

*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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

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

**Научный руководитель:**

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

**Оразов  
Мекан Рахимбердыевич**

**Научный консультант:**

заместитель главного врача  
Клинического госпиталя «Лапино»,  
доктор медицинских наук

**Силантьева  
Елена Суликовна**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный  
медицинский университет»  
доктор медицинских наук, профессор

**Кулешов  
Виталий Михайлович**

заместитель директора по  
научно-исследовательской работе  
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ,  
доктор медицинских наук

**Мелкозёрова  
Оксана Александровна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3).

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

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

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** По данным Росстата (2021), за последние годы заболеваемость женским бесплодием в России выросла вдвое и составила 196,0 на 100 тыс. женщин фертильного возраста. Кроме медицинского, проблема бесплодия имеет социально-экономическое значение: долю бесплодных браков в 15–20% от общего числа супружеских пар ВОЗ считает критическим уровнем для воспроизводства населения, а в России этот показатель колеблется от 10–15% до 17–24% (Ермоленко К.С. и соавт., 2016). В этой связи сохранение репродуктивного здоровья – одна из актуальных задач отечественного здравоохранения и одно из приоритетных направлений государственных программ Российской Федерации.

В структуре бесплодия около 50% занимает инфертильность маточного генеза (Noventa M. et al., 2016). Одну из самых обсуждаемых ее форм — гипоплазию эндометрия — идентифицируют при толщине эндометрия М-эхо 7 мм и менее по данным УЗИ (Du J. et al., 2020). Точных сведений о распространённости этого состояния нет, поскольку понятие «гипоплазия эндометрия» не стандартизовано. Лечение маточного бесплодия также проблематично: описано множество способов лечения, но большинство из них дискутабельны и требуют дальнейшей оценки эффективности и безопасности.

К настоящему времени сохраняется ряд нерешённых проблем: термин «гипоплазия эндометрия» четко не определен. Не во всех работах подтверждается четкая корреляция между гипоплазией эндометрия и неудачами имплантации, что, возможно, связано с расхождениями когорт наблюдаемых пациенток. Этиология и патогенез инфертильности маточного генеза, обусловленного гипоплазией эндометрия, до конца не обобщены и не систематизированы.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время для выявления гипоплазии эндометрия широко используют трансвагинальное УЗИ, гистероскопию и биопсию эндометрия. Оценка иммуногистохимических (ИГХ) маркеров рецептивности эндометрия (интегрины, LIF, *НОХА-гены*, гликоделин, гепаринсвязывающий фактор, VEGF, фактор, подобный эпидермальному фактору роста, колониестимулирующий фактор, ИЛ-15, LIF, TGF-1 и др.) в период «имплантационного окна» не нашла широкого применения в рутинной практике (Мелкозерова О.А., 2017; Оразов М.Р. и соавт., 2018; Craciunas L. et al., 2019). Единственный достоверный и хорошо изученный предиктор успеха имплантации — толщина эндометрия (М-эхо). Однако без морфологического подтверждения УЗИ пока не может быть самостоятельным инструментом диагностики. Единственным методом, верифицирующим имплантационную состоятельность эндометрия, остается морфологическое исследование, дополненное ИГХ-исследованием, выполненное в период «окна имплантации» (Paulson R.J. et al., 2019; Ruiz-Alonso M. et al., 2021). В этой связи внимание исследователей направлено на повышение прогностической ценности УЗИ и ИГХ-исследований.

Предложены различные варианты коррекции эндометриопатии на этапе подготовки к беременности: циклическая гормонотерапия (ЦГТ), микрохирургические методы (скретчинг), использование плацентарных препаратов, стволовых клеток, колониестимулирующего фактора и др. Однако полученные доказательства восстановления функции эндометрия и преодоления

бесплодия у пациенток достаточно скромны, в связи с чем нет веских оснований отдавать предпочтение какому-то одному терапевтическому подходу перед любым другим при лечении женщин этой когорты (Ranisavljevic N. et al., 2019).

По данным небольших российских исследований (уровень доказательности D), результативность комбинированной гормональной терапии составляет 49,3–52,2% (Клинический протокол «Преграavidарная подготовка», 2020). Есть положительный опыт использования аутоплазмы у пациенток с гипоплазией эндометрия: отмечено увеличение толщины эндометрия, значимое повышение частоты имплантации (с 7,94 до 11,67%) и частоты наступления клинической беременности (с 20 до 44,12%) на фоне лечения (Eftekhar M. et al., 2018; Urman B. et al., 2019; Du J. et al., 2020). На фоне использования гормона роста также отмечено увеличение частоты имплантации (с 10,5 до 24,4%) и наступления клинической беременности (с 18,9 до 42,5%) (Cui N., 2019). Не во всех работах подтверждена эффективность скретчинга (Gibreel A. et al., 2013; Siristatidis C. et al., 2017; Ghuman N.K. et al., 2020; Yavangi M. et al., 2021; van Hoogenhuijze N.E. et al., 2021) и использования колониестимулирующего фактора (Mahajan N. et al., 2016; Xie Y. et al., 2017; Rocha M.N.C. et al., 2020). Очевидно, что большинство из перечисленных методик требуют дальнейшего изучения и подтверждения их эффективности и безопасности.

В литературе описана эффективность физиотерапии (ФТ) в составе комплексного лечения гипоплазии эндометрия, включая улучшение репродуктивных исходов при наступлении беременности. Несмотря на большой потенциал ФТ в лечении бесплодия, эти методы к настоящему времени мало изучены, их «весомость» с позиций доказательной медицины недостаточна. Опыт использования ФТ ограниченно представлен в отечественных публикациях, а в доступных международных источниках сведений такого рода практически нет. Однако нет и доказательств отсутствия эффекта от комплексного лечения с включением ФТ. Новое и перспективное направление ФТ — интерференцтерапия — также пока не имеет достаточной доказательной базы, что диктует необходимость проведения исследований высокого качества.

Таким образом, предлагаемые сегодня лечебно-диагностические подходы не систематизированы, не разработан унифицированный алгоритм менеджмента пациенток с гипоплазией эндометрия, отсутствуют доказанные методы лечения у них инфертильности с прогнозируемой эффективностью. При этом улучшение имплантационной состоятельности эндометрия в результате комплексной терапии у ряда пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе ожидаемо позволит повысить шансы на преодоление бесплодия.

**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 морфофункциональное 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 *HOXA10*, трансмембранного эпителиального муцина и 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 эндометриальный скретчинг, 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 (в 10 раз) снизить суммарную частоту ранних репродуктивных потерь.

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

Исследование проведено ретро- и проспективным методами в два этапа, с соблюдением этических принципов, определённых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000).

На первом (ретроспективном) этапе диссертационного исследования были проанализированы 578 медицинских карт пациенток с верифицированным диагнозом Женское бесплодие маточного происхождения (N97.2) и неудачами имплантации при ЭКО в анамнезе (N98.2), проходивших в 2018-2020 гг. лечение в ООО «ПРИОР КЛИНИКА» и в НУЗ «Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД» г. Москвы. Целью ретроспективного этапа была оценка этиологической структуры маточного бесплодия. Далее пациенткам с маточным бесплодием и гипоплазией эндометрия, выявленной по данным сонографии, было предложено участвовать в проспективном этапе исследования.

Критериями включения в исследование послужили: возраст 18–38 лет; женское бесплодие маточного генеза (N97.2); наличие показаний к ЭКО; 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; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения считали: наличие противопоказаний к ВРТ; миому, деформирующую полость матки; аденомиоз II–III стадии; врожденные аномалии развития органов 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 или 5 суток развития в полость матки плохого качества по классификации Гарднера в анамнезе; критические нарушения сперматогенеза партнера – олигоастенотератозооспермия, азооспермия, иммунологическое бесплодие (MAR-test $\geq$ 50); экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; отсутствие информированного согласия пациентки на участие в исследовании и для I группы сравнения критериями исключения были так же апоплексия яичника в анамнезе, желчнокаменная болезнь и мочекаменная болезнь.

В ходе исследования установлено, что в структуре причин маточного бесплодия у пациенток, обратившихся в клинику ВРТ в период 2018–2020 гг., преобладали гипоплазия эндометрия (N97.2) и полипы эндометрия (N84.0) соответственно 30,1% и 28,1%. Доля гиперплазии эндометрия (N85.0) составила 15,9%, внутриматочных синехий (N85.6) — 12,7%, субмукозной лейомиомы матки (D25.0) — 8,0%, внутриматочной перегородки с деформацией полости матки (Q51.8) — 5,2%.

Далее были отобраны пациентки с маточной формой бесплодия (n=131), у которых сонографическим методом выявлена гипоплазия эндометрия; им было предложено участвовать во втором этапе исследования. Дизайн диссертационной работы представлен на Рисунке 1.

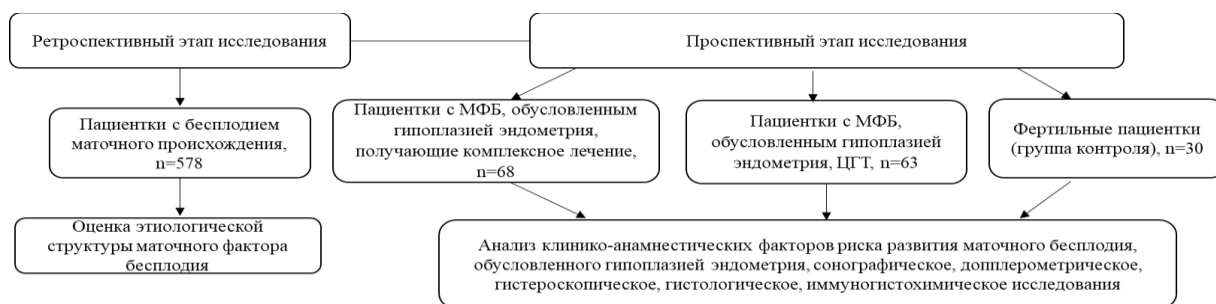


Рисунок 1 — Дизайн диссертационного исследования

На втором этапе (проспективном) в зависимости от вида получаемой терапии методом двойной слепой рандомизации были сформированы две основные (n=68 и n=63) и одна контрольная (n=30) группы (Рисунок 2). Группу контроля составили фертильные женщины, прошедшие диспансеризацию, у которых методом сонографии/гистероскопии была исключена гипоплазия эндометрия.

На проспективном этапе изучены статистически значимые клинико-анамнестические факторы риска развития маточного бесплодия, причины неудач в преодолении бесплодия у пациенток изучаемой когорты, оценена сравнительная эффективность использования циклической гормональной терапии и комплекса лечебных методов, включающего комбинацию циклической гормональной терапии, интерференцтерапии и эндометриального скретчинга в преодолении бесплодия и улучшении репродуктивных исходов.

Дизайн проспективного этапа исследования представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 — Дизайн проспективного этапа исследования

Всем пациенткам изучаемой когорты на 9–10-й дни менструального цикла и в день овуляции выполняли трансвагинальное сонографическое исследование на аппарате Samsung Medison HS50 с использованием высокочастотного внутрислойного датчика EA2-11AR с частотой сканирования 2–11 МГц 4D (Южная Корея). При этом оценивали толщину эндометрия (М-эхо) и наличие его трехслойной структуры. Толщину эндометрия определяли как максимальное расстояние между эхогенными интерфейсами миометрия и эндометрия в плоскости, проведенной через центральную продольную ось тела матки, структуру эндометрия. За нормальный показатель принимали значение более 7 мм. Наличие трехслойной структуры 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 визуализировали как гипоэхогенный эндометрий с четко выраженными гиперэхогенными участками и центральной эхогенной линией. Также выполняли фолликулометрию, оценивая размер фолликулов, выявляя наличие доминантного фолликула. УЗ-мониторинг доминантного фолликула проводили с 9–11-го дня цикла, мочевые тесты на овуляцию — при размерах фолликула 18–20 мм (дважды в сутки до положительного теста). Отклонение вышеизложенных сонографических показателей от нормативных значений расценивали как гипоплазию эндометрия.

Допплерометрическое исследование использовали для оценки маточного и субэндометриального кровотока. Анализировали 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, систоло-диастолическое отношение (S/D) радиальных, аркуатных, маточных артерий (Karizbodagh MP et al., 2017; Zhang T. et al., 2018; Liu K.E. et al., 2019; Bu Z. et al., 2019).

Гистероскопическое исследование выполняли до и после лечения на 6–8-й дни менструального цикла. Использовали офисный гистероскоп Karl Storz (Германия) с хирургической манжеткой диаметром 2 мм. При гистероскопическом исследовании осматривали полость матки, устья маточных труб и эндометриальный рельеф, исключали экзофитные образования в полости матки, наличие тонких/плотных синехий в полости матки. Оценивали состояние эндометриального паттерна, высоту эндометриальных желез, равномерность, сосудистую картину, наличие участков атрофии эндометрия и фиброза, а также степень их выраженности в корпоральном и перешеечном отделах.

Пайпель-биопсию эндометрия выполняли инструментом Pipelle de Cornier (Laboratoire CCD, Франция) 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. Образцы биоптатов эндометрия отправляли на гистологическое и ИГХ-исследования.

В рамках исследования были проанализированы морфологическое соответствие фазы менструального цикла его дню, морфологические признаки нарушений структуры эндометрия, а также экспрессия маркеров стероидных рецепторов (PR-A+B, ER $\alpha$ , ER $\beta$ ), маркеров воспаления эндометриального паттерна (CD8 CD4, CD20, CD56, CD138), маркера ангиогенеза (CD 34), маркеров имплантационной состоятельности (*HOXA10*, MUC 1, LIF).

Морфологическое и ИГХ-исследования производили с помощью световой микроскопии, биоптаты эндометрия готовили по 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) (Ruiz-Alonso M. et al., 2021; Paulson R.J. et al., 2019). Изучали 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 *HOXA10*, MUC 1, LIF. ИГХ-исследование выполняли на базе ФГБНУ «НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына» (директор – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л. М. Михалева).

Оценку результатов ИГХ-исследования с *HOXA-10*, LIF, MUC1 проводили с учетом интенсивности окраски и количества окрашенных клеток (Jensen K., 2017). Был использован гистологический подсчет Histo-score по формуле:  $HS = \sum (P_i \times i)$ ,

где  $P_i$  – процент окрашенных клеток для каждой интенсивности (от 0% до 100%),  $i$  – интенсивность окрашивания со значением 0 (отсутствие окрашивания), 1 — слабое (светло-коричневое окрашивание), 2 — умеренное (коричневое окрашивание) и 3 — сильное (темно-коричневое окрашивание).

С помощью указанных выше методов было проведено повторное исследование патоморфологических изменений эндометрия у пациенток с маточным фактором бесплодия, ассоциированным с эндометриальной дисфункцией (n=131) после вмешательства, для сравнения результатов до и после разных видов лечения.

Далее на проспективном этапе исследования была выполнена сравнительная оценка эффективности терапии у пациенток изучаемой когорты, которым слепым рандомным методом были назначены:

- пациенткам группы I (n=68) — комплекс методов лечения, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и эндометриальный скретчинг;
- пациенткам группы II (n=63) — только циклическая гормональная терапия.

Циклическую гормональную терапию проводили по следующей схеме: с 3-го дня менструального цикла назначали эстрадиола валерат (4 мг), за 6 дней до даты переноса эмбриона лечение дополняли микронизированным прогестероном (400 мг вагинально).

При комплексном методе лечения пациенткам за один менструальный цикл до программы ЭКО по криопротоколу выполняли воздействие интерференционными токами частотой 4000 Гц и 4100 Гц. 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, таким образом, чтобы верхний край второй пары электродов соответствовал уровню пупка. Далее осуществляли воздействие интерференционными токами, частота которых автоматически ритмично менялась во время процедуры. Силу тока увеличивали до появления ощущения выраженной (но безболезненной) вибрации между электродами. Интерференцтерапию проводили ежедневно, начиная с 6-го дня менструального цикла, 3 раза в день, с интервалом 2 часа. Продолжительность одного воздействия составляла 20 мин, курс лечения — 30 процедур.

После завершения периода последействия интерференцтерапии (составляет 1,5–2 месяца) на 3-й день менструального цикла в программе процедуры ЭКО по криопротоколу начинали циклическую гормональную терапию, на 6–8-й день на фоне циклической гормональной терапии с целью индукции локальных регенераторно-репаративных резервов эндометрия выполняли эндометриальный скретчинг по методике проф. М.Р. Оразова (Патент на изобретение 2746643 С1, 2021). Через операционный канал гистероскопа в полость матки вводили эластичный зажим, на месте предполагаемой имплантации в полости матки, на протяжении всей передней и задней стенки матки от внутреннего зева к дну, выполняли V-образное рассечение функционального слоя эндометрия без повреждения базального слоя, погружая концевые бранши эластичного зажима до 2–3 мм в глубину эндометрия; интервал между V-образными насечками составлял 0,8–1 см.

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

ЭКО выполняли по криопротоколу. Для оценки результатов лечения у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, оценивали частоты наступления беременности (ЧНБ) и живорождения, а также частоту репродуктивных потерь.

#### **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), лейкомиа-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 подвергали статистической обработке с помощью параметрического и непараметрического методов анализа. Накопление, хранение, корректировку и систематизацию массива полученных данных проводили с помощью пакета Microsoft Office Excel (2018), для проведения статистического анализа использовали пакет SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Первоначально проверяли гипотезу о нормальном распределении анализируемых показателей на основе тестов Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для статистического анализа количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ, дисперсионный анализ. Для статистического анализа качественных данных применяли таблицы сопряженности (тест  $\chi^2$ -квадрат, критерий Пирсона с поправкой Фишера), для ранжированных данных – U-критерий Манна – Уитни. При анализе категориальных показателей использовали отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), а также рассчитывали показатель эффективности предсказания наличия изучаемого заболевания. Статистически значимыми полагали различия показателей при  $p < 0,05$ .

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021); на VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии» (Москва, 2022); на XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022).

Апробация работы состоялась на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВО РУДН 27 июня 2022 г., протокол №18. Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН и в практическую деятельность клиники репродуктивного здоровья ООО «ПРИОР-КЛИНИК».

Цель, задачи и дизайн научного исследования определены и разработаны автором совместно с научным руководителем. Автор лично провела исследование, сформулировала положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%.

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 - в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 4 — в изданиях, входящих в базу научного цитирования Scopus, получено в соавторстве 3 патента на изобретения.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты работы и их обсуждение.** Средний возраст пациенток изучаемой когорты составил  $32,2 \pm 3,5$  года, в группе контроля -  $32,3 \pm 4,5$  года. Статистически значимых различий (как межгрупповых, так и в сравнении с фертильными пациентками группы контроля) не выявлено ( $p > 0,05$ ). При изучении антропометрических данных и социального статуса также не выявлено межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об однородности сравниваемых когорт пациенток. Однако, отклонения индекса массы тела ( $ИМТ < 18,5$  и  $> 25,0$   $кг/м^2$ ) от нормального показателя обнаружены у 8,4% пациенток изучаемой когорты и у 16,7% группы контроля ( $p > 0,05$ ). Схожие результаты получены в других исследованиях (Мехдиева Ю.Д., 2017; Князева Е.А., 2021).

При анализе структуры бесплодия статистических различий между группами не выявлено. Первичное бесплодие наблюдалось у 60,3% пациенток изучаемой когорты, вторичное – у 39,7%. В работах отечественных исследователей ранее были получены противоречивые результаты: аналогичные данные продемонстрированы в исследовании Мехдиевой Ю.Д. (2017), однако в работе Волковой Е.Ю. (2014) большинство пациенток с маточным фактором бесплодия имели вторичное бесплодие (66,0%).

При анализе менструальной функции у пациенток с маточным бесплодием отмечен более поздний возраст менархе (средний возраст в I и II группах  $13,4 \pm 1,6$  года и  $13,4 \pm 1,7$  года соответственно), чем в группе контроля ( $11,1 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ). В исследованиях российских коллег получены сопоставимые данные (Мехдиева Ю.Д., 2017).

У инфертильных пациенток изучаемой когорты выявлены следующие нарушения менструального цикла: скудные менструации (37,4%), нерегулярность, олигоменорея, ановуляция (18,3%), укорочение продолжительности менструальных выделений (18,3%), аменорея (9,2%), аномальные маточные кровотечения (6,1%). В контрольной группе нарушений менструального цикла не отмечено ( $p = 0,001$ ). Те или иные расстройства менструации (олигоменорея, короткие или скудные менструации) наблюдали и в других исследованиях (Волкова Е.Ю., 2014; Мехдиева Ю.Д., 2017).

Анализ половой функции и возраста коитархе не выявил межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). По данным литературы, возраст коитархе не влияет на возникновение маточного фактора бесплодия (Мехдиева Ю.Д.; 2017).

По данным акушерско-гинекологического анамнеза, беременности в анамнезе отмечены у 39,7% пациенток с маточным бесплодием, роды — у 25,2%, роды крупным плодом — у 3,1%, в контрольной группе — соответственно 100%, 100% и 13,3%,  $p < 0,05$ ). Выкидыши в анамнезе имели 5,3% пациенток изучаемой когорты, в группе контроля — 3,3% ( $p < 0,05$ ). Частота хирургического аборта в группе сравнения была выше в 2 раза (14,5% против 6,7%,  $p < 0,05$ ). Подобные закономерности в отношении искусственного аборта были продемонстрированы и в других работах (Мехдиева Ю.Д., 2017; Толибова Г.Х., 2020).

По данным литературы, из числа гинекологических заболеваний у женщин с маточным бесплодием наиболее часто регистрируют хронический эндометрит (ХЭ), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), заболевания шейки матки, субмукозную миому матки и полипы эндометрия (Волкова Е.Ю., 2014; Мехдиева Ю.Д., 2017). При анализе гинекологической заболеваемости в ходе исследования выявлены значимые различия между пациентками с маточным бесплодием и контрольной группой: ВЗОМТ подтверждены у 28,2%, субмукозная миома матки в анамнезе — у 11,5%, ХЭ — у 13% (в группе контроля данные заболевания не зарегистрированы,  $p < 0,05$ ). Напротив, частота встречаемости болезней шейки матки в группах сравнения оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе (11,5% против 26,7% соответственно,  $p < 0,05$ ). В отношении встречаемости наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Обращало на себя внимание, что у пациенток с маточным бесплодием была выше распространённость факторов, нарушающих гистобиологический барьер. Одним из таких факторов, который отчасти индуцирует развитие гипоплазии эндометрия, являются внутриматочные вмешательства (Azumaguchi A. et al., 2017). У пациенток с маточным бесплодием распространённость внутриматочных вмешательств в анамнезе по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе оказалась значимо выше: частота отдельного диагностического выскабливания — в 10 раз (67,9% против 6,7% соответственно,  $p < 0,05$ ), хирургических абортов — в 2 раза (14,5% и 6,7%,  $p < 0,05$ ), наличия внутриматочной системы в полости матки в анамнезе — в 3 раза (9,9% против 3,3%,  $p < 0,05$ ). Повторное выскабливание полости матки после аборта или выкидыша из-за задержки продуктов зачатия, а также гистерорезектоскопия отмечены в анамнезе только у пациенток с маточным бесплодием (соответственно 10,7% и 11,5%), в группе контроля такие факты не зарегистрированы ( $p = 0,0001$ ). Значительный вклад отдельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки и цервикального канала в развитии маточного бесплодия подтвержден и в других работах (Волкова Е.Ю., 2014). Повторные выскабливания стенок полости матки после аборта или выкидыша следует считать фактором риска маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия, но не во всех исследованиях подтверждена данная закономерность

(Толибова Г.Х., 2020). В литературе в качестве причин нарушения рецептивности эндометрия описаны также другие внутриматочные манипуляции, в том числе гистероскопия, резекция субмукозных узлов лейомиомы и миомэктомия с проникновением в полость матки (Павлова М.В., 2020; Князева Е.А., 2021).

При статистическом анализе распространенности внутриматочных синехий и синдрома Ашермана в анамнезе выявлены статистически значимые различия у пациенток с маточным бесплодием частота встречаемости синехий составила 25,9%, синдрома Ашермана- 6,8%; в контрольной группе эти заболевания не встречались ( $p=0,001$ ). Полученные данные согласуются с результатами других работ, что позволяет рассматривать внутриматочные синехии как один из факторов риска маточного бесплодия (Макаренко Т.А. и соавт., 2018).

При сонографическом исследовании у пациенток с маточным бесплодием, обусловленным эндометриальной гипоплазией, отмечено снижение толщины эндометрия М-эхо до  $6,04\pm 0,69$  мм, при этом «экстремально тонкий» эндометрий (менее 5 мм) выявлен у 16,8% женщины. Данный показатель в группе контроля был в 1,5 раза больше и составил  $9,56\pm 0,8$  мм ( $p<0,05$ ). В других исследованиях также выявляли снижение толщины эндометрия. Пациентки с гипоплазией эндометрия имели более низкую частоту наступления беременности как в нативных программах ЭКО, так и в циклах переноса размороженных эмбрионов (ЭКО-крио) (Eftekhar M. et al., 2019; Liao Z. et al., 2021; Shalom-Paz E. et al., 2021).

По нашим данным, трехслойная структура эндометрия отмечена только у трети пациенток с маточным бесплодием (35,1%), в отличие от группы контроля, где данный показатель достигал 100% ( $p=0,001$ ). Подобная закономерность подтверждена и в других исследованиях, результаты которых подчеркнули значимость трехслойности эндометрия как прогностического маркера успеха в программах ВРТ (Багдасарян Л.А. и соавт., 2018; Casper R et al., 2011).

Анализ результатов доплерометрического исследования продемонстрировал у пациенток с маточным бесплодием снижение кровотока на всех уровнях (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий), частичное отсутствие диастолической и систолической составляющей скоростей кровотока, а также изменение углонезависимых индексов (PI, RI, S/D). Так, у пациенток изучаемой когорты выявлено статистически значимое снижение кровотока по сравнению с фертильными женщинами контрольной группы, у которых параметры кровотока соответствовали референсным значениям: в маточных артериях —  $3,15\pm 0,34$  против  $2,46\pm 0,13$  соответственно ( $p<0,05$ ), в аркуатных —  $1,83\pm 0,32$  против  $1,42\pm 0,2$  ( $p<0,05$ ), в радиальных —  $1,22\pm 0,24$  против  $0,96\pm 0,1$  ( $p<0,05$ ), в базальных —  $0,86\pm 0,12$  против  $0,72\pm 0,01$  ( $p<0,05$ ), в спиральных —  $0,69\pm 0,18$  против  $0,49\pm 0,01$  ( $p<0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными литературы о нарушении маточной гемодинамики на всех уровнях у пациенток с гипоплазией эндометрия (Волкова Е.Ю., 2014; Мехдиева Ю.Д., 2017). Такие изменения, прежде всего, значительное повышение сосудистого сопротивления в сосудах эндометрия можно считать негативным прогностическим фактором для наступления и вынашивания беременности.

При офисной гистероскопии у подавляющего большинства пациенток с бесплодием маточного происхождения визуализировали бледный, тусклый эндометрий, неравномерной толщины. Напротив, у фертильных пациенток из группы контроля эндометрий был ровным, бледно-розового цвета, высота желез достигала 6 мм, без признаков фиброза. Аналогичные гистероскопические признаки гипоплазии эндометрия описаны в литературе (Радзинский В.Е. и соавт., 2018).

Одним из триггеров имплантационной несостоятельности эндометрия считают дисфункцию рецепторов половых стероидов (Paulson R.J. et al., 2019; Ruiz-Alonso M. et al., 2021). В настоящем исследовании у пациенток с маточным бесплодием выявлены такие особенности ( $p < 0,05$ ), как снижение экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и строме эндометрия, в сравнении с контрольной группой ( $210,45 \pm 16,4$  усл. ед. против  $249,13 \pm 1,7$  усл. ед. в эпителии желез;  $149,93 \pm 13,67$  усл. ед. против  $209,3 \pm 1,68$  усл. ед. в строме эндометрия). Противоположная тенденция обнаружена в отношении рецепторов прогестерона, которые характеризовались гиперэкспрессией в железах эндометрия, однако в стромальном компоненте их экспрессия была снижена, что отличалось от результатов, полученных в группе контроля, где не было отмечено отклонений данного показателя от нормальных для «имплантационного окна» значений ( $239,74 \pm 3,55$  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,  $p < 0,05$ ).

В основе гипоплазии эндометрия может лежать также нарушение развития сосудистой сети эндометрия, о чем свидетельствует нарушение экспрессии ключевых факторов регуляции ангиогенеза эндометрия. У пациенток изучаемой когорты выявлено достоверное снижение экспрессии маркера ангиогенеза CD34 в отличие от контрольной группы ( $3,6 \pm 0,2$  усл. ед. против  $6,0 \pm 0,1$  усл. ед.,  $p = 0,0001$ ).

Особенности экспрессии *HOXA10*, MUC 1 и LIF, ряда других белков и генов отражают состояние эндометрия (Paulson R.J. et al., 2019; Lessey V.A. et al., 2019; Craciunas L. et al., 2019; Ruiz-Alonso M. et al., 2021). Для оценки имплантационной состоятельности эндометрия проведен анализ экспрессии маркеров рецептивности *HOXA10*, MUC 1 и LIF посредством ИГХ-окрашивания. Установлено, что экспрессия *HOXA10* в период «окна имплантации» у пациенток с маточным бесплодием была достоверно ниже, чем у фертильных женщин ( $3,2 \pm 1,0$  усл. ед. против  $4,9 \pm 1,0$  усл. ед.,  $p = 0,0001$ ). Аналогичные результаты получены и в других работах (Lessey V.A. et al., 2019; Craciunas L. et al., 2019).

В результате настоящего исследования установлены закономерности, дополняющие современные представления о патогенетической роли трансмембранного эпителиального муцина MUC1 (Lessey V.A. et al., 2019; Ruiz-Alonso M. et al., 2021). Результаты ИГХ-исследования показали достоверно более низкую его экспрессию в период «окна имплантации» у пациенток с маточным бесплодием, чем у фертильных женщин ( $150,0 \pm 3,2$  усл. ед. против  $238 \pm 2,7$  усл. ед.,  $p = 0,0001$ ).

Экспрессия LIF и пиноподий в эндометрии играют ключевую роль в процессах окна имплантации (Rarani F.Z., 2018). В ходе ИГХ-исследования также установлена значимо более низкая экспрессия LIF в группах сравнения, чем в группе контроля ( $2,7 \pm 1,0$  усл. ед. против  $4,1 \pm 1,9$  усл. ед.,  $p=0,0003$ ). Аналогичные результаты представлены в других публикациях (Краснопольская К.В. и соавт., 2016; Rarani F.Z., 2018).

Для оценки эффективности лечения всем пациенткам с маточным бесплодием были выполнены повторно сонографическое, доплерометрическое, гистероскопическое, морфологическое и ИГХ-исследования.

При контрольной сонографической оценке состояния эндометрия выявлены следующие изменения: достоверное увеличение толщины эндометрия и М-эхо в обеих группах, более выраженное после комплексной терапии. М-эхо после такого лечения составило  $7,98 \pm 1,22$  мм против  $5,94 \pm 0,8$  мм до лечения ( $p < 0,05$ ), тогда как динамика в группе, получавшей циклическую гормональную терапию,  $7,84 \pm 1,02$  мм против  $6,15 \pm 0,58$  мм,  $p < 0,05$ ). Трехслойная структура эндометрия выявлена у 52,9% женщин против 33,8% - в группе комплексного лечения ( $p < 0,05$ ) и 41,3% против 36,5% соответственно после циклической гормональной терапии ( $p > 0,05$ ). Похожие результаты получены другими авторами после курсов моноэлектроимпульсной терапии (Волкова Е.Ю., 2014; Dogra Y. et al., 2022).

По данным доплерометрического исследования, у 87,4% пациенток после комплексного лечения имело место улучшение параметров субэндометриального кровотока — на 10–20% на всех уровнях сосудистого бассейна, в отличие от результатов в группе, получавшей циклическую гормональную терапию, после которой гемодинамически значимых изменений не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 — Данные доплерометрического исследования в группе I (n=68) (M±SD)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Пульсационный индекс (PI) в спиральных артериях	$0,66 \pm 0,16$	$0,54 \pm 0,16$	$p=0,0001, p < 0,05$
Индекс резистентности (RI) в маточных артериях	$1,08 \pm 0,21$	$0,96 \pm 0,14$	$p=0,0001, p < 0,05$
Индекс резистентности (RI) в аркуатных артериях	$0,93 \pm 0,22$	$0,80 \pm 0,16$	$p=0,0001, p < 0,05$
Индекс резистентности (RI) в радиальных артериях	$0,89 \pm 0,25$	$0,75 \pm 0,23$	$p=0,0001, p < 0,05$
Индекс резистентности (RI) в базальных артериях	$0,77 \pm 0,23$	$0,62 \pm 0,16$	$p=0,0001, p < 0,05$
Индекс резистентности (RI) в спиральных артериях	$0,63 \pm 0,22$	$0,5 \pm 0,19$	$p=0,0001, p < 0,05$
Систолю-диастолическое соотношение (S/D) в маточных артериях	$6,63 \pm 0,4$	$7,24 \pm 0,38$	$p=0,0001, p < 0,05$
Систолю-диастолическое соотношение (S/D) в аркуатных артериях	$3,1 \pm 0,19$	$3,29 \pm 0,15$	$p=0,0001, p < 0,05$
Систолю-диастолическое соотношение (S/D) в радиальных артериях	$2,22 \pm 0,19$	$2,38 \pm 0,14$	$p=0,0001, p < 0,05$

В работе Волковой Е.Ю. (2014) электроимпульсная терапия позволила нормализовать маточную гемодинамику у 84,6% пациенток с гипоплазией эндометрия.



Анализ результатов ИГХ-исследования после лечения позволил установить статистически значимое повышение уровня ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в строме эндометрия пациенток в группе комплексного лечения ( $179,9 \pm 18,15$  против усл. ед.  $151,29 \pm 22,34$  усл. ед. после и до лечения соответственно,  $p=0,0001$ ), и повышение ядерной экспрессии рецепторов к эстрогену в эпителии желез ( $222,91 \pm 36,1$  усл. ед. против  $208,51 \pm 37,99$  усл. ед. соответственно,  $p=0,0001$ ). В группе, получавшей циклическую гормональную терапию, изменений экспрессии рецепторов к эстрогену в строме и железах эндометрия не было выявлено ( $p>0,05$ ). После комплексного лечения обнаружены достоверно значимые улучшения экспрессии рецепторов к прогестерону в эпителии желез ( $199,1 \pm 22,81$  усл. ед. против  $241,26 \pm 23,46$  усл. ед. до и после лечения соответственно,  $p=0,0037$ ), в то время, как в группе, получавшей циклическую гормональную терапию, значимых изменений не обнаружено ( $p>0,05$ ). Аналогичные показатели получены в отношении экспрессии рецепторов к прогестерону в строме эндометрия: после комплексного лечения зарегистрированы статистически значимые улучшения ( $177,57 \pm 6,5$  усл. ед. против  $167,84 \pm 14,65$  усл. ед. соответственно,  $p=0,0001$ ), после циклической гормональной терапии таковых не обнаружено ( $163,57 \pm 14,85$  усл. ед.,  $p>0,05$ ).

При сравнении экспрессии CD34 до и после лечения у пациенток после комплексной терапии также обнаружена положительная динамика: достоверно увеличилась экспрессия CD34, что свидетельствует об улучшении параметров субэндометриального кровотока ( $5,1 \pm 0,2$  усл. ед. против  $3,5 \pm 0,2$  усл. ед. соответственно,  $p=0,0001$ ). После циклической гормональной терапии изменений не было выявлено (Рисунок 3).

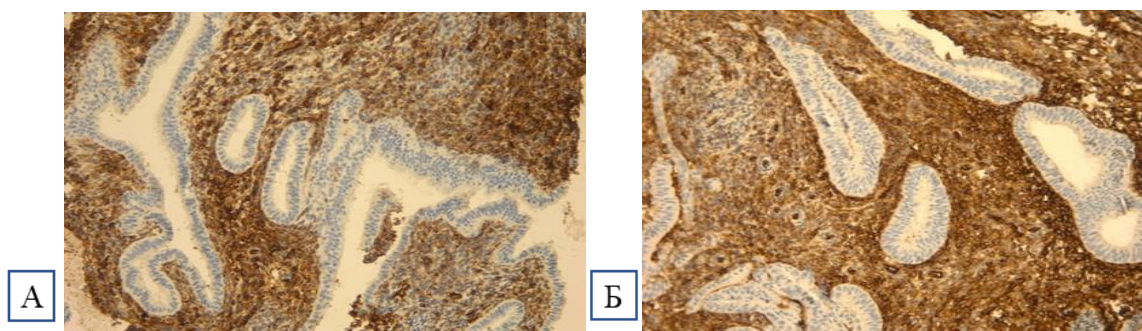


Рисунок 3 – Иммуногистохимическое окрашивание с маркером CD34 до (А) и после комплексного лечения (Б) (ув.х200)

В отношении маркеров воспаления (CD-56, CD-138, CD-20, CD-8 и CD-4) значимых различий в обеих группах сравнения не установлено.

Противоположная тенденция выявлена в отношении маркеров имплантационной состоятельности (*HOXA10*, MUC 1, LIF). После комплексного лечения (Рисунок 4) установлено достоверное повышение экспрессии *HOXA10* ( $4,0 \pm 1,0$  усл. ед. против  $3,1 \pm 1,0$  усл. ед. до лечения соответственно,  $p=0,0001$ ), после циклической гормональной терапии показатель остался на прежнем уровне ( $3,3 \pm 1,0$  усл. ед.,  $p>0,05$ ).

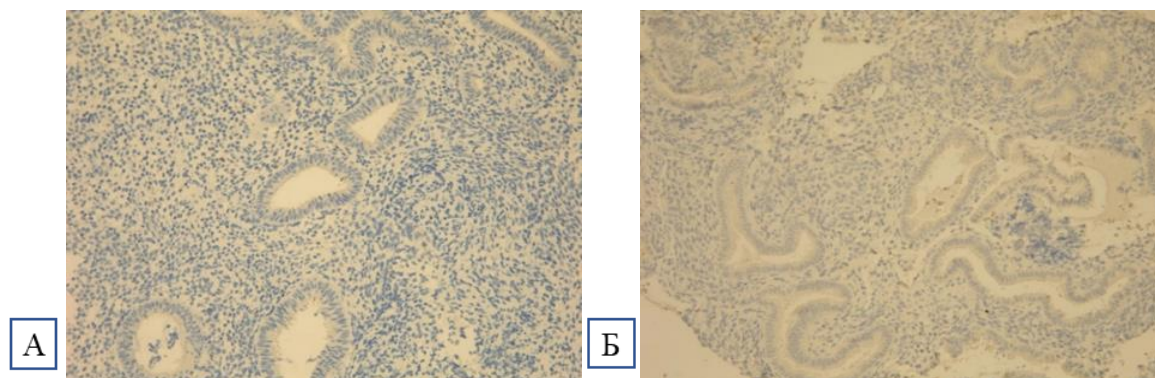


Рисунок 4 – Иммуногистохимическое окрашивание с маркером *HOXA10* до (А) и после комплексного лечения (Б) (ув.х200)

После комплексного лечения установлено значимое повышение экспрессии MUC 1 ( $178,9 \pm 2,9$  усл. ед. против  $148,1 \pm 3,3$  усл. ед. соответственно,  $p=0,0001$ ), после циклической гормональной терапии этот показатель также остался без изменений ( $p>0,05$ ). ИГХ-окрашивание с маркером MUC 1 до и после комплексного лечения представлено на Рисунке 5.

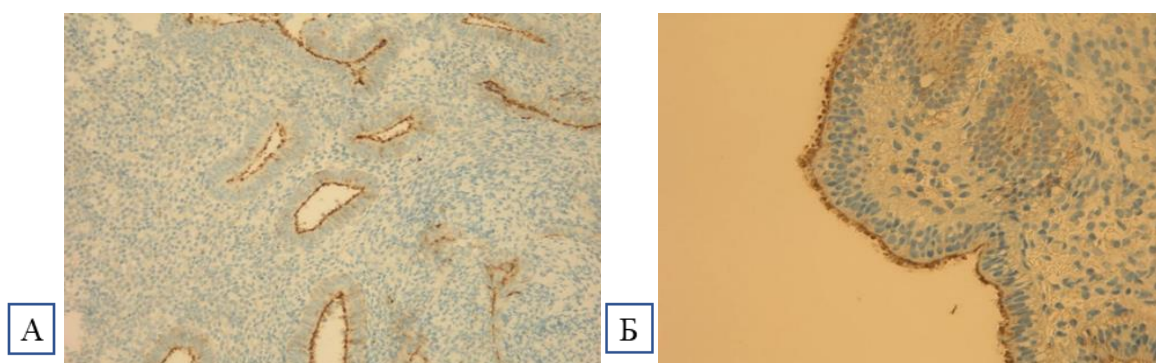


Рисунок 5 — Иммуногистохимическое окрашивание с маркером MUC 1 до (А) и после комплексного лечения (Б) (ув.х200)

Аналогичные тенденции выявлены в отношении экспрессии LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях: после комплексного лечения отмечено достоверное ее увеличение ( $3,5 \pm 1,0$  усл. ед. против  $2,6 \pm 1,0$  усл. ед. соответственно,  $p=0,0001$ ), после циклической гормональной терапии значимых различий до и после лечения не обнаружено (Рисунок 6).

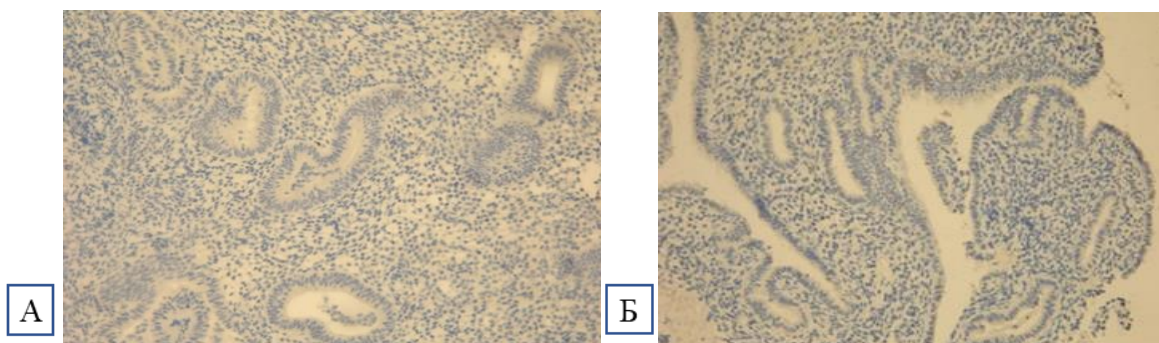


Рисунок 6 – Иммуногистохимическое окрашивание с маркером LIF в поверхностном эпителии и пиноподиях до (А) и после лечения (Б) (ув.х200)

Аналогичные результаты получены в других работах: в частности, в результате электроимпульсной терапии удавалось купировать остаточные проявления ХЭ и в 2 раза увеличить экспрессию LIF и число пиноподий в эндометрии (Волкова Е.Ю., 2014).

Сравнительный анализ ЧНБ у пациенток с маточным бесплодием показал лучшие результаты комплексного лечения. Этот показатель в группе комплексной терапии оказался статистически значимо (в 2,4 раза) выше, чем у пациенток, получавших только циклическую гормональную терапию (29,4% против 12,7% соответственно,  $p=0,037$ ). Показатель живорождения после комплексного лечения также был в 4,3 раза выше, чем после только циклической гормональной терапии (27,9% против 6,4% соответственно,  $p<0,05$ ). Ранние репродуктивные потери после циклической гормональной терапии регистрировали в 10 раз чаще, чем после комплексного лечения (50,0% против 5,0% соответственно,  $p=0,005$ ). По данным литературы, при выполнении скретчинга у пациенток с «экстремально тонким» эндометрием в программе ЭКО имело место достоверно значимое увеличение ЧНБ (Ершова И.Ю., 2017). ЧНБ у пациенток с гипоплазией эндометрия в программах ЭКО после выполнения электроимпульсной терапии составила 32,1%, после метаболической терапии – только 9,5%, Показатель живорождения был отмечен автором как 25,6% и 9,1% соответственно (Волкова Е.Ю., 2014).

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано преимущество комплексного лечения (циклической гормональной терапии, интерференцтерапии, скретчинга эндометрия) маточного бесплодия, обусловленного гипоплазией эндометрия. Такой подход оказался более эффективным в сравнении с использованием только циклической гормонотерапии в преодолении неудач имплантации у пациенток изучаемой когорты. 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 более низкий показатель частоты ранних репродуктивных потерь (5,0% против 50,0%,  $p<0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты проведенного диссертационного исследования, можно заключить, что разработанный и предложенный для практического применения комплексный метод лечения маточного бесплодия, ассоциированного с гипоплазией эндометрия, включающий циклическую гормональную терапию, воздействие интерференционными токами и скретчинг эндометрия, позволяет значимо повысить частоту наступления беременности и живорождения, а также снизить риск ранних репродуктивных потерь. При ведении пациенток важно учитывать как клиничко-anamnestические факторы, так и результаты сонографического, доплерометрического и ИГХ-исследований.

На основании полученных данных 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-anamнестическими 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 *HOXA10* ( $3,2\pm 1,0$  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. Интерференцтерапия 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 лейкомиа-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  $50\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Результаты диссертационного исследования расширяют представления о патогенезе неудач имплантации у пациенток, страдающих гипоплазией эндометрия, дополняют современную парадигму о патогенетической роли дефектной экспрессии гена *HOXA10*, MUC 1, LIF в период «окна имплантации», о дисфункции стероидных рецепторов на фоне нарушения ангиоархитектоники эндометрия.

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), лейкомиа-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.** 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева [и соавт.] // Трудный пациент. – 2020. – №8–9. – Т.18. – С. 13-19. **(Перечень ВАК РФ)**
2. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов [и соавт.] // Трудный пациент. – 2020. – №8–9. – Т.18. – С. 7-12. **(Перечень ВАК РФ)**
3. Хронический эндометрит и контраверсии антибактериальной терапии / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов [и соавт.] // Трудный пациент. – 2020. – №10. – Т.18. – С. 41–46. **(Перечень ВАК РФ)**
4. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар [и соавт.] // Гинекология. – 2020; – Т.22. – №6. – С. 93–100. **(Scopus)**
5. Хронический эндометрит и дисфункция эндометрия — есть ли причинно-следственная связь? / М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Л.М. Михалева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. –2020. – Том 8. – №S3 (29). –С. 61–69. **(Перечень ВАК РФ)**
6. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева [и соавт.] // Трудный пациент. – 2021. – №1. – Т.19. – С. 23-26. **(Перечень ВАК РФ)**
7. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева [и соавт.] // Гинекология. – 2021. – Т.23. – №1. – С. 92–96. **(Scopus)**
8. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар [и соавт.] // Гинекология. – 2021. – Т.23. – №1. – С. 102 – 106. **(Scopus)**
9. Эффективность комплексного метода лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева, Е.В. Лагутина // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т.9. – № S3 (33). – С. 93–97. **(Перечень ВАК РФ)**
10. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит- есть ли причинно-следственная связь? / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я.К. Исмаилзаде [и соавт.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 144-149. **(Scopus)**
11. Влияние хронического эндометрита и дисфункции эндометрия на фертильность / П.А. Семёнов, Р.Е. Орехов, Е.В. Лагутина// Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы VII Общеросс. конференции. – 2021. – С. 22-23.

12. Способ определения степени выраженности хронического эндометрита у женщин с маточным фактором бесплодия после неудачного экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (варианты): патент № 2748191 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/53: № 2021101215 : заявл. 21.01.2021: опубл. 20.05.2021 / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева [и др.].

13. 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.].

14. Способ оценки имплантационной состоятельности эндометрия при повторных неудачах имплантации, ассоциированных с хроническим эндометритом: патент № 2746644 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/53: № 2021101217 : заявл. 21.01.2021 : опубл. 19.04.2021/ М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, М.Б. Хамошина [и др.].

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

Лагутина Елена Владимировна

РОССИЯ

В диссертационной работе расширены и углублены современные представления о механизмах формирования имплантационной несостоятельности эндометрия при маточном бесплодии, обусловленном гипоплазией эндометрия. Научно обоснована перспективность использования физических факторов и эндометриального скретчинга в преодолении репродуктивных неудач, обусловленных гипоплазией эндометрия.

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 маточным бесплодием, обусловленным гипоплазией эндометрия, позволяющего повысить частоту наступления беременности и живорождения, а также снизить ранние репродуктивные потери.

**EFFECTIVENESS OF OVERCOMING UTERINE INFERTILITY CAUSED BY  
ENDOMETRIAL HYPOPLASIA, WITH THE USE OF PHYSICAL THERAPIES**

Lagutina Elena Vladimirovna

RUSSIA

In the dissertation work, modern ideas about the mechanisms of the formation of endometrial implantation failure in uterine infertility caused by endometrial hypoplasia are expanded and deepened. The prospects of using physical factors and endometrial scratching in overcoming reproductive failures caused by endometrial hypoplasia have been scientifically substantiated.

The unique experience of practical application is summarized and the high efficiency of a complex method of treatment, including cyclic hormonal therapy, exposure to interference currents and endometrial scratching, is proved. A modification of the routine algorithm for managing patients suffering from uterine infertility caused by endometrial hypoplasia is proposed for practical healthcare, which allows to increase the frequency of pregnancy and live birth, as well as reduce early reproductive losses.