

*На правах рукописи*

**БОГДАНОВА**

Анна Михайловна

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГИПОПЛАСТИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК С  
БЕСПЛОДИЕМ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва—2018

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

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**ГЛУХОВ Евгений Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** – доктор медицинских наук, профессор (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет)), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета

**Рудакова Елена Борисовна** – доктор медицинских наук, профессор (ГБУЗ Московской области «Московский областной перинатальный центр» Минздрава Московской области), заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «10» октября 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Акуленко Лариса Вениаминовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Хронический эндометрит (ХЭ) в структуре гинекологической заболеваемости занимает одну из ведущих позиций, не имеет тенденции к снижению и является социально значимой проблемой, поскольку часто приводит к нарушению репродуктивной функции женщин [Волкова Е.Ю., 2013; Радзинский В.Е., 2016].

Частота ХЭ варьирует по данным разных авторов от 3 до 73% [Волкова Е.Ю., 2013; Данусевич И.Н., 2013; Сидельникова В.М., 2011]. У женщин с бесплодием ХЭ встречается в 12–68% случаев, у больных с неудачными попытками ЭКО – возрастает до 60% и более [Фэн И., 2012, Горбачева Т.И.] 2013; что определяется не только качеством полученных ооцитов, но и рецептивностью эндометрия. Наибольшая распространенность ХЭ отмечена у женщин с привычным невынашиванием беременности – более 70% [Башмакова Н.В., 2012; Лебедев В.А. с соавт., 2012; Феоктистов А.А., 2012].

**Степень изученности и разработанности проблемы.** Интерес исследователей к ХЭ в последние годы существенно возрос, что объясняется наличием целого спектра нерешенных проблем, касающихся особенностей этиопатогенеза, диагностических критериев и подходов к терапии данного заболевания [Гомболевская М.А., 2012; Козырева Е.В., 2015; Радзинский В.Е., 2017]. Наиболее значимые отечественные работы в этом направлении выполнены Е.С. Силантьевой [2008], А.В. Шуршалиной [2011], И.С. Сидоровой [2012], Надвиковой Т.В. [2016], Таболовой В.К. [2016], В.Е. Радзинским [2016].

На сегодняшний день нет четких валидных клинических признаков и диагностических критериев ХЭ [Гомболевская М.А., 2012]. Трудности диагностики заболевания обусловлены низкой специфичностью и малой чувствительностью применяемых в настоящее время диагностических приемов [Шуршалина А.В., 2011].

Необходимость продолжения разработки более совершенных методов диагностики и терапии ХЭ диктуется его медицинской и социальной

значимостью, поскольку большая часть пациенток с данной патологией – женщины активного репродуктивного возраста (максимальная частота ХЭ отмечается в возрастной группе от 26 до 35 лет), когда репродуктивные планы женщин достаточно высоки и должны быть реализованы.

**Цель исследования** – улучшить результаты лечения пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим гипопластическим эндометритом, на основе использования метода орошения полости матки растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, и доказать его патогенетическое действие.

**Задачи исследования:**

1. Установить предикторы хронического эндометрита на основе ретроспективной оценки клинико-анамнестических показателей у пациенток с бесплодием.

2. Определить морфологические особенности эндометрия и гемодинамические показатели сосудистой сети матки методом доплерометрического исследования при гипопластическом варианте хронического эндометрита у пациенток с бесплодием.

3. Определить рецептивность эндометрия на основании его иммуногистохимических характеристик при гипопластическом варианте хронического эндометрита у пациенток с бесплодием.

4. Разработать алгоритм диагностики и патогенетически обоснованной терапии гипопластического варианта хронического эндометрита у пациенток с бесплодием с использованием орошения полости матки кавитированными растворами, на основе оценки морфологических, гемодинамических и иммуногистохимических показателей.

5. Оценить эффективность комплексной терапии гипопластического варианта хронического эндометрита у пациенток с бесплодием с использованием орошения полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком.

**Научная новизна.** Разработана новая научная идея, обогащающая современную научную концепцию о патогенезе гипопластического варианта ХЭ у пациенток с бесплодием, позволившая выявить качественно новые закономерности формирования заболевания.

Установлена взаимосвязь между нарушением кровообращения в сосудах матки и изменением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, на основании чего обоснован патогенетический подход к лечению бесплодия, обусловленного гипопластическим вариантом ХЭ, и восстановлению репродуктивной функции.

Предложена оригинальная научная гипотеза о возможности восстановления рецептивности эндометрия путем воздействия на него лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, и разработан новый метод комплексного лечения женщин с бесплодием, обусловленным гипопластическим вариантом ХЭ (патент на изобретение №2571236 от 19 ноября 2015 г.; опубликован 20.12.2015 г., бюллетень №35).

Впервые на основе статистического анализа динамики клинико-функциональных и лабораторных показателей у женщин, получавших комплексное лечение предложенным методом, а также катамнезических данных о частоте наступления беременностей и их исходов, доказана эффективность метода орошения полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком и его патогенетическое действие. Так, было показано, что частота и/или выраженность показателей активности хронического воспалительного процесса, а также аутоиммунный компонент, в эндометрии под влиянием внутриматочного орошения полости матки кавитированными растворами не определяются; фиброз стромы уменьшается. Также впервые было показано, что под влиянием данного лечения улучшается кровоток в сосудах матки: пульсационный индекс по данным доплерографии снизился во всех артериях, кроме радиальных. В результате достигнута положительная динамика толщины М-эхо в процессе

лечения с Me 6 (p<sub>25</sub> 5,5 – p<sub>75</sub> 6,3) мм до Me 8,6 (p<sub>25</sub> 8,4 – p<sub>75</sub> 8,7) мм (p=0,0001) и иммуногистохимических показателей рецептивности.

Достоверные изменения диагностических параметров морфологических и функциональных исследований после лечения разработанным методом свидетельствуют о патогенетическом действии кавитированных растворов на эндометрий, в результате которого достигнуто восстановление рецептивности эндометрия и генеративной функции. Спонтанное наступление беременностей у этих пациенток наступало в 1,6 раз чаще и их завершение родами – в 2 раза чаще по сравнению с пациентками, не получавшими орошения полости матки в комплексном лечении.

Доказана перспективность использования новой идеи, дополняющей современную научную концепцию о патогенезе бесплодия у женщин с гипопластическим вариантом ХЭ, в науке и практике в целях восстановления репродуктивной функции.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказана взаимосвязь между нарушением кровообращения в сосудах матки и изменением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, что позволило разработать принципиально новый подход к комплексному лечению пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным гипопластическим вариантом ХЭ. Обоснована целесообразность комплексного лечения с использованием метода, который состоит в орошении полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанный алгоритм внедрен (региональный уровень) для диагностики и комплексного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным гипопластическим вариантом ХЭ, что позволило обеспечить получение новых результатов восстановления репродуктивной функции и увеличения частоты наступления беременностей и родов, что имеет большое значение для клинической практики в учреждениях здравоохранения.

Определены перспективы использования новой идеи на практике, которая является доступной для медицинских организаций амбулаторного звена.

**Методология и методы исследования.** В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфичных методов и основ доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое проспективное когортное сравнительное клиническое исследование. В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Все исследования проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Все участники дали свое информированное согласие.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Формирование гипопластического варианта хронического эндометрита происходит на фоне воспалительной реакции эндометрия в результате перенесенных в анамнезе ИППП, самопроизвольных выкидышей и повторных выскабливаний полости матки, связанных с потерей беременности, и возникающих вследствие этого гемодинамических нарушений в сосудах матки, которые приводят к морфологическим изменениям и нарушению рецептивности эндометрия и, в итоге – потере фертильности.

2. Использование метода орошения полости матки растворами антисептика и иммуномодулятора, кавитированными низкочастотным ультразвуком, в комплексной терапии хронического гипопластического эндометрита, является патогенетически обоснованным, о чем свидетельствует положительная динамика клинических проявлений, ультразвуковых и морфологических признаков ХЭ, улучшение кровообращения в сосудах матки.

3. Эффективность разработанного алгоритма диагностики и комплексного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным гипопластическим вариантом хронического эндометрита, подтверждается восстановлением фертильности и наступлением беременности в 1,6 раз чаще и их завершением срочными родами – в 2 раза чаще по сравнению с пациентками, не получавшими орошения полости матки.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборки клинического материала, современными методами его статистической обработки, анализом и интерпретацией полученных результатов с соблюдением принципов доказательной медицины.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 и StatSoft Statistica 6.1. Рассчитывали медиану, доверительный интервал (перцентили  $p_{25}$ - $p_{75}$ ).

Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивалась по критерию Манна-Уитни. Для сравнения количественных значений использовался доверительный интервал, в который попадали 95% всех значений. При сравнении двух качественных показателей был использован критерий  $\chi^2$  Фишера и оценка его достоверности  $p$ . За статистически значимые принимались различия при величине достоверности  $p \leq 0,05$ .

Эффект воздействия лечебного фактора (количественная оценка взаимосвязи лечебного фактора и исхода) оценивался по величине отношения шансов (ОШ). Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2002; Банержи А., 2007). С помощью расчета относительного риска (ОР) проводили количественную оценку вероятности исхода (прогностической значимости), связанного с воздействием лечебного фактора.



Автором, совместно с научным руководителем доктором медицинских наук, доцентом кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ Глуховым Евгением Юрьевичем, определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации по выполненной работе. Автором лично проведены: анализ литературных данных, клиническое обследование пациенток, выполнение функциональных исследований, назначение медикаментозной терапии, проведение процедур орошения полости матки кавитированными растворами, наблюдение за пациентками в динамике, сбор материала, его статистическая обработка и анализ, обобщение полученных результатов, написание диссертации.

Основные положения диссертационной работы опубликованы в материалах и доложены на Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения. Контраверсии повседневной жизни» 10–12 апреля 2013 г. (Екатеринбург); VII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 6–9 сентября 2014 г. (Сочи); XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» 27–30 сентября 2016 г. (Москва); VIII Международном конгрессе «Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ: настоящее и будущее» 4–5 ноября 2016 г. (Алматы, Республика Казахстан); V Общероссийском научно-образовательном семинаре «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения» 1–3 декабря 2016 г. (Казань); Четвертом Уральском медицинском Форуме «Здоровая семья – здоровая Россия» «Бенедиктовские чтения» 24 ноября 2016 года; Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» 8 ноября 2017 года.

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №2 от 24.10.2017 г.).

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав — обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 140 источников, в том числе 45 – иностранных. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 5 рисунками.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую работу МБУ Центральная городская больница №7 Управления здравоохранением Администрации г. Екатеринбурга, ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, МАУЗ «Городская клиническая больница №40» Управления здравоохранением Администрации г. Екатеринбурга и кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ. Результаты исследования могут быть использованы в работе медицинских организаций практического здравоохранения и учебном процессе на кафедрах по профилю акушерство и гинекология высших медицинских учебных заведений и учреждений последипломного образования медицинских работников.

**Публикации.** Опубликовано 13 работ, из них 5 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ и 1 патент на изобретение, соавторство в 1 книге.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе отделения общей гинекологии МБУ ЦГБ №7 и ЗАО ЦСМ, медицинской клинике «Здоровье 365» (г. Екатеринбург).

Дизайн: проспективное простое сравнительное контролируемое клиническое исследование.

Обследовано 153 пациентки, из них 128 – были с гипопластическим вариантом хронического эндометрита, страдающие бесплодием и 25 – без патологии эндометрия. Расчет необходимого объема выборки выполнен по методу Thabane L. (2004).

Пациентки с ХЭ методом фиксированной простой рандомизации случайным образом были распределены на 2 группы:

1-ю (основную) – составили 64 пациентки, которые получали комплексное лечение, включавшее медикаментозную терапию (дидрогестерон), физиолечение (магнитолазеротерапия на низ живота) и орошение полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком по разработанной нами схеме;

2-ю (сравнения) – 64 пациентки, которые получали такую же медикаментозную терапию и магнитолазеротерапию без использования орошения полости матки;

3-ю (контрольную) – 25 женщин без патологии эндометрия (здоровые с бесплодием, обусловленным мужским фактором).

Критерии включения: возраст 25-35 лет; бесплодие, обусловленное гистологически подтвержденным гипопластическим вариантом хронического эндометрита; толщина эндометрия менее 8 мм на 19-22 день менструального цикла (период предполагаемого «имплантационного окна»); овуляторный менструальный цикл; изокоагуляция крови; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения для 1 и 2 группы: другие причины бесплодия (трубно-перитонеальное, эндокринное и т.д.), мужской фактор (тератозооспермия III-IV степени); противопоказания для использования физических факторов; гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие, пороки

развития; ИППП без предварительной санации; тяжелые соматические заболевания; резус-отрицательная кровь.

Критерии исключения для 3 группы: гинекологические заболевания: миома матки, эндометриоз, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие, пороки развития; ИППП без предварительной санации; тяжелые соматические заболевания; резус-отрицательная кровь.

Обследуемые группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности бесплодия, менархе, длительности менструального цикла и кровотечения, данным гинекологического анамнеза.

В работе использованы: клинические методы исследования, применяемые в общей клинической практике и в гинекологии по стандартным методикам.

Эпидемиологические методы: изучение клинико-anamнестических сведений при помощи интервьюирования.

Лабораторные методы: исследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); определение концентрации в плазме крови женских половых гормонов на 5-7 день и 21-24 день менструального цикла.

Функциональные методы: ультразвуковое исследование органов малого таза (динамическое) выполнялось во II фазу менструального цикла в период «окна имплантации» до и после проводимого лечения включая цветное доплеровское картирование (ЦДК) и спектральную доплерометрию; гистероскопия выполнялась на 7-10 день менструального цикла. Применялись морфологические и иммуногистохимические методы.

**Методы лечения.** Медикаментозная (гормональная) терапия включала дидрогестерон 10 мг по 2 раза в день с 11 по 25 дни менструального цикла на протяжении всего периода наблюдения, т.е. по 6 циклов.

Магнитолазерную терапию проводили аппаратом «Матрикс». Продолжительность процедуры 10 мин. На курс – 10 процедур. С учетом

периода последствий курс лечения повторяли через 3 месяца (всего 2 курса).

Пациентки I группы получали процедуры орошения полости матки с помощью растворов, кавитированных низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) аппаратом ФОТЕК АК100-25. Использовали растворы: во время 1-го курса – 0,05 % раствор водного хлоргексидина, во 2 и 3-м – раствор имунофана со стерильным физиологическим раствором в соотношении 1/50. Количество процедур НЧУЗ полости матки на один курс – 5. Всего количество курсов – 3. Между курсами делали перерыв 1 месяц.

Выбор лекарственных препаратов сделан на основании характеристик, представленных в инструкции к препаратам и ранее проведенных клинических исследований.

Основные параметры предложенного способа лечения, такие как применение антисептика хлоргексидина и иммуномодулятора имунофан по новому назначению в растворах для низкочастотной ультразвуковой (НЧУЗ) обработки, количество порядок и длительность курсов лечения и процедур, перерывы между курсами лечения, характеристики НЧУЗ и объемы вводимых лекарственных средств определены автором практическим путем после теоретических и лабораторных исследований и испытаний, обоснованы к применению как дающие в своем комплексе положительный лечебный результат в виде увеличения толщины эндометрия и наступления желаемой беременности, что подтверждено патентом на изобретение (№2571236 от 19 ноября 2015 г.).

#### **Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

Полученные результаты позволили выявить ряд клинико-anamnestических особенностей у пациенток с бесплодием, обусловленным гипопластическим вариантом ХЭ. Большинство обследованных имели в анамнезе беременности (70,3%, 81,3% и 76% – в I, II и III группах соответственно). Особенностью пациенток изучаемых групп являлось наличие в анамнезе ИППП – у 93,8% женщин в I группе, 90,6% – во II и 52,0% – в III, которые были пролечены.

Главным критерием включения в настоящее исследование было бесплодие. У 70,3%, 81,3% и 76,0% в группах I, II и III соответственно, бесплодие было вторичным. По нашим данным ведущими симптомами были перименструальные кровянистые выделения, на втором месте по частоте – тянущие боли внизу живота (26,6% и 34,4%,  $p=0,337$ ). Отсутствие жалоб наблюдалось в 20,3% и 15,6% случаев соответственно.

На основании данных функциональных методов исследования также выявлены некоторые особенности. Так, при ультразвуковом обследовании у 100% пациенток, включенных в настоящее исследование, помимо истончения эндометрия (критерий отбора для нашего исследования – толщина М-эхо в день предполагаемого окна имплантации менее 8 мм) отмечены изменения его эхо-структуры. В 79,7% и 75,0% у женщин I и II групп соответственно, наблюдались гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, в 65,6% и 62,5% – гипоехогенность контура матки. Часто имели место два-три признака (35,9-42,2% в I группе и 25,0-53,1% – во II).

Из гистероскопических признаков ХЭ у обследованных пациенток чаще всего встречались неравномерная толщина эндометрия (48-50%), точечные кровоизлияния (23-46%) и гиперемия слизистой (34%), микрополипы отсутствовали. Чаще всего присутствовали 4-5 признаков. ХЭ был подтвержден гистероскопически в 87,5% случаев.

При морфологическом исследовании эндометрия до лечения выявлены в обеих группах воспалительные инфильтраты (в среднем 81,3%), плазматические клетки (в среднем 78,1%). При проведении иммуногистохимического анализа эндометрия до лечения отсутствие признаков ХЭ диагностировано в I-II группах в 25-29% случаев, их наличие – в 71-75% случаях. Эти данные согласуются с данными литературы [Казачков Е.Л., 2013; Овчарук Э.А., 2013].

Традиционное медикаментозное лечение ХЭ недостаточно эффективно [Волкова Е.Ю., 2014; Петров Ю.А., 2012; Порубова Я.П., 2014; Трошина Н.А., 2016]. Для оценки эффективности предложенного комплекса лечения

был проведен анализ динамики клинических, лабораторных и морфологических показателей, отражающих критерии диагностики ХЭ.

Одним из первичных контрольных критериев эффективности лечения в нашем исследовании было изменение толщины эндометрия после лечения. У женщин I группы после проведения 3-х курсов НЧУЗ полости матки средний показатель М-эхо увеличился достоверно с  $M_E$  6,0 ( $p_{25}$  5,5- $p_{75}$  6,3) до  $M_E$  8,6 ( $p_{25}$  8,4- $p_{75}$  8,7) мм,  $p < 0,05$ , у пациенток II группы – отмечена лишь тенденция к увеличению среднего значения М-эхо с  $M_E$  6,0 ( $p_{25}$  5,8- $p_{75}$  6,0) мм до  $M_E$  6,2 ( $p_{25}$  5,8- $p_{75}$  7,4),  $p > 0,05$ . При этом нормализацию толщины эндометрия (более 7 мм) в основной группе наблюдали у 93,8 % пациенток, что существенно превышало результаты группы сравнения (22 пациентки, 34,4%), а также результаты других методов лечения, приведенных в литературе [Волкова Е.Ю., 2014; Петров Ю.А., 2012; Порубова Я.П., 2014; Унанян, А.Л., 2012;].

Также у пациенток I группы отмечено существенное уменьшение частоты аномальной сонографической картины эндометрия уже после первого курса процедур орошения полости матки кавитированными растворами – статистически достоверно реже выявляли неоднородную картину эндометрия (76,6% до лечения и 43,8% – уже после 1 курса,  $p < 0,05$ ), гиперэхогенные включения в базальном слое (79,7% и 42,2%, соответственно,  $p < 0,05$ ). После 3 курсов процедур нормальная картина определялась в 80,9% случаев. Во II группе достоверные изменения были выявлены только после 6 месяцев лечения и не у всех больных – неоднородность М-эха отмечена реже на 18%, гиперэхогенные включения в базальном слое – на 31%, гипозэхогенность контура матки – на 18%.

Улучшение кровообращения в матке является необходимым условием для восстановления рецептивности эндометрия. В результате терапии у пациенток I группы значительно увеличилась визуализация сосудов матки при ЦДК (базальных артерий – с 75% и спиральных – с 53,1% до 100%,  $p = 0,001$ ). Во II группе отмечена тенденция к нормализации показателей – визуализация спиральных артерий улучшилась не во всех случаях – с 53,1%

до 81,3%,  $p=0,001$ ), а статистически значимого снижения пульсационного индекса во артериях матки не произошло.

Гистероскопические признаки ХЭ после 3 курсов процедур НЧУЗ выявлены в I группе у 10 пациенток (15,6% против 42,2% до лечения,  $p=0,001$ ), тогда как в группе сравнения – у 18 (28,1% против 43,8% соответственно,  $p=0,065$ ) (между группами  $p=0,087$ ). Это свидетельствует о преимуществах предложенного нами метода лечения.

Гистологическое исследование эндометрия также позволило верифицировать значительные изменения. В I группе достоверно увеличилось количество пациенток с нормальной гистологической картиной эндометрия после второго курса процедур с 0% (0) до 17,2% (11 пациенток) ( $p=0,05$ ), а после третьего – до 90,6% (58). Во II группе после 2 курса проведения терапии динамика была незначительной – с 0% до 3,1%, и это увеличение не было статистически достоверным. Только после 6 месяцев наблюдения достоверно значимые показатели нормализации гистологической картины выявлены у 18 (28,1%) пациенток (Таблица 1).

Таблица 1 – Динамика морфологической картины биоптатов эндометрия (n, X%; 95% ДИ)

Показатель / группы	До лечения				p I-II	После лечения				p I-II
	I, n=64		II, n=64			I, n=64		II, n=64		
	Абс	% (95% ДИ)	Абс	% (95% ДИ)		Абс	% (95% ДИ)	Абс	% (95% ДИ)	
Воспалительные инфильтраты	52	81,3 (68,7-89,6)	54	84,4 (72,5-91,7)	0,639	2	3,1 (0,05-67,8)	34	53,1 (36,9-68,7)	<b>0,000</b>
Плазматические клетки	50	78,1 (64,9-87,3)	50	78,1 (64,9-87,3)	0,999	3	4,7 (0,2-60,1)	26	40,6 (24,2-59,5)	<b>0,000</b>
Фиброз стромы	59	92,2 (82,5-96,7)	62	96,9 (89,2-99,2)	0,244	14	21,9 (7,8-48,1)	46	71,9 (57,6-82,8)	<b>0,000</b>
Склероз стенок спиральных артерий	55	85,9 (74,4-92,8)	56	87,5 (76,4-93,8)	0,795	12	18,8 (5,7-47,0)	44	68,8 (54,1-80,5)	<b>0,000</b>
Всего (2 и более признаков)	64	100	64	100	0,999	2	8,4%	46	71,9	<b>0,000</b>



При иммуногистохимическом исследовании отмечена достоверно значимая нормализация показателей экспрессии рецепторов половых стероидов у женщин основной группы после лечения: увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов с отрицательных/слабых значений в 100% случаев до слабых/средних в 31,3/68,8% – ( $p=0,000$ ) в железах и до средних/сильных в 43,8/56,3% – в строме эндометрия ( $p=0,000$ ), и прогестероновых рецепторов с отрицательных/слабых значений в 100% случаев до слабых/средних в 37,5/62,5% – в железах ( $p=0,012$ ) и до средних/сильных в 28,1/71,9% ( $p=0,000$ ) – в строме. У пациенток группы сравнения отмечена только тенденция в сторону нормализации показателей рецептивности (достоверно незначимая).

В ходе лечения не было зафиксировано никаких нежелательных явлений и осложнений при проведении данной терапии.

Вторичным критерием оценки эффективности лечения в данном исследовании было количество наступивших беременностей (по данным катамнеза (Таблица 2). В течение первого года после окончания терапии спонтанное наступление беременности наблюдалось в 1,6 раз чаще – у 29/64 женщин (45,3%) в I группе против 18/64 (28,1%) – во II ( $p=0,044$ ). ОШ по критерию наступление беременности составило 2,12 (95% ДИ: 1,02-4,41). ОР по этому же показателю составила 1,61 (95% ДИ: 1,00- 2,59), при этом число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить положительный результат составило – 5,82 (чувствительность – 0,617, специфичность – 0,568).

Для достижения беременности во II группе в 2 раза большему количеству пациенток потребовалось проведение процедуры ЭКО по сравнению с пациентками I группы (22,3% и 10,3% соответственно,  $p=0,001$ ).

Таблица 2 – Эффективность лечения по критериям вторичной оценки (количество наступивших беременностей и их исходы) (n, X% от общего числа пациентов; 95% ДИ)

Показатель / группы	I, n=64		II, n=64		p I-II
	Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	
Количество беременностей	29	45,3 (28,8-62,9)	18	28,1 (12,7-51,2)	<b>0,044</b>
Количество родов	26	40,6 (24,2-59,5)	8	12,5 (2,2-47,1)	<b>0,000</b>
Количество выкидышей в I триместре	3	4,7 (0,2-60,1)	7	10,9 (1,6-47,9)	0,188
Количество выкидышей во II триместре	0	0	3	4,7 (0,2-60,1)	0,080

Срочными родами закончились беременности в 26/29 случаях (89,7%) в основной группе, что в 2 раза выше по сравнению со II – 8/18 (44,4%) (p=0,000). ОШ = 10,83 (95% ДИ: 2,38-49,24). ОР по показателю срочных родов среди всех пролеченных женщин, составил 3,25 (95% ДИ: 1,59 – 6,63), при этом число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить положительный результат составило – 3,56 (чувствительность – 0,765, специфичность – 0,596). Спонтанными выкидышами завершилось в 5,4 раза меньше беременностей – 10,3% (3/29) против 55,6% (10/18) соответственно (p=0,044). Кроме того, у 3 (6,7%) пациенток II группы зафиксирована неразвивающаяся беременность.

Таким образом, учитывая значительное улучшение течения ХЭ после трех циклов процедур по данным морфологического исследования, УЗИ и гистероскопии, считаем разработанный метод наиболее оптимальным для лечения данной патологии. На основании проведенного исследования и полученных результатов нами разработан алгоритм диагностики и лечения хронического гипопластического эндометрита у женщин с бесплодием (схема).



Схема – Алгоритм диагностики и лечения бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом и гипоплазией эндометрия

## ВЫВОДЫ

1. Предикторами хронического эндометрита у пациенток с бесплодием являются наличие в анамнезе ИППП, высокая частота невынашивания беременности и повторных выскабливаний полости матки, связанных с потерей беременности.

2. Морфологические параметры эндометрия при гипопластическом варианте хронического эндометрита у пациенток с бесплодием характеризуются наличием лимфоидных воспалительных инфильтратов, плазматических клеток, фиброза стромы и склероза стенок базальных артерий. По данным иммуногистохимического исследования в 56,3% случаев есть активация воспалительного процесса, аутоиммунный компонент верифицирован у 34,4% пациентов. Гемодинамические нарушения в сосудах матки характеризуется синхронным увеличением пульсационного индекса в маточных, аркуатных, базальных и спиральных артериях.

3. Специфические маркеры снижения рецептивности эндометрия по данным иммуногистохимического исследования в первой фазе менструального цикла характеризуются низкими значениями экспрессии

рецепторов стероидных гормонов: эстрогеновых – отрицательные/слабые в 100% случаев в железах, отрицательные/слабые в 65,6% и средние в 34,4% в строме эндометрия, прогестероновых – отрицательные/слабые в 100% в железах и строме.

4. Алгоритм диагностики гипопластического варианта хронического эндометрита у пациенток с бесплодием основан на определении толщины М-эха менее 8 мм по данным ультразвукографии, морфологических признаков хронического эндометрита, доплерометрических признаков нарушения гемодинамики в маточных, аркуатных, базальных и спиральных артериях.

5. Разработанный нами метод лечения позволяет добиться морфологически подтвержденного регресса хронического воспалительного процесса у 90,6% пациенток, восстановить нормальную структуру и толщину эндометрия ( $8,6 \pm 0,3$  мм;  $p=0,0001$ ), гемодинамику в маточных артериях и его рецептивность, что указывает на патогенетическое действие разработанного метода на основные механизмы развития заболевания.

6. Клиническая эффективность разработанного метода лечения подтверждается восстановлением фертильности. В течение первого года после окончания терапии спонтанное наступление беременности наблюдается в 1,6 раз чаще – у пациенток, получавших орошение полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком, по сравнению с пациентками, не получавшими его. Срочными родами завершается в 2 раза больше беременностей, спонтанными выкидышами – в 5,4 раза меньше.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики гипопластического варианта хронического эндометрита у пациенток с бесплодием необходимо провести:

- ультрасонографию на 12-14 день менструального цикла (день предполагаемой овуляции) и определить толщину М-эха, а также косвенные признаки ХЭ (по данным В.Н. Демидова);
- морфологическое исследование эндометрия в среднюю фазу пролиферации (на 7-10 д. ц.) и на 6-7 день после овуляции; забор материала следует выполнять с помощью аспирационного пайпеля (Pipelle de Cornier; «Laboratoire C.C.D», Франция);
- цветное доплеровское картирование и спектральную доплерометрию для оценки гемодинамики сосудов матки – во II фазу менструального цикла (в период «окна имплантации»);

2. Гипопластический вариант хронического эндометрита у пациенток с бесплодием подтверждается толщиной М-эха менее 8 мм и присутствием косвенных признаков ХЭ по данным УЗИ, наличием морфологических признаков – лимфоидных инфильтратов, плазматических клеток, фиброза стромы и склероза стенок базальных артерий; доплерометрическими признаками нарушения гемодинамики в маточных, аркуатных, базальных и спиральных артериях по увеличению пульсационного индекса на 15-70% по сравнению с референсными значениями.

3. Комплексное лечение пациенток с гипопластическим вариантом хронического эндометрита, страдающих бесплодием, включает:

- медикаментозную (гормональную) терапию (дидрогестерон 10 мг по 2 раза в день с 11 по 25 дни менструального цикла на протяжении всего периода наблюдения, т.е. 6 циклов);
- магнитолазерную терапию на низ живота от аппарата «Матрикс» (ТУ 9444-004-72085060-2007 в исполнении 4К–МАЯС.987909.001-01) в первую фазу менструального цикла (сразу после прекращения менструальных выделений); методика контактная, стабильная,

чрезкожная – излучающую головку ЛО2 с зеркальной насадкой ЗН-50 располагают на передней брюшной стенке в области проекции матки; длина волны 0,89 мкм, импульсная мощность 5–7 Вт, частота 80–150 Гц, продолжительность процедуры 10 мин., на курс – 10 процедур, повторный курс через 3 месяца (всего – 2 курса).

- орошение полости матки лекарственными растворами, кавитированными низкочастотным ультразвуком с использованием аппарата ФОТЕК АК100-25; во время 1-го курса применяют 0,05 % раствор водного хлоргексидина – 200 мл, во 2 и 3-м – раствор имунофана со стерильным физиологическим раствором в соотношении 1/50; продолжительность одной процедуры 5 мин., количество процедур на один курс – 5, количество курсов – три, между курсами – перерыв 1 месяц.
4. Комплексное лечение назначают при отсутствии противопоказаний к каждому методу, которые изложены в инструкциях по применению.
  5. Контроль эффективности лечения проводят через 2 месяца после его окончания с использованием диагностических методов, представленных в пункте 1.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективным направлением является поиск новых лекарственных препаратов и физиотерапевтических методов, имеющих иные точки приложения, в отличие от уже изученных и не оправдавших ожидания клиницистов, в соответствии с современными представлениями о патогенезе гипопластического варианта хронического эндометрита.

Актуальным является поиск ранних маркеров хронического эндометрита, позволяющих определить риск исхода в бесплодие еще на доклинической стадии заболевания, в особенности, возможностей их оценки, например, с использованием современных ИТ-технологий, поиска алгоритма решений на основе компьютерных программ в режиме реального времени.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в журналах, рекомендованных ВАК:**

1. Глухов, Е.Ю. Опыт применения ультразвука низкой частоты при лечении эндометритов / Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, А.М. Богданова, И.В. Лаврентьева // **Медицинский альманах.** – 2012. – № 5 (24). – С. 99-101.
2. Глухов, Е.Ю. Лечение хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия с использованием низкочастотного ультразвука / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // **Медицинский альманах.** – 2014. – №5 (35). – С. 106-110.
3. Мелкозерова, О.А. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Е.Ю. Глухов, Д.В. Погорелко, А.М. Богданова, Г.Н. Чистякова // **Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология.** – 2015. – № 1 (86). – С. 25-32.
4. Глухов, Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2015. – № 1. – С. 32-37.
5. Богданова, А.М. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита / А.М. Богданова, Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке. **Акушерство и гинекология.** – 2017. – № 2. – С. 90-96.

### **Патент на изобретение:**

6. Способ лечения бесплодия на фоне хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия. Патент на изобретение № 2571236. Зарегистрирован 19 ноября 2015 г. Авторы: Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева, Г.Я., Бучок, Ю.В. Кононов, С.Л. Локшин, М.С. Починщикова. Опубликовано 20.12.2015. Бюллетень № 35.

### **Публикации в других журналах и материалах конференций:**

7. Глухов, Е.Ю. Опыт применения ультразвука низкой частоты при лечении эндометритов / Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, А.М. Богданова, И.В. Лаврентьева // *Жіночий Лікар*. – 2012. – № 6. – С. 38-42.
8. Глухов, Е.Ю. «Волшебные» пузырьки? Кавитированные ультразвуком растворы в терапии акушерских и гинекологических заболеваний / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // *StatusPraesens*. Акушерство, гинекология, бесплодный брак. – 2014. – №22. – С. 23-29.
9. Глухов, Е.Ю. Использование кавитированных растворов в лечении хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // сб. тезисов VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 6-9 сентября 2014 года, г. Сочи. – М., 2014. – С. 19.
10. Глухов, Е.Ю. Способ лечения бесплодия на фоне хронического эндометрита с гипоплазией эндометрия: описание изобретения к патенту № 2571236 / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева, Г.Я., Бучок, Ю.В. Кононов, С.Л. Локшин, М.С. Починщикова // *Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент)*. 2015. – №35, 20.12.2015. – 1-13 с.

### **Руководства для врачей:**

11. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов: практическое руководство для врачей / Коллектив авторов: Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, И. В. Лаврентьева, А.М. Богданова и др. – Екатеринбург: «VIP-Урал», 2014. – 68 с.
12. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний: практическое руководство для врачей / Коллектив авторов: Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, О.А. Мелкозерова, А.М. Богданова и др. – Екатеринбург, 2017. – 124 с.



### **Книга:**

13. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине / Под. Ред. В.Е. Радзинского, Е.Ю. Глухова. Коллектив авторов: В.Е. Радзинский, Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, А.М. Богданова и др. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 344 с.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

НЧУЗ – низкочастотный ультразвук

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ХЭ – хронический эндометрит

---

Подписано в печать: 25.04.2018  
Формат А5  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Тираж 100 Экз.  
Заказ №329\_1  
Типография ООО "Цифровичок"  
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13