 лет и старше)	1 год
Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови	3 месяца
Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	3 месяца
Определение суммарных антител классов М и G (antI –HCV IgG и antI –HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	3 месяца
Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови	3 месяца
Общий (клинический) анализ крови	1 месяц
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 месяц
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1 месяц
Общий (клинический) анализ мочи	1 месяц

Определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу краснухи (Rubella) в крови	При наличии иммуноглобулинов класса М – 1 месяц; при наличии иммуноглобулинов класса G – не ограничен
Определение основных групп по системе АВ0 и антигена D системы Резус (резус-фактор)	Не ограничен
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1 месяц

Продолжение таблицы А.1

<i>Наименование обследований</i>	<i>Срок годности</i>
Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i>)	3 месяца
Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала)	1 год
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2–5 день менструального цикла	6 месяцев
Исследование уровня анимюллерова гормона (АМГ) в крови	6 месяцев
Консультация врача-терапевта	1 год
Консультация врача-генетика (по показаниям)	1 год

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б
(СПРАВОЧНОЕ).**

**МИНИМАЛЬНЫЕ РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЭЯКУЛЯТА
(5-Й ПРОЦЕНТИЛЬ И 95%-Й ДОВЕРИТЕЛЬНЫЙ ИНТЕРВАЛ), ВОЗ (2010
Г.)**

Таблица Б.1 - Минимальные референсные значения показателей эякулята (5-й процентиль и 95%-й доверительный интервал), ВОЗ (2010 г.)

<i>Показатель</i>	<i>Минимальное референсное значение</i>
Объем эякулята (мл)	1,5 (1,4–1,7)
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (10^6 на эякулят)	39 (33–46)
Концентрация сперматозоидов (10^6 на мл)	15 (12–16)
Общая подвижность (PR+NP, %)	40 (38–42)
Прогрессивно подвижные (PR, %)	32 (31–34)
Жизнеспособность (живые сперматозоиды, %)	58 (55–63)
Морфология сперматозоидов (нормальные формы, %)	4 (3,0–4,0)
Остальные показатели эякулята	
pH	$\geq 7,2$
Пероксидаза-положительные лейкоциты (10^6 на мл)	$< 1,0$
MAR-тест (подвижные сперматозоиды со связанными шариками, %)	< 50
Тест с иммунными шариками (подвижные сперматозоиды со связанными шариками, %)	< 50
Содержание цинка в семенной плазме (мкмоль/эякулят)	$\geq 2,4$
Содержание фруктозы в семенной плазме (мкмоль/эякулят)	≥ 13
Содержание нейтральной глюкозидазы в семенной плазме (мЕд/эякулят)	≥ 20

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(СПРАВОЧНОЕ).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭМБРИОНОВ НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ

Классификация эмбрионов на стадии бластоцисты (Gardner D. et al., 1999).

Степень зрелости бластоцисты:

1-я степень – ранняя бластоциста, полость бластоцисты меньше половины объема эмбриона.

2-я степень – полость бластоцисты больше половины объема эмбриона

3-я степень – полная бластоциста. Полость полностью занимает объем эмбриона.

4-я степень – расширенная бластоциста. Полость бластоцисты становится больше и начинает истончаться ZP.

5-я степень – трофэктодерма начинает проникать через ZP.

6-я степень – бластоциста, покинувшая ZP.

Внутриклеточная масса:

А – плотно упакованная с большим количеством клеток;

В – более свободная группировка среднего количества клеток;

С – незначительное количество клеток.

Трофэктодермальный слой:

А – много клеток, формирующих трофэктодерму;

В – немного клеток;

С – незначительное количество больших клеток

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г
(ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ).**

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО СКРЕТЧИНГА

Методика выполнения эндометриального скретчинга

Через операционный канал гистероскопа в полость матки вводился эластичный зажим, на месте предполагаемой имплантации в полости матки – на протяжении всей передней и задней стенки матки от внутреннего зева к дну матки, погружая концевые бранши эластичного зажима до 2–3 мм в глубину эндометрия, производили «V-образное» рассечение функционального слоя эндометрия без повреждения базального слоя, интервал между «V-образными» насечками составлял 0,8–1 см.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Д
(ОБЯЗАТЕЛЬНОЕ).**

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ИНТЕРФЕРЕНЦТЕРАПИИ

Методика выполнения интерференцтерапии

Методика воздействия включала использование аппарата «BTL-4000-Premium-G» и двух цепей пластинчатых электродов размерами 70×50 мм с губчатым покрытием, смоченным водой. В положении пациентки лежа на спине, паравертебрально, на уровне позвонков S1-S2 располагали первую пару электродов – один электрод справа, второй – слева. Вторую пару электродов располагали на передней брюшной стенке справа и слева от средней линии живота, при этом верхний край второй пары электродов соответствовал уровню пупка. То есть, электроды находились таким образом, чтобы силовые линии, проводимые каждой парой электродов, перекрещивались в области расположения матки. При этом осуществлялось воздействие интерференционными токами, которое представляет собой низкочастотные импульсы, образующиеся за счет наложения («интерференции») двух токов частотой 4000 Гц и 4100 Гц, подводимых к пациентке за счет двух пар независимых электродов от двух различных генераторов. Частота интерференционных токов автоматически ритмично менялась в динамике процедуры. Силу тока увеличивали до появления ощущения выраженной, но безболезненной вибрации в межэлектродном пространстве. Воздействие интерференционными токами проводили ежедневно начиная с 6 дня менструального цикла, 3 раза в день, с интервалом 2 часа. Продолжительность одного воздействия составляло 20 мин, курс лечения составлял 30 процедур.