

На правах рукописи

Казанцев Владимир Алексеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОМ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Михнина Елена Андреевна

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта», заведующий отделом репродуктологии;

Долгушина Валентина Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится "___" _____ 2024 г. в ___ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России и на сайте www.1spbgmu.ru.

Автореферат разослан "___" _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Молчанов О.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Демографический кризис в России существенно актуализировал проблему бесплодных браков, частота которых в различных регионах страны составляет от 17,2 до 24% (Письмо МЗ РФ, 2019).

Несмотря на совершенствование методов лечения бесплодия и появление инновационных репродуктивных технологий, их суммарная эффективность остается в пределах 25-30% (Szamatowicz M., 2016; Chambers G.M., Dyer S., 2021). Сложность проблемы обусловлена многообразием факторов, влияющих на имплантацию трофобласта, что особенно отчетливо проявляется при неспецифическом хроническом эндометрите (НХЭ), в 83% случаев сопровождающимся бесплодием (Fox C., Morin S., 2016). У больных хроническим эндометритом (ХЭ) неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона составляют от 42 до 60% (Лихачева В.В., Зорина В.Н., 2017; Bashiri A., Halper K.I., 2018; Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С. и соавт., 2022).

Особенности ХЭ определяются его давностью, этиологией, степенью выраженности морфологических изменений и нарушений иммунной реактивности эндометрия. Клинические проявления НХЭ неспецифичны и не могут быть использованы для диагностики. Диагноз ХЭ устанавливают на основании морфологических критериев (Железнов Б.И., Логинова Н.Е., 1977, Хмельницкий О.К., 1994, Кузнецова А.В., 2000; Долгушин И.И., Долгушина В.Ф., Асташкина М.В. и соавт., 2021).

При НХЭ аномальные уровни воспалительных цитокинов и хемокинов влияют на типовой состав и взаимодействие иммунных клеток (Kitaya K, Matsubayashi H., 2016; Han AR, Lee SK., 2018), что изменяет функции эндометрия, обеспечивающие имплантацию (Chiokadze M., Bär C., 2020), Хроническое воспаление сопровождается микрополипной трансформацией люминального эпителия (ЛЭ), формированием полипов эндометрия и лимфофолликулярных скоплений в функциональном слое (Железнов Б.И., Логинова Н.Е., 1977; Хмельницкий О.К., 1994; Кузнецова А.В. 2000; Cicinelly E. et al., 2010, 2019; Kitaya K. et al., 2015-19; Эллиниди В.Н. с соавт., 2017).

Разработанность темы исследования

На сегодняшний день не досконально изучены особенности местного иммунитета и клинические проявления у больных с неудачами ЭКО при НХЭ, отсутствуют рекомендации по оценке эндометриального воспаления в клинической практике (Vicetti Miguel R.D. et al., 2011) и проведению терапии

НХЭ (Drizi A. et al., 2020; Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., 2023). В качестве стандартного лечения НХЭ, как правило, предлагается антибактериальная терапия (Kitaya K. et al., 2017; Cicinelli E. et al., 2018; Vitagliano A. et al., 2018).

Отсутствие понимания патогенетических закономерностей развития воспаления и роли иммунных клеток эндометрия при НХЭ препятствуют созданию эффективного алгоритма его терапии у женщин с бесплодием, в том числе при проведении ЭКО.

Цель исследования - улучшить результаты диагностики и лечения клинико-морфологических вариантов хронического эндометрита при неудачах экстракорпорального оплодотворения.

Задачи:

1. На основе патоморфологических особенностей эндометрия выделить клинико-морфологические варианты хронического эндометрита, определить их частоту и проследить динамику развития при бесплодии.

2. Установить характерные клинические проявления подтипов эндометрита на основании особенностей анамнеза женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом.

3. Оценить значение показателей местного иммунитета при различных вариантах хронического эндометрита у пациенток, планирующих экстракорпоральное оплодотворение.

4. Определить влияние комплексной терапии подтипов хронического эндометрита на патоморфологическую динамику, локальный иммунитет и частоту наступления клинической беременности при экстракорпоральном оплодотворении.

Научная новизна исследования

Впервые для диагностики различных форм хронического воспаления в эндометрии предложена оценка комплекса морфологических и иммуногистохимических изменений эндометрия у женщин с бесплодием, планирующих программы экстракорпорального оплодотворения.

Впервые у женщин с нарушением репродуктивной функции определены стадии длительного пролиферативного воспаления, характеризующиеся формированием основных клинико-морфологических вариантов хронического эндометрита, лимфоидного неогенеза, которые обуславливают дифференцированный подход к терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые установлена универсальная пластичность субпопуляций NK-CD56⁺, CD16⁺ и В- CD20⁺, CD138⁺ клеток эндометрия, определяющая

клинико-морфологические варианты полипоидного и фолликулярного хронического эндометрита. Оценка особенностей локального иммунного ответа позволила не только выявить воспалительный компонент, но и установить гиперактивный характер процесса, что необходимо учитывать при подготовке к ЭКО.

Впервые выявлена зависимость эффективности программ экстракорпорального оплодотворения от клинико-морфологических форм хронического эндометрита, показана эффективность терапии антибиотиками широкого спектра действия при интерстициальной форме хронического эндометрита у женщин с бесплодием и недостаточность аналогичного лечения при фолликулярном эндометрите.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Хронический эндометрит у женщин с неэффективным экстракорпоральным оплодотворением представлен тремя основными клинико-морфологическими изолированными вариантами: интерстициальный (27,6 %), полипоидный (27,9 %) и фолликулярный (31 %) эндометрит. Сочетанные формы встречаются в 13,5% случаев.

2. Основным клиническим проявлением хронического эндометрита у больных с бесплодием при неэффективном ЭКО являются аномальные маточные кровотечения (43,1%), приведшие к хронической железодефицитной анемии у 42,0% пациенток. При этом степень выраженности клинических проявлений хронического эндометрита при его различных клинико-морфологических вариантах значимо отличается ($p < 0,05$).

3. Комплексное лечение при всех клинико-морфологических вариантах хронического эндометрита с учетом оценки степени мононуклеарной инфильтрации эндометрия приводит к регрессу хронического воспаления и наступлению клинической беременности при экстракорпоральном оплодотворении у 30,9% пациенток.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации по исследованию патогенеза, разработке и усовершенствованию диагностики ХЭ, оптимизации его терапии и подготовке женщин с бесплодием к программам ЭКО с внедрением в клиническую практику соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (пункт направления исследований 4: разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профили осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний), медицинской отрасли науки.

Апробация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации доложены на IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019), III международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2019), на конкурсе научных работ молодых учёных 3-го Всероссийского научно-практического конгресса с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2021).

Апробация диссертации проведена на кафедральном совещании сотрудников кафедр акушерства, гинекологии и репродуктологии и акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол №2 от 11.10.2023).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Минобрнауки России.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и клиническую работу кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова Минздрава России, по подготовке женщин с бесплодием и неспецифическим хроническим эндометритом к программам ЭКО.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие на всех этапах исследования, включая отбор больных, сбор анамнеза, обследование, статистическую обработку и оценку полученных данных, наблюдение за больными, проведение терапии, в том числе программ экстракорпорального оплодотворения. Все разделы диссертации написаны лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах формата А4 и включает в себя: введение, литературный обзор, главы, посвященные клинической

характеристике пациентов и методам исследования, результатам собственных исследований, обсуждению и заключению, выводам, практическим рекомендациям. Список литературы содержит 226 источников, в том числе 42 отечественных и 184 иностранных авторов. В диссертации 35 таблиц и 27 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология исследования

Исследование было организовано как когортное контролируемое проспективное с формированием подгрупп больных на основе морфологических критериев состояния эндометрия.

Работа выполнена в 2018–2020 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.). Клинические наблюдения проводились в Санкт-Петербургском центре “Мать и дитя” (главный врач - к.м.н. Дубинин А.А.), патоморфологические исследования выполнялись во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (директор - член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Алексанин С.С.).

Материал исследования

Предметом исследования были 589 пациенток. Основная группа представлена 548 больными хроническим эндометритом, обратившимися для лечения бесплодия с применением программ ЭКО, включенных в исследование в соответствии с критериями отбора, представленными в табл. 1.

В контрольную группу включена 41 фертильная женщина с одними и более срочными родами в анамнезе. В этой группе возможные предпосылки к нарушению фертильности были исключены по результатам исследования гормональной функции яичников, данным гистеросальпингографии, гистероскопии и биопсии эндометрия с гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием. Критерии отбора представлены в табл. 2.

Средний возраст пациенток основной группы составил $32,8 \pm 5,2$ года с медианой 32 года. Средний возраст женщин в группе контроля был $30,8 \pm 5,2$ года с медианой – 29,5 лет (U-test $p= 0,06$).

У всех пациенток, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие на выполнение инвазивного исследования.

Таблица 1 – Критерии отбора пациенток в основную группу

Критерии включения
- хронический эндометрит, подтвержденный гистологически;
- бесплодие более 12 месяцев;
- возраст до 40 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- планирование программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ).
Критерии невключения
- диффузный фиброз стромы эндометрия без мононуклеарной инфильтрации;
- железистые полипы эндометрия;
- гиперплазия эндометрия без атипии;
- лейомиома матки, требующая оперативного лечения;
- аденомиоз II-III ст.
- антифосфолипидный синдром;
- гипергонадотропная недостаточность яичников;
- гиперпролактинемическая недостаточность яичников;
-врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- системные аутоиммунные заболевания;
- инфекционные и тяжелые соматические заболевания;
Критерии исключения
- наличие противопоказаний к проведению ЭКО;
- онкологические заболевания.

Таблица 2 – Критерии отбора женщин в контрольную группу

Критерии включения
- нормальная гистологическая картина биоптата эндометрия;
- одни или более срочные роды в анамнезе;
- возраст до 40 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- результаты исследования гормональной функции яичников в пределах нормы;
- отсутствие патологии при сальпингографии;

- нормальная гистероскопическая картина

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 26.11.2018г.

В соответствии с приказом Минздрава РФ N803н от 31.07.2020 г. “О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению” перед выполнением инвазивных методов обследования все женщины прошли клиническое, ультразвуковое, гормональное и бактериологическое обследование, по показаниям были консультированы профильными специалистами и получили рекомендованную терапию.

Дизайн и этапы исследования

При планировании исследования были намечены и реализованы следующие этапы:

I этап. *Отбор пациенток для включения в исследование.* Из потока пациенток, направленных на ЭКО, выявляли и дообследовали больных хроническим эндометритом (ХЭ). По результатам биопсии эндометрия пациенток распределяли в соответствующие подгруппы.

II этап. *Выявление клинических и анамнестических особенностей подгрупп.* Анализ анамнестических и клинических данных в сравнении с контрольной группой фертильных женщин позволил определить динамику продуктивного воспаления и особенности клинико-морфологических форм хронического эндометрита.

III этап. *Комплексное лечение.* Проводимая антибиотикотерапия была индивидуальной и специфичной для наиболее вероятных возбудителей. Назначались препараты широкого спектра действия, указанные в Клинических рекомендациях МЗ РФ, также учитывались результаты пересмотра системы базы данных Кокрейна 2020 года (R. F. Savaris et al., 2020). В комплексное лечение хронического эндометрита были включены пероральные антибиотики широкого спектра действия: доксициклин по 200 мг каждые 24 часа в течение 14 дней или левофлоксацин по 500 мг каждые 24 часа, или офлоксацин по 200-400 мг два раза в день в течение 14 дней и метронидазол по 500 мг два раза в день в течение 14 дней. По показаниям назначалась антианемическая и гемостатическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты. Лечение позволило устранить аномальные маточные кровотечения, восстановить уровень ферритина, сывороточного

железа и гемоглобина. При отсутствии противопоказаний, согласно принятым рекомендациям, проводилось физиотерапевтическое лечение (электрофорез, УЗ-, магнито-, лазеротерапия). При ановуляторном синдроме или недостаточности лютеиновой фазы овариального цикла назначали дидрогестерон по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки, длительно – до наступления беременности. При наличии железисто-фиброзных полипов эндометрия, согласно клиническим рекомендациям, выполняли гистероскопическую резекцию полипов с применением фиброгистероскопа Olympus HUF-XP (Япония). Через месяц после окончания лечения у 202 (36,9% от 548) женщин с высокой или средней степенью активности ХЭ выполняли контрольное обследование (аспирационная биопсия с использованием системы Пайпель) в фолликулярную фазу овариального цикла. Интервал был определен в связи с данными о полной регенерации эндометрия течение 1 месяца после гистероскопической полипэктомии. Изменения ИГХ маркеров сравнивали до и после лечения антибиотиками. Если активность эндометрита сохранялась, лечение продолжалось.

IV этап. *Лечение бесплодия с использованием программ экстракорпорального оплодотворения.* При снижении степени воспалительного процесса было рекомендовано экстракорпоральное оплодотворение. Проведение программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) было выполнено стандартно в соответствии с клиническими рекомендациями. Контролируемая стимуляция яичников у всех пациенток проводилась со 2-3 дня менструального цикла по протоколу с применением препаратов рекомбинантных или мочевых гонадотропинов. Стартовая доза и объем введенных препаратов подбирались индивидуально. Триггерная доза хорионического гонадотропина вводилась после ультразвукового трансвагинального обследования на аппарате GE Voluson S6 при выявлении не менее трех лидирующих фолликулов диаметром от 17 мм. Пункция фолликулов яичников и аспирация яйцеклеток проводились под внутривенным обезболиванием в стерильных условиях через 34-36 часов после индукции овуляции с использованием одноразовых игл (Vitrolife Inc, США). Аспират фолликулярной жидкости передавался эмбриологу для оценки ооцит-кумулюсного комплекса в световой микроскопии. Через 1,5 – 3 часа оценивалась зрелость ооцитов. Зрелым ооцитом (MII) считалась яйцеклетка на стадии метафазы 2-го деления мейоза, имеющая первое полярное тельце. Культивирование ооцитов проводилось по стандартным эмбриологическим методикам. Оплодотворение ооцитов ЭКО или ЭКО/ИКСИ выбиралось индивидуально. Частота фертилизации оценивалась

через 16-18 часов после осеменения/инъекции. Развитие эмбриона и его качество оценивались ежедневно до момента внутриутробного переноса под инвертированным микроскопом при 400-кратном увеличении по количеству бластомеров, скорости фрагментации, симметрии размера клеток, многоядерности, степени уплотнения, грануляции и наличию вакуолей. В зависимости от морфологических особенностей эмбрионов на 3 - 5 сутки под ультразвуковым контролем с использованием катетера Кука (Cook Medical, Блумингтон, США) переносили в полость матки не более двух эмбрионов хорошего качества или на 5 сутки – одну или две бластоцисты. Поддержка лютеиновой фазы производилась препаратом микронизированного прогестерона в дозировке 600 мг в сутки. После переноса эмбрионов через 14 дней в сыворотке крови определялась концентрация β -субъединицы хорионического гонадотропина, на 21 день выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование для выявления наличия плодного яйца.

Оценка результатов исследования проводилась на основании законченных случаев в подгруппах женщин с различными клинико-морфологическими формами ХЭ по частоте наступления клинической беременности (визуализация при ультразвуковом исследовании плодного яйца).

Степень достоверности полученных данных

Работа выполнена на релевантном клиническом и лабораторном материале с использованием достаточного объема данных. Исследование подтверждено таблицами и фотографиями микропрепаратов. Проведены клинические наблюдения с применением антибактериальной терапии и программ экстракорпорального оплодотворения. Полученные результаты обработаны адекватными методами статистического анализа.

Методики гистологического и иммуногистохимического исследований

Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, выполняли стандартное гистологическое исследование. Промывку, обезвоживание в спиртах и заливку тканей в парафин осуществляли с помощью тканевого процессора LEICA TP1020. Нарезку парафиновых блоков выполняли на ротационном микротоме LEICA RM2255, срезы депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в балзам под предметное стекло для микроскопирования в световом микроскопе Leica DM2000 при увеличении $\times 200$. ИГХ исследование проводили при окраске лимфоцитов моноклональными антителами фирмы “Novocastra” (Великобритания) при увеличении $\times 400$, что обеспечивало стандартный размер диаметра поля зрения 250 мкм. Подсчет лимфоцитов

осуществляли в трех полях зрения. Диагноз «хронический эндометрит» устанавливали по биоптатам эндометрия при наличии моноклеарной инфильтрации стромы, очагового или диффузного фиброзирования стромы и склеротических изменений стенок спиральных сосудов (Железнов Б.И., Логинова Н.Е., 1977; Хмельницкий О.К., 1994). Активность воспалительного процесса при эндометрите оценивали по содержанию НК- лимфоцитов CD16⁺ в эндометрии методом «Quick Score»: А х В, где А - процент окрашенных клеток, В - интенсивность окраски (1 - слабая, 2-умеренная, 3-высокая) (Rhodes A. et al., 2000). Референтными значениями содержания НК-лимфоцитов CD16⁺ в физиологическом эндометрии считали количество клеток менее 10 в поле зрения. Низкой степени активности эндометрита соответствовало содержание НК - клеток CD16⁺, превышающее 20 клеток, средней степени –30 - 40 клеток, высокой – более 40 клеток в поле зрения.

Статистическая обработка результатов

Накопление и первичную статистическую обработку данных выполняли в Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили в программе Statistica v.10 StatSoft Corporation. Использовали основные описательные статистики, критерий Шапиро-Уилка. Сравнение межгрупповых различий выполняли с использованием непараметрического межгруппового дисперсионного анализа модуля ANOVA. Применяли тест Краскела–Уоллиса для внутригрупповых сравнений, U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для сравнения частот использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точный метод Фишера. Критическим уровнем статистической значимости считали $p=0,05$. Корреляцию переменных оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена с вычислением доверительных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установить этиологическую причину ХЭ в проведенном исследовании не удалось, поэтому ХЭ был признан неспецифическим (НХЭ). Неудачные программы ЭКО в анамнезе имели 492 (89,8%) пациентки, при этом только у 22,15% (109/492) женщин была получена клиническая беременность, которая прервалась на раннем сроке. Вторичное бесплодие было более чем в половине случаев (60%, 329/548), при этом у 55,8% (306/548) женщин установлено трубное бесплодие. На сочетание ХЭ с трубным бесплодием указывают и другие авторы (Chen Y.Q. et al., 2016). Привычное невынашивание беременности среди женщин с НХЭ установлено в 4% (22/548) случаев. Эти данные не расходятся с популяционными значениями

(Bashiri A. et al., 2018). Из реализованных беременностей у пациенток с НХЭ по сравнению с женщинами группы контроля статистически значимо чаще было количество преждевременных родов, самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках (17%, 261/1534 беременностей против 0 и 42%, 644/1534 беременностей против 0, соответственно, $p < 0,001$), и меньше количество срочных родов (11%, 169/1534 беременностей против 60,8%, 59/97 беременностей, $p < 0,001$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов (Chen Y.Q. et al., 2016).

Высокая частота железодефицитной анемии, диагностированной у 42% (230/548) больных, свидетельствовала о длительности основного заболевания и не была обусловлена соматическими болезнями, так, частота хронического гастрита у женщин с НХЭ была сопоставимой с показателями у фертильных женщин. Данные о частоте анемии у больных ХЭ в доступной литературе не встретились.

Особенностью клинических проявлений НХЭ у больных были длительные обильные менструации, которые в структуре гинекологической заболеваемости составляли 21,9% (236/1079 заболеваний) и отмечены у 43,1% (236/548) пациенток. По данным многих авторов (Groth J.V., 2018; Larsen E.C. et al., 2013) этот показатель у женщин, страдающих ХЭ, выявляется от 30,8 до 55,9% случаев. В структуре гинекологической заболеваемости у женщин с НХЭ были выявлены и коморбидные хронические состояния, имеющие общее этиопатогенетическое происхождение и влияющие на репродуктивную функцию. Так, две трети пациенток (62,2%, 341/548) имели спаечный процесс органов малого таза I-III степени по классификации Американского общества фертильности (R-AFS, 1985), у 4% (22/548) обследованных женщин были выявлены синехии в полости матки, что отмечали и другие авторы (Ağaçayak E et al., 2016).

Общая заболеваемость у пациенток с НХЭ составила 4,27 на каждую больную, что превышало этот показатель (1,54) у фертильных женщин.

При гистологическом исследовании эндометрия у женщин с НХЭ установлено наличие интерстициального воспаления эндометрия во всех случаях. Лишь у 27,6% (151/548) больных выявлен изолированный интерстициальный эндометрит. Комбинация с микрополипной трансформацией эпителия без макрополипов эндометрия была выявлена у 8,2% (45/548) пациенток, сочетание с железисто-фиброзными полипами в эндометрии установлено у 19,7% (108/548) женщин. Помимо интерстициального воспаления в 44,5% (244/548) случаев в функциональном слое эндометрия присутствовали лимфоидные фолликулы, при этом в 13,5% (74/548) случаев было выявлено их сочетание с микро- и макрополипами. В

единственной работе по описанию клинко-морфологических форм ХЭ, представленной в литературе, частота распространения фолликулярной формы ХЭ среди женщин с неудачными попытками ЭКО составила 15% (45/299), полипоидной формы с наличием железисто-фиброзных полипов – 13,8% (41/299) (Феоктистов А. А. с соавт. 2015). На основании выявленных морфологических особенностей хронического эндометрита были сформированы 5 клинических подгрупп ХЭ, представленных на рисунке 1.

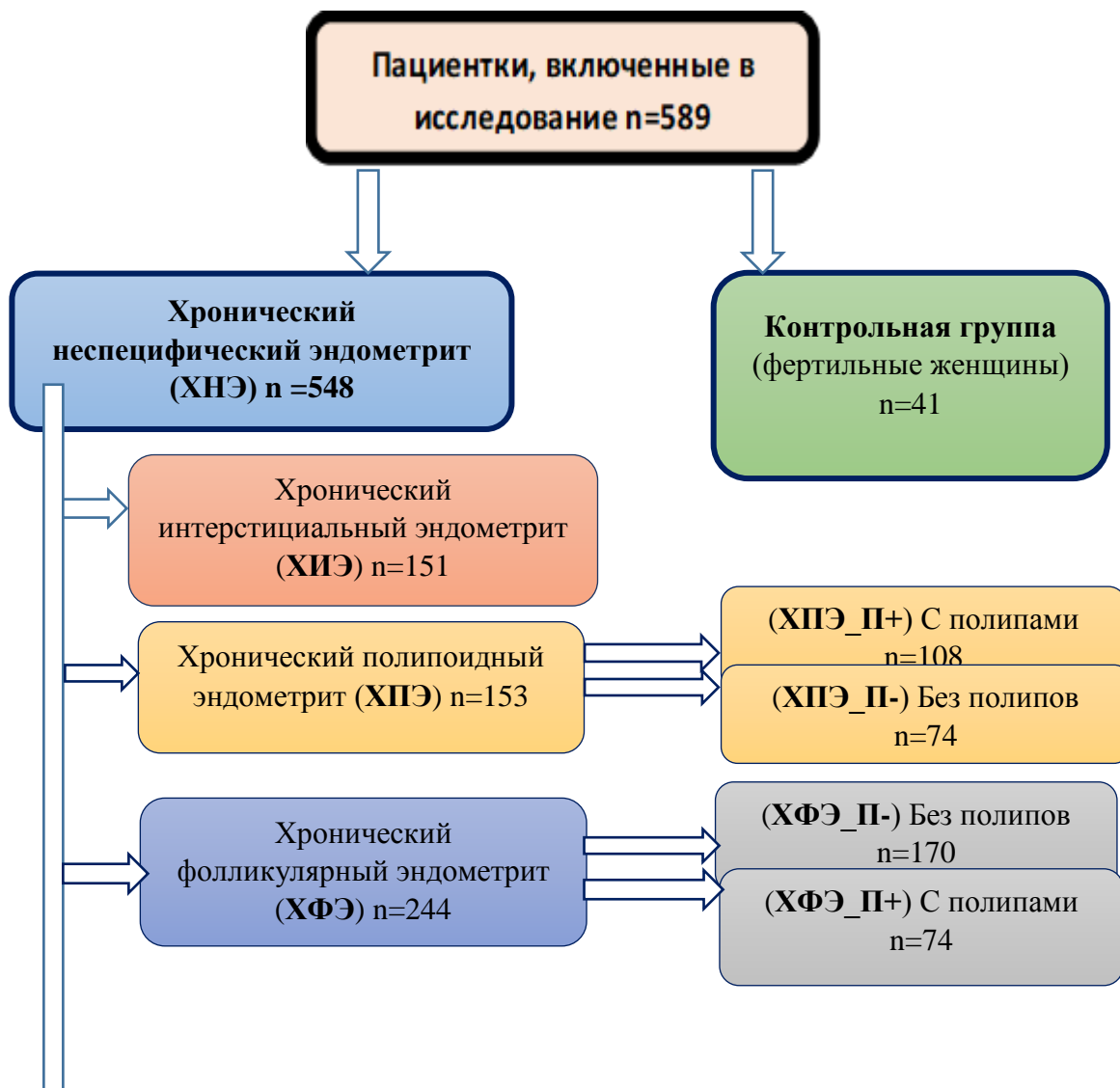


Рисунок 1 – Структурная схема разделения больных хроническим эндометритом на аналитические подгруппы.

Для оценки динамики заболевания проанализирована длительность бесплодия, полученные результаты представлены на рисунке 2.

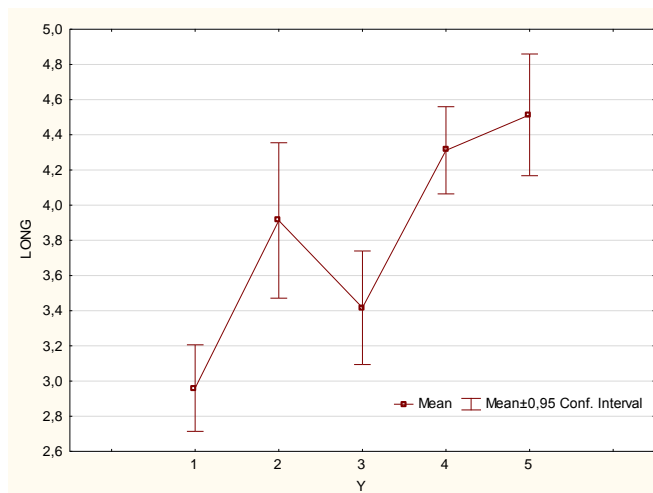


Рисунок 2 – Средняя длительность бесплодия (годы) в подгруппах хронического эндометрита

Примечание: Группы: 1 – ХИЭ; 2 – ХПЭ_П-; 3 – ХПЭ_П+; 4 – ХФЭ_П-; 5 – ХФЭ_П+.

При средней длительности бесплодия у женщин с ХЭ 3,8 (1,7) года его продолжительность возрастала от интерстициального (ХИЭ; 2,96 (1,5) года) к фолликулярному (ХФЭ: ХФЭ_П-, 4,25 (1,6) и ХФЭ_П+, 4,5 (1,5)). Средняя продолжительность бесплодия при ХФЭ исчислялась в 4,4 (1,6) года. Временной интервал между стадиями процесса определялся в районе года. По отношению к ХИЭ, за исключением подгруппы ХПЭ_П+, все подгруппы имели статистически значимые различия по длительности бесплодия. Средняя длительность бесплодия у женщин в подгруппе ХПЭ_П+ была больше, чем в подгруппе ХИЭ, но отличалась статистически не значимо ($p=0,048$). Таким образом, длительность заболевания нарастала от ХИЭ к ХФЭ, промежуточное место занимает ХПЭ.

Полученные результаты свидетельствовали о длительном воспалительном процессе в эндометрии, который обусловил изменения ткани эндометрия, а комплексная оценка всех выявленных изменений позволила выделить и охарактеризовать этапы развития этого процесса. На эволюцию воспалительного процесса при ХЭ с формированием полипов указывают и Vitagliano A. et al. (2021). Таким образом, длительность заболевания является важным фактором, определяющим гистологическую прогрессию заболевания.

Болевой синдром и аномальные маточные кровотечения (АМК) вне обострения сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний у женщин с ХЭ могут считаться проявлениями хронического воспаления в эндометрии. Частота болевого синдрома и АМК представлены на рисунке 3.

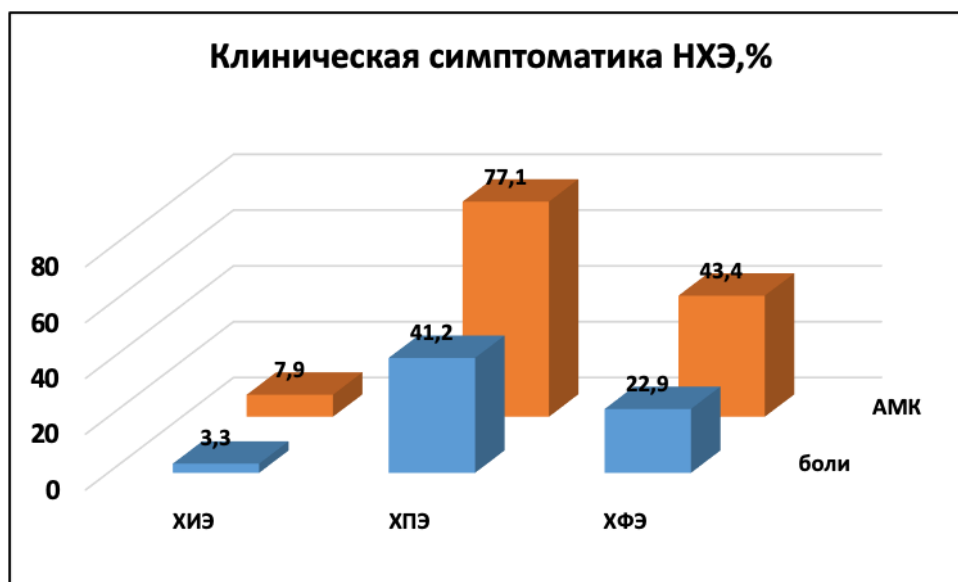


Рисунок 3 - Частота болевого синдрома и аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин с неспецифическим хроническим эндометритом (НХЭ), %.

Примечание: Группы: ХИЭ – хронический интерстициальный эндометрит; ХПЭ – хронический полипоидный эндометрит; ХФЭ – хронический фолликулярный эндометрит.

Среди всех пациенток с НХЭ боли в области таза отмечали 22,6% женщин. Наименее часто (3,3%) болевой синдром встречался в подгруппе ХИЭ, наиболее часто в 41,2% случаев – при ХПЭ. При ХФЭ частота болевого синдрома составляла 22,9%. Создается впечатление, что присоединение аутоиммунного компонента воспаления при переходе процесса в стадию формирования лимфоидных фолликулов (ХФЭ) приводит к изменению характера воспаления и снижению частоты болевого синдрома. Аналогичным образом складывается ситуация с АМК: их частота нарастает от стадии ХИЭ (7,9%) к ХПЭ (77,1%) и снижается в стадии ХФЭ (43,4%).

При детализации симптоматики по исследуемым подгруппам (рисунок 4) наибольшая частота болей - отмечалась в подгруппе ХФЭ_П+ (55,4%) и значимо не отличалась от частоты в подгруппе ХПЭ_П- (46,7%). Болевой синдром встречался статистически значимо реже в подгруппе ХФЭ_П- (8,8%) по сравнению с другими подгруппами. В подгруппе ХПЭ_П+ частота болевого синдрома составила 38,9% и статистически значимо отличалась от частоты болей в других подгруппах, за исключением ХФЭ_П+ (55,4%).

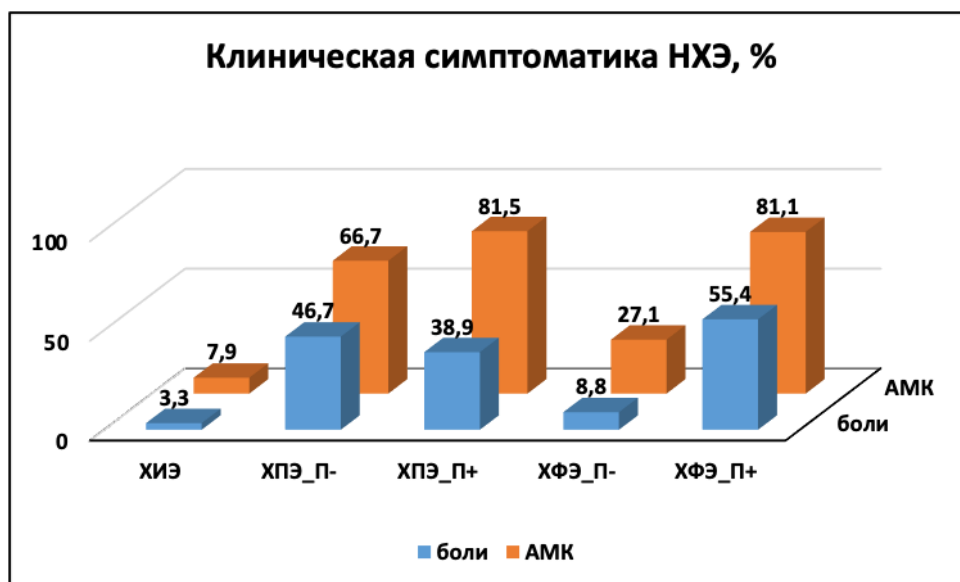


Рисунок 4. - Частота болевого синдрома и аномальных маточных кровотечений (АМК) в исследуемых подгруппах неспецифического хронического эндометрита (НХЭ),%

Примечание: Группы: ХИЭ – хронический интерстициальный эндометрит; ХПЭ_П- – хронический эндометрит с микрополипоидной трансформацией эпителия без макрополипов, ХПЭ_П+ – хронический эндометрит в сочетании микрополипоидной трансформацией с железисто-фиброзными полипами; ХФЭ_П- – эндометрит с лимфоидными фолликулами в функциональном слое эндометрия; ХФЭ_П+ – сочетание лимфоидных фолликулов с микро- и макрополипами.

У женщин с полипоидным эндометритом (ХПЭ_П-, ХПЭ_П+, ХФЭ_П+) частота АМК колебалась от 66 до 82%. На высокий процент АМК при наличии полипов эндометрия указывают и другие исследователи (Pereira N. et al., 2015).

Таким образом, согласно полученным нами результатам о длительности процесса и его клиническим симптомам, развитие НХЭ происходит от интерстициального эндометрита к фолликулярному как на стадии микрополипоидной трансформации люминального эпителия, так и на стадии формирования в эндометрии лимфоидных фолликулов.

При изучении особенностей топического воспаления при различных формах НХЭ в фолликулярную и лютеиновую фазы овариального цикла у женщин с бесплодием, планирующих программы экстракорпорального оплодотворения, установлено различное распределение субпопуляций НК-клеток и В-лимфоцитов в эндометрии. Уровни овариальных гормонов и показатели местного иммунитета представлены на рис. 5. В фолликулярную фазу цикла уровень эстрадиола в крови женщин во всех подгруппах НХЭ был сопоставимым с содержанием этого гормона у женщин группы контроля. Лютеиновая фаза овариального цикла у женщин с НХЭ

характеризовалась статистически значимо низким уровнем прогестерона в крови.

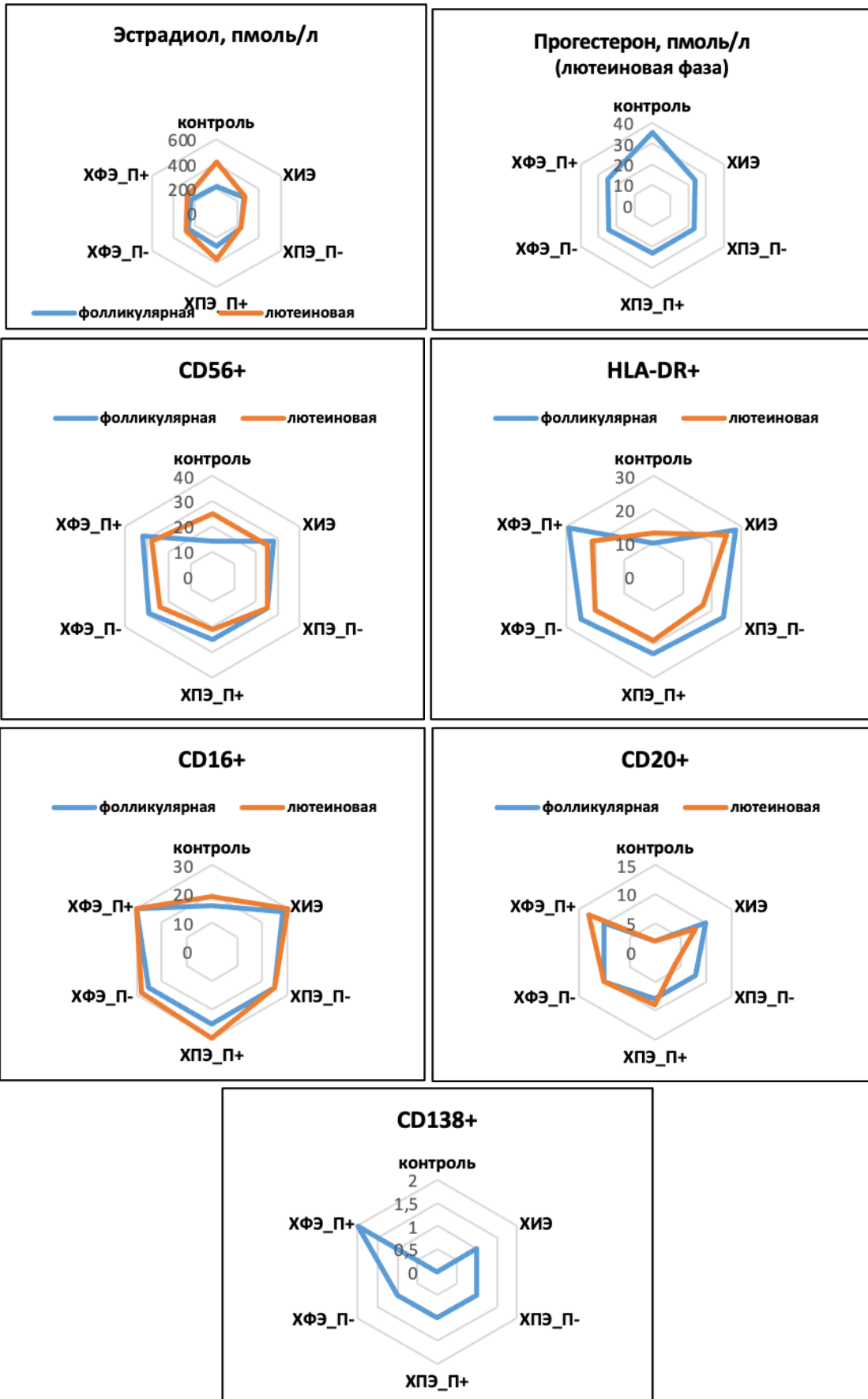


Рисунок 5 - Уровни эстрадиола и прогестерона в крови, показатели местного иммунитета у фертильных женщин и больных с неспецифическим хроническим эндометритом в зависимости от фазы овариального цикла (медианы)

Примечание к рис. 5: Группы: ХИЭ – хронический интерстициальный эндометрит; ХПЭ_П- – хронический эндометрит с микрополипоидной трансформацией эпителия без макрополипов, ХПЭ_П+ – хронический эндометрит в сочетании микрополипоидной трансформацией с железисто-фиброзными полипами; ХФЭ_П- – эндометрит с лимфоидными фолликулами в функциональном слое эндометрия; ХФЭ_П+ – сочетание лимфоидных фолликулов с микро- и макрополипами.

Известно влияние эстрогенов на синтез антител В-клетками через рецепторы, экспрессированные на поверхности В-лимфоцитов эндометрия (Jones V.G. et al. 2016), в то же время, рецепторов прогестерона на В-лимфоцитах не установлено (Henderson T.A. et al. 2003). На этом основании результаты измерения количества лимфоцитов, экспрессирующих CD138⁺, были объединены вне зависимости от фазы овариального цикла.

В фолликулярную фазу овариального цикла во всех подгруппах НХЭ (ХИЭ, ХПЭ_П-, ХПЭ_П+, ХФЭ_П-, ХФЭ_П+) установлено статистически значимое накопление НК- клеток CD56⁺ и CD16⁺, В-лимфоцитов CD20⁺ и активированных клеток HLA-DR⁺ по сравнению с фертильными женщинами, что свидетельствует об активации в эндометрии локального иммунитета и прогрессировании пролиферативного воспаления. При этом содержание НК-клеток CD56⁺ в эндометрии женщин в подгруппах фолликулярного эндометрита (ХФЭ_П- и ХФЭ_П+) было статистически значимо больше, чем в подгруппах с ХИЭ и ХПЭ. Межгрупповое сравнение экспрессии маркера активации HLA-DR⁺ на лимфоцитах эндометрия также показало нарастание его содержания в подгруппах фолликулярного эндометрита. Установлена средняя активность воспалительного процесса (содержание НК-клеток CD16⁺ было в пределах 25-28-30). Количество В-лимфоцитов CD20⁺ в эндометрии у женщин с фолликулярным эндометритом (ХФЭ_П-, ХФЭ_П+) было статистически значимо выше, чем в подгруппах с интерстициальным и полипоидным эндометритом. Различий в экспрессии маркеров внутри полипоидного (ХПЭ_П- и ХПЭ_П+) и фолликулярного (ХФЭ_П- и ХФЭ_П+) эндометритов не выявлено.

В лютеиновую фазу цикла содержание НК-клеток CD56⁺ в эндометрии женщин в подгруппах НХЭ было сопоставимо с результатами в группе фертильных женщин. Объясняется это тем, что субпопуляция эндометрия НК- CD56⁺ – это "uterus НК-клетки" (uNK) (Bulmer J.N. 2019; Van Acker H.N. 2017), которые выполняют и регуляторную, и эффекторную функции. UNK продуцируют цитокины, способные поддерживать иммунные реакции в ответ на вторжение комменсальной или патогенной микробиоты в области

барьерных слизистых оболочек (Elemam N.M., 2021) и проявляют цитолитическую активность (Strunz B., 2021). При беременности uNK обеспечивают инвазию трофобласта, спиральное ремоделирование артерий (Vivier E. 2018). Не установлено значимых различий в содержании uNK между подгруппами. Регуляторные свойства эндометриальных NK-клеток CD56⁺ в фолликулярную фазу цикла характеризовались множественной прямой корреляцией с количеством лимфоцитов CD138⁺ ($r=0,279$, $p<0,05$) в подгруппе ХИЭ и ($r=0,339$, $p<0,05$) в подгруппе ХПЭ_П+, а также с В-клетками CD20⁺ ($r=0,387$, $p<0,05$) в подгруппе ХИЭ, ($r=0,57$, $p<0,05$) в подгруппе ХПЭ_П-, ($r=0,461$, $p<0,05$) в подгруппе ХПЭ_П+ и ($r=0,230$, $p<0,05$) в подгруппе ХФЭ_П-. Количество NK-клеток CD16⁺, В-лимфоцитов CD20⁺, активированных клеток HLA-DR⁺, было статистически значимо выше, чем в группе фертильных женщин. Также установлено и статистически значимо повышенное содержание лимфоцитов с маркером CD138.

Субпопуляция NK-клеток CD16⁺ проявляет более высокую цитотоксическую активность к чувствительным мишеням, по сравнению с uNK, и имеет более широкий спектр механизмов запуска в апоптоз клеток-мишеней. Содержание В-клеток увеличивалось по мере развития пролиферативного процесса. По сравнению с другими подгруппами НХЭ экспрессия маркера В-клеток CD20⁺ была статистически значимо выше на лимфоцитах эндометрия обеих подгрупп с фолликулярным эндометритом, количество В-клеток между этими подгруппами было сопоставимо. Известно, что миграция циркулирующих В-лимфоцитов в стромальный слой эндометрия индуцируется грамотрицательными бактериями (Puente E. et al., 2019). При этом повышенное количество клеток CD138⁺ (молекула Syndecan-1) свидетельствовало о пролонгированном процессе трансэндотелиальной и трансэпителиальной миграции лимфоцитов. Синдекан-1-участвует в механизме ограничения, ослабления или разрешения воспаления (Teng Y.H., Aquino R.S., Park P.W., 2012). Кроме того, широкое разнообразие патогенов, включая вирусы (герпеса 1 и 2 типа), бактерии (гонококки, пневмококки, стафилококки) используют CD138 на клеточных поверхностях как рецепторы прикрепления. Множественные прямые корреляции между повышенным содержанием в эндометрии В-клеток CD20⁺ и лимфоцитов CD138⁺ свидетельствовали о гуморальной составляющей иммунного ответа. Такая корреляция ($r=0,272$, $p<0,05$) установлена в подгруппе ХИЭ, ($r=0,642$, $p<0,05$) в подгруппе ХПЭ_П-, ($r=0,422$, $p<0,05$) в подгруппе ХПЭ_П+ и ($r=0,284$, $p<0,05$) в подгруппе ХФЭ_П- в

фолликулярную фазу, и ($r=0,552$, $p<0,05$) в подгруппе ХФЭ_П+ в лютеиновую фазу цикла.

Таким образом, НХЭ проявлялся пролиферативным воспалением средней степени активности, для которого характерна мононуклеарная инфильтрация стромы с накоплением НК-, В- и активированных HLA-DR+-клеток, независимо от фазы овариального цикла. По мере увеличения длительности заболевания нарастали изменения морфологической структуры эндометрия. Прогрессирование пролиферативного топического воспаления сопровождалось микрополипоидной трансформацией люминального эпителия и развитием железисто-фиброзных полипов эндометрия. На эволюцию воспалительного процесса при хроническом эндометрите с формированием полипов указывают и Vitagliano A. et al. (2021). Одновременно с накоплением лимфоцитов наблюдалось формирование третичных лимфоидных фолликулов, что являлось проявлением лимфоидного неогенеза. Наиболее выраженные изменения локального иммунного профиля установлены у женщин с фолликулярным эндометритом при наличии лимфоидных и полипоидных структур в эндометрии.

Всем пациенткам с диагнозом НХЭ в зависимости от степени активности воспалительного процесса и сопутствующих заболеваний было проведено комплексное лечение, включавшее антибиотики широкого спектра действия, энзимотерапию, гестагены, методы физиотерапии. Через месяц после окончания лечения у 202 из 548 женщин (36,9%) с высокой или средней степенью активности НХЭ выполняли аспирационную биопсию эндометрия в фолликулярную фазу цикла и контрольные гистологическое и ИГХ исследования. Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 6.

После проведения терапии эндометрий женщин с НХЭ характеризовался статистически значимым понижением мононуклеарной инфильтрации стромы в подгруппах ХИЭ, ХПЭ_П-, ХФЭ, в подгруппе ХПЭ_П+ отмечалась тенденция ($p=0,08$) понижения. Содержание в эндометрии НК-клеток CD56⁺ было статистически значимо снижено во всех подгруппах ХЭ кроме ХФЭ_П+, где наблюдалась тенденция ($p=0,08$) понижения. Содержание НК-клеток CD16⁺ статистически значимо снизилось во всех подгруппах НХЭ кроме подгруппы ХПЭ_П-, где, несмотря на проведенную терапию, оно сохранялось сопоставимым с данными до проведения лечения, и было статистически значимо больше, чем в эндометрии фертильных женщин, что подтверждало низкую степень активности воспалительного процесса. Перманентно высокое содержание НК-клеток CD16⁺ в эндометрии при продолжающемся продуктивном

воспалении, обусловленном, возможно, устойчивостью возбудителя к проводимой терапии, способствовало формированию микрополипов и полипов эндометрия и создало неадекватное для имплантации трофобласта окружение в эндометрии (Kwak-Kim J. et al., 2014). Количество лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR⁺ и CD20⁺, было статистически значимо снижено во всех подгруппах. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD138⁺, в эндометрии женщин с НХЭ было статистически значимо снижено, кроме подгруппы ХФЭ_П+, где количество CD138⁺ В-клеток не зависело от проводимой терапии.

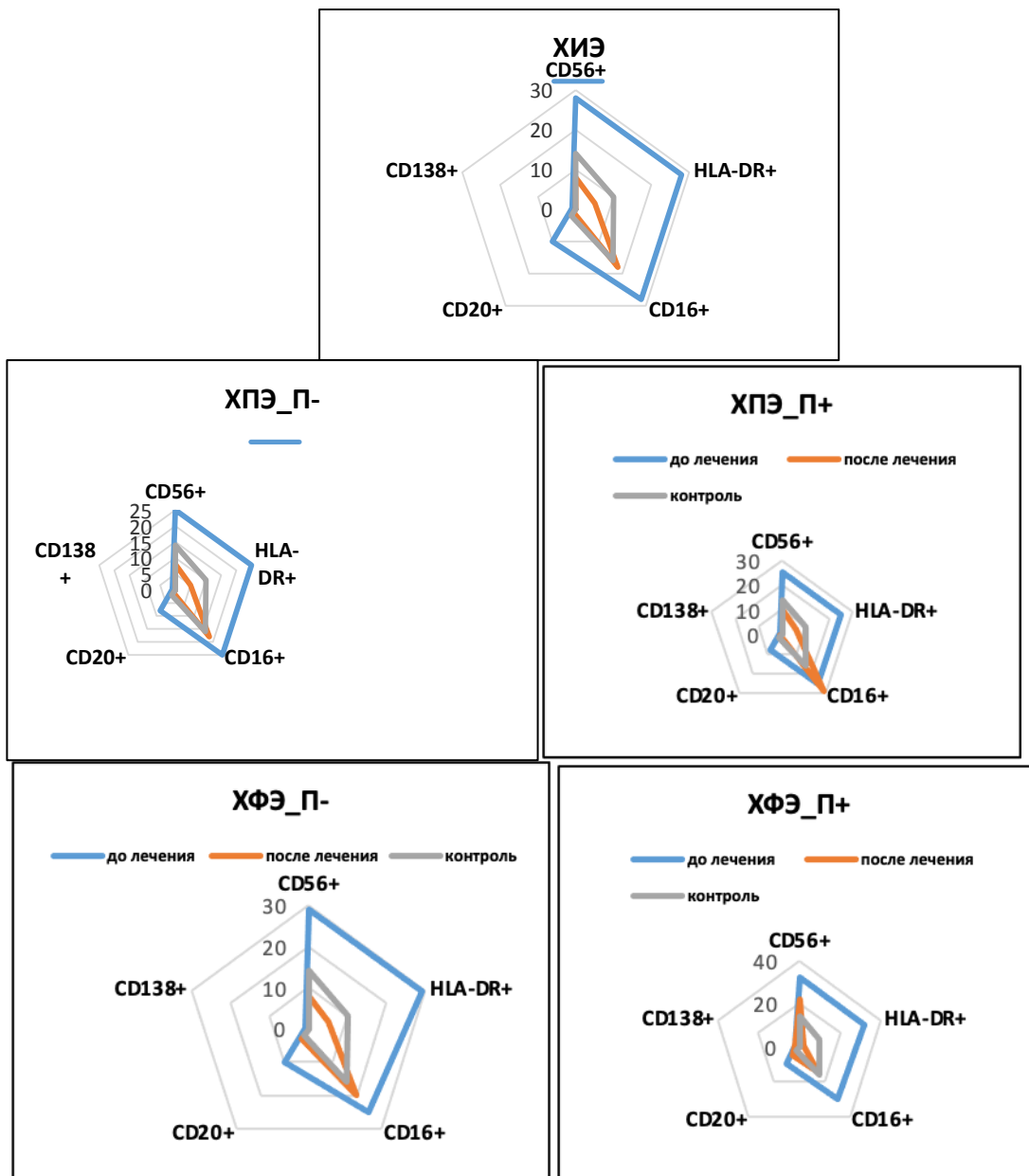


Рисунок 6 – Показатели местного иммунитета в фолликулярную фазу цикла у женщин группы контроля и в подгруппах хронического эндометрита *после лечения* перед проведением программ ЭКО (медиана)

Примечание: Группы: ХИЭ – хронический интерстициальный эндометрит; ХПЭ_П- – хронический эндометрит с микрополипоидной трансформацией эпителия без макрополипов, ХПЭ_П+ – хронический эндометрит в сочетании микрополипоидной трансформацией с железисто-фиброзными полипами; ХФЭ_П- – эндометрит с лимфоидными фолликулами в функциональном слое эндометрия; ХФЭ_П+ – сочетание лимфоидных фолликулов с микро- и макрополипами.

Таким образом, результаты морфологического и ИГХ исследований свидетельствовали о затихании воспалительного процесса в эндометрии. Однако полученные данные указывали, что количественное содержание лимфоцитов с ИГХ маркерами без оценки морфологических изменений не имеет самостоятельного значения в диагностике различных клинко-морфологических форм НХЭ. Повышенное содержание в эндометрии NK - CD16⁺, CD56⁺, В - CD20⁺ лимфоцитов и клеток с маркерами HLA-DR и CD138 всегда является проявлением воспалительного процесса. Появление в эндометрии фолликулов, содержащих активированные В- лимфоциты CD20⁺, свидетельствует о наличии лимфоидного неогенеза с дифференцировкой В - клеток в плазмциты CD138⁺ и включении гуморального звена иммунитета.

К моменту завершения исследования из 548 пациенток с НХЭ, ЭКО было выполнено 181 больной (33%). Проводился перенос эмбрионов только хорошего и отличного качества. Эмбрионы оценивались по критериям, предложенным D.K.Gardner et al. (1998), и клиническим рекомендациям (Шурыгина О. В. с соавт., 2021), на 3-й день подсчитывалось количество клеток, особенности фрагментации и симметрии, на 5-й день определялась стадия развития и качество внутренней клеточной массы и трофэктодермы. Эмбриологические особенности и данные состояния эндометрия в проведенных циклах ЭКО у женщин с пролеченным хроническим эндометритом представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика проведённых циклов экстракорпорального оплодотворения

Показатель	Женщины (n = 181)	
	Среднее значение, стандартное отклонение	Медиана, квартили [Q1;Q3]
Количество пунктированных фолликулов, n	13,1 ± 2,2	13 [11-15]
Количество полученных	12,2+2,3	12 [11 -15]

ооцитов, n		
Зрелые ооциты (МII), %	83±0,8%	
Частота фертилизации, %	77,1±0,9%	
Среднее значение толщины эндометрия, мм	9,6 ± 1,2	10 [9-10]
Частота бластуляции, %	44±1,3%	
Количество эмбрионов хорошего и отличного качества, n	4,7± 1,5	4 [4-6]

Среднее значение толщины эндометрия в матке по данным ультразвукового исследования на день переноса колебалось от 7 до 12 мм, в среднем составляло $9,6 \pm 1,2$ мм. Частота бластуляции рассчитывалась в отношении эмбрионов, оставшихся после переноса на 3 или 5 сутки. Оставшиеся после переноса в матку эмбрионы хорошего качества на стадии культивирования бластоцисты криоконсервировали методом витрификации. Частота клинических беременностей на 100 протоколов ЭКО в подгруппах хронического эндометрита представлена на рис. 7.

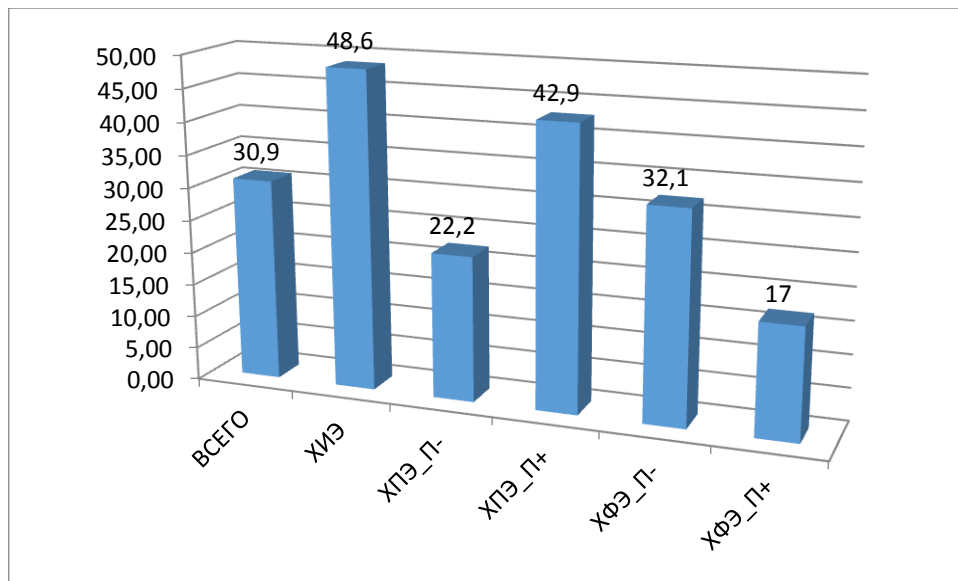


Рисунок 7 – Частота клинических беременностей на 100 начатых протоколов ЭКО в подгруппах хронического эндометрита

Примечание: Группы: ХИЭ – хронический интерстициальный эндометрит; ХПЭ_П- – хронический эндометрит с микрополипоидной трансформацией эпителия без макрополипов, ХПЭ_П+ – хронический эндометрит в сочетании микрополипоидной трансформацией с железисто-фиброзными полипами; ХФЭ_П- – эндометрит с лимфоидными фолликулами в функциональном слое эндометрия; ХФЭ_П+ – сочетание лимфоидных фолликулов с микро- и макрополипами.

Частота клинических беременностей на 100 начатых протоколов ЭКО в значительной степени характеризует готовность эндометрия к имплантации бластоцисты, т.е. эффективность лечения ХЭ. Наилучший результат был получен в подгруппе женщин с ХИЭ, который составил 48,6% (18 клинических беременностей из 37 протоколов). Также высокий результат был получен в подгруппе ХПЭ_П+ (42,9% 6/14). Вероятно, на эффективность ЭКО в этой подгруппе отразилось выполнение полипэктомии. Известно, что у женщин с бесплодием эта операция увеличивает шансы на зачатие (Izhar R. et al., 2019). Наименьшее число беременностей зафиксировано в подгруппе ХФЭ_П+ (17% 8/47 протоколов).

Таким образом, проведение комплексного лечения с включением терапии антибиотиками широкого спектра действия у женщин с бесплодием при НХЭ показало ее эффективность. Частота наступления клинической беременности по результатам выполненных программ экстракорпорального оплодотворения во всей группе составила 30,9% (56/181 протоколов).

Полученные данные свидетельствуют, что женщинам с бесплодием и НХЭ необходимо проведение комплексного лечения с включением терапии антибиотиками широкого спектра действия, на высокую эффективность которой указывают и другие авторы (Cicinelli E, et al. 2017; Цыпурдеева Н.Д. 2018). Однако, учитывая полученные данные морфологических изменений эндометрия и ИГХ маркеров воспаления после проведенной терапии, должна быть использована патогенетическая адъювантная терапия, назначаемая дифференцированно.

ВЫВОДЫ

1. Для хронического эндометрита (ХЭ) при бесплодии характерны отчетливые признаки продуктивного воспаления, при этом с увеличением продолжительности заболевания и возраста пациенток воспалительный процесс сопровождался формированием микрополипоидных образований люминального эпителия, появлением железисто-фиброзных полипов и лимфоидных фолликулов в функциональном слое эндометрия. Изолированная интерстициальная форма ХЭ выявлена у 27,6% (151/548) пациенток, изолированный полипоидный эндометрит установлен в 27,9% (153/548) наблюдений, изолированный фолликулярный – в 31% (170/548), сочетанная форма – в 13,5% (74/548) случаев.

2. Среди больных хроническим эндометритом, планирующих экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), выявлена статистически значимо более высокая частота сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний по сравнению с фертильными женщинами (3,14 против 1,54 заболеваний на 1 пациентку, $p < 001$). Основным

клиническим симптомом были аномальные маточные кровотечения, установленные у 43,1% (236/548) женщин и приведшие к хронической железодефицитной анемии у 42,0% женщин (230/548). Среди коморбидных хронических состояний выявлена высокая частота спаечного процесса органов малого таза (62,2%; 341/548). Частота срочных родов у пациенток с реализованной беременностью составила 11% (169/1534), преждевременных - 17% (261/1534), самопроизвольные выкидыши были в 42% (644/1534) случаев.

3. Степень выраженности клинических проявлений эндометрита в подгруппах была различной. При интерстициальной форме клинические симптомы (аномальные маточные кровотечения и боли) проявлялись редко (7,9%, 12/151 и 3,3%, 5/151, соответственно). В группе полипоидного эндометрита аномальные маточные кровотечения выявлялись от 66,7 до 81,5% (30/45 и 88/108, соответственно) случаев, боли - в 38,9 и 55,4% (42/108 и 41/74, соответственно) наблюдений. При фолликулярном эндометрите аномальные маточные кровотечения установлены в 43,4% (106/244) случаев, боли отмечали 23% (56/244) пациенток ($p < 0,05$).

4. У всех женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, при разных вариантах продуктивного эндометрита в фолликулярную и лютеиновую фазы овариального цикла установлено отставание развития структур эндометрия, выявлена умеренная мононуклеарная инфильтрация с повышенным содержанием NK-CD16⁺, CD56⁺ и V-CD20⁺ клеток, активированных HLA-DR⁺ и CD138⁺ лимфоцитов, что являлось показателями прогрессирующего воспаления.

5. Появление в эндометрии женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение фолликулов, содержащих активированные V-CD20⁺ лимфоциты, свидетельствовало о наличии лимфоидного неогенеза с дифференцировкой V-клеток в плазмциты CD138⁺ и формировании иммунного ответа гуморального типа.

6. Комплексное лечение ХЭ, включавшее курс антимикробной терапии широкого спектра действия, при всех формах хронического воспаления при контрольном гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях способствовало снижению топического воспаления. Частота наступления клинической беременности, по результатам выполненных программ экстракорпорального оплодотворения, составила 30,9% (56/181). При этом в подгруппе смешанного (полипоидного и фолликулярного) эндометрита частота наступления клинической беременности была наименьшей (17%, 8/47).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования экстракорпорального оплодотворения у женщин необходимо выявлять клинико-морфологические формы хронического эндометрита с последующим определением персонифицированного подхода к лечению.

2. При выявлении полипоидного или фолликулярного эндометрита показано дообследование эндометрия с целью исключения внутриклеточной бактериальной или вирусной инфекции и в случае выявления – назначение этиотропной антимикробной терапии.

3. После проведения комплексного лечения у женщин с хроническим эндометритом при планировании экстракорпорального оплодотворения необходимо выполнение контрольного гистологического и иммуногистохимического обследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕЕРТАЦИИ

1. Прогностическое значение двух клинико-морфологических форм хронического эндометрита – полипоидного и фолликулярного при экстракорпоральном оплодотворении / В.Н. Эллиниди, А.А. Феоктистов, В.А. Казанцев, Д.М. Обидняк // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26 (1). – С. 55–58. – DOI: 10.17116/repro20202601155 (авторский вклад 50%) **(перечень ВАК РФ)**.

2. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лютеиновой фазы. Принципы терапии и профилактики / Т.А. Плужникова, Е.А. Михнина, В.А. Казанцев, В.Ф. Беженарь // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – № 20 (1). – С. 55–63. – DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63 (авторский вклад 50%) **(перечень ВАК РФ)**.

3. Иммунный ответ при разных морфологических формах хронического эндометрита у женщин с нарушением имплантации / Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Казанцев В.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 110–118. – DOI: 10.18565/aig.2021.12.110-118 (авторский вклад 50%) **(перечень ВАК РФ)**.

4. Михнина Е.А., Эллиниди В.Н., Казанцев В.А., Давыдова Н.И., Беженарь В.Ф. Хронический фолликулярный эндометрит как клинико-морфологическая форма аутоиммунного эндометрита // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. - Москва, 21-24 января 2019, с.96.

5. Михнина Е.А., Плужникова Т.А., Давыдова Н.И., Эллиниди В.Н., Казанцев В.А., Беженарь В.Ф. Нарушения гемостаза при хроническом

эндометрите // III международная конференция: гемостаз, тромбоз и репродукция: сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 13-15 мая 2019, с.17-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

CD - кластер дифференцировки — маркер антигенов лейкоцитов человека

UNK – CD56+ NK – клетки – натуральные киллерные клетки эндометрия

ЛЭ - люминальный эндометрий

ХИЭ - интерстициальный хронический эндометрит

ХПЭ - хронический полипоидный эндометрит

ХПЭ_П- – ХПЭ без наличия железисто-фиброзного полипа эндометрия

ХПЭ+П+ – ХПЭ с наличием железисто-фиброзного полипа эндометрия

ХФЭ - хронический фолликулярный эндометрит

ХФЭ_П- – ХФЭ без сочетания с полипоидным эндометритом

ХФЭ_П+ – ХФЭ с сочетанием полипоидного эндометрита