

ISBN: 978-93-24362-14-3

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОМЕТРИТ

Authors:

**АБДУЛЛАЕВА ЛАГИЯ
МИРЗАТУЛЛАЕВНА**



Published by
Novateur Publication
466, Sadashiv Peth, M.S.India-411030
novateurpublication.org

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АБДУЛЛАЕВА ЛАГИЯ МИРЗАТУЛЛАЕВНА

**РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ
ЭНДОМЕТРИТ
(Монография)**

Ташкент, 2022

УДК: 618.14-002-036.12

ББК

**Репродуктивная функция у женщин, перенесших эндометрит:
монография / Л.М.Абдуллаева**

Рецензенты:

Зуфарова Ш.А. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
Ташкентского педиатрического медицинского института.

Ихтиярова Г.А. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии
№1 Бухарского государственного медицинского института

На основании собственных исследований авторов, в монографии разработан клинико-диагностический алгоритм нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Впервые составлена математически обоснованная программа прогнозирования репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, позволившая составить дифференцированный алгоритм лечения пациенток с ХЭ. Впервые показано, что определение количественного состава иммуноглобулинов в эндометрии пациенток с ХЭ, а также нарушения в системе гемостаза могут служить прогностическим тестом дальнейшей реализации репродуктивной функции.

Монография предназначена для повышения уровня знаний и квалификации стажеров-исследователей, научных сотрудников, врачей акушеров-гинекологов и врачей общей практики, магистров, клинических ординаторов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИ.....	8
1.1. Репродуктивные потери, связанные с хроническим эндометритом	8
1.2. Современные методы прогнозирования нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом.....	17
1.3 Методы лечения нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом.....	20
1.4. Введение в полость матки антисептического средства и обоснование его применения у пациенток с хроническим эндометритом.....	24
2. ГЛАВА II. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1. Общеклинические и обязательные гинекологические методы исследования	27
2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза	36
2.3. Комплексное микробиологическое исследование.....	37
2.4. Иммунологические методы исследования.....	39
2.5. Диагностика генитальных инфекций	40
2.6. Морфологические методы исследования.....	41
2.7. Исследование системы гемостаза.....	42
2.8. Разработка компьютерной программы прогнозирования нарушений репродуктивной функции у пациенток с ХЭ	43
2.9. Методы статистической обработки	46
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1. Методы лечения	48
3.1.1. Общепринятая стандартная терапия ХЭ	48
3.1.2. Комбинированное лечение ХЭ	49
3.2. Иммунологические, гормональные, гемостазиологические показатели у пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита до и после лечения	51
3.3. Показатели ультразвукового исследования пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне ХЭ до и после лечения..	65
3.4. Результаты микробиологического исследования	68
3.5. Результаты морфологического исследования эндометрия.....	70

ГЛАВА IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОМЕТРИТ.....	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Существующая проблема среди воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, в особенности эндометрит, до настоящего времени остаётся одной из главных проблем гинекологической теории и практики. Сегодня, эта проблема не потеряла своей актуальности в силу увеличения частоты встречаемости эндометрита по причине многообразия различных внутриматочных манипуляций, повышения количества абортов, использование внутриматочных контрацепций, а также с расширением частоты заболеваний, передающихся половым путем. Следует учитывать антибиотикорезистентность превалирующего большинства штампов микроорганизмов, которая приводит к расхождению существующих и ожидаемых результатов лечения. Основная значимость эндометритов заключается в том, что эта патология непосредственно влияет на репродуктивную функцию женщин. Существенна этиология ХЭ как причины бесплодия, внематочной беременности, невынашивания и привычной потери беременности. Представлено много различных исследований по изучению состояния эндометрия у женщин с несостоявшимся абортом, с аномальными маточными кровотечениями на фоне существующего хронического эндометрита. Несмотря на разнообразие и большое количество этих работ, проблема эффективности терапии ХЭ и взаимосвязанных с ним нарушений репродуктивной функции достаточно далека от решения. Частота встречаемости нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ остается очень высокой. Также, по результатам исследования А.Л. Фроловой и соавт. степень встречаемости воспалительных гинекологических болезней повышалась в 2 раза, а частота неразвивающейся беременности повышалась на 7% и более ежегодно. Возможно, это связано и с тем, что до сих пор недостаточно исследованы иммунологическая резистентность пациенток с гинекологическими воспалительными заболеваниями органов малого таза, а

также недостаточно изучено состояние системы гемостаза при хронических воспалительных патологиях.

В особенности, установлено, что в программах ЭКО одной из главных причин несостоявшейся имплантации является нарушение системы гемостаза, которое связанное ХЭ и патологией системы гемостаза, что приводит к неполноценной имплантации и нарушениям процесса плацентации [4].

Новые диагностические и терапевтические подходы при ведении женщин с хроническим эндометритом и их обоснование являются резервом восстановления репродуктивной функции и снижения репродуктивных потерь у данного контингента пациенток.

Цель исследования: разработать клинко-диагностический алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Задачи исследования:

1. Определить клинко-морфологическую структуру нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом, а также оценить эффективность традиционных и предложенных методов лечения данной категории пациенток.

2. Выявить клинко-anamnestические и лабораторные критерии прогноза нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом.

3. Проанализировать динамику и выявить особенности состояния гуморального и местного иммунитета, а также значение нарушений системы гемостаза в прогнозировании репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом

4. На основании полученных данных разработать алгоритм лечения ХЭ с целью улучшения прогноза нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Научная новизна.

Впервые составлена математически обоснованная программа прогнозирования репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом, позволившая составить дифференцированный алгоритм лечения пациенток с ХЭ. Впервые показано, что определение количественного состава иммуноглобулинов в эндометрии пациенток с ХЭ, а также нарушения в системе гемостаза могут служить прогностическим тестом дальнейшей реализации репродуктивной функции. Впервые изучена эффективность комбинированного метода лечения ХЭ у женщин с нарушением репродуктивной функции путем внутриматочного введения препарата MediPhag и влияние этого метода лечения на микробный пейзаж, морфологическую характеристику эндометрия, состояние местного иммунитета, что улучшает прогноз в отношении репродуктивной функции. Впервые доказано, что коррекция гемостазиологических нарушений у пациенток с ХЭ сокращает сроки и повышает эффективность лечения, это приводит к улучшению репродуктивной функции.

Практическая значимость.

Разработан комплекс мероприятий для лечения ХЭ, позволяющий улучшить репродуктивное здоровье пациенток. Предложенный алгоритм прогнозирования и ведения позволит снизить число потерь беременности, связанных с ХЭ. Включение в комплексное лечение пациенток с ХЭ орошения полости матки антибактериальным средством – MediPhag- и противотромботических средств способствует ускорению репарации эндометрия и быстрому восстановлению репродуктивной функции.

ГЛАВА I. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ

1.1. Репродуктивные потери, связанные с хроническим эндометритом.

В настоящее время, одной из основных задач современного акушерства является уменьшение числа репродуктивных потерь, профилактика, диагностика и лечение заболеваний, которые становятся причиной репродуктивных потерь [7,92,90]. Выявлено, что ко времени желаемой беременности многие женщины уже имеют многообразие скрытых форм и явных гинекологических заболеваний, одним из которых является эндометрит в 80-90% случаев [28,82], эндометриоз – в 10%, бесплодие – в 10% [11,4], что и является поводом потерь беременности на разных сроках. Установлено, что именно эндометрит становится основной причиной в двух из трех выкидышей [43]. Неоспорима взаимосвязь ХЭ с привычной потерей беременности [68]. Следовательно, такие потери беременности необходимо рассматривать не с точки зрения причин приводящих к эндометриту и несостоятельной беременности, а с точки зрения вникания в этиологию и патогенез тех состояний организма, которые приводят к гибели плода на разных сроках беременности. С такой позицией именно ХЭ остается одним из главных этиологических факторов невынашивания [5,15]. Сегодня, широкое распространение хронического эндометрита можно объяснить наличием большого количества факторов риска заболевания. Факторами риска также могут служить последствия и осложнения перенесенных острых послеродовых и послеабортных эндометритов, широкое применение внутриматочных манипуляций (гистероскопия, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции, связанные с программами вспомогательных репродуктивных технологий и т.д.), долгое время использование внутриматочных средств защиты от нежеланной

беременности, острые и скрытые формы воспалительных заболеваний органов малого таза, увеличение встречаемости инфекций, передающихся половым путем, увеличение частоты инфекций влагалища и шейки матки [23,35,95]. Хронический эндометрит - это заболевание женщин в основном детородного периода (в возрасте 25-35 лет женщины с ХЭ составляют до 98%), поэтому следует обратить внимание, что это заболевание оказывает большое влияние на репродуктивную систему пациенток. Следовательно, что для изучения данной патологии необходимы литературные данные о частоте и встречаемости ХЭ у женщин с нарушением функции репродуктивной функции. Например, пациентки, страдающие первичным или вторичным бесплодием, в частности при наличии трубно-перитонеальных заболеваний, ХЭ диагностируется в 12-68% [47,55], а по данным Г.Т. Сухих и соавт. [64] у пациенток с бесплодием хронический эндометрит диагностируется в 5 раз чаще, чем в общей популяции гинекологических больных. При неудачных попытках ЭКО ХЭ диагностируется в 60% случаев [38]. Также, например, в 2002 году В.М. Сидельникова выявила самую высокую частоту встречаемости хронического эндометрита (73,1%) у пациенток с привычным невынашиванием беременности на разных сроках [52].

В таблице 1.1. представлены сведения Г.Т. Сухих и соавт. [59] о структуре нарушений репродуктивной функции при хроническом эндометрите. Особенно ярко обращает на себя внимание тот факт, что несостоявшиеся результаты ЭКО и ПЭ, встречаются у 36,9% пациенток с ХЭ, а это означает, что в среднем на 1 пациентку приходится около $3,1 \pm 0,4$ попытки ЭКО, при объеме от 1-18. Эти многократные попытки могли сами по себе привести к развитию хронического воспалительного процесса в эндометрии. Полученные данные делают следующее заключение авторов абсолютно правомочным: «Данные результаты исследований необходимы при детальном понимании изучаемой нозологии при развитии нарушений репродуктивной системы и преобразуют совершенно иной взгляд на ХЭ, особенно значимый для современной репродуктологии в целом».

Структура нарушений репродуктивной функции при ХЭ

Патология	Ретроспективное исследование (n=842),%	Проспективное исследование (n=148),%
Бесплодие	60,4	78,1
Первичное бесплодие	24,8	23,3
Вторичное бесплодие	35,6	54,8
Неудачные попытки ЭКО и ПЭ	21,3	36,9
Невынашивание беременности	22,5	21,9

Данные литературы указывают, что на фоне воспалительного процесса в эндометрии отмечается его неполноценность, что проявляется недоразвитием железистого и стромального эндометрия. Это приводит к неполноценности второй фазы маточного цикла и нарушению репродуктивной функции [2,3]. Установлено, что ХЭ – в 2 раза более значимая причина потери беременности, чем дефицит прогестерона [14,43]. На состоявшемся в 2006 году конгрессе FIGO был поставлен знак равенства между хроническим аутоиммунным эндометритом (причина 75% ранних потерь беременности) и несостоявшейся беременностью [87].

Для образования в полости матки хронического воспалительного процесса необходимо наличие патогенной микрофлоры в ней, а также обязателен сбой гормональной и иммунной систем [35]. Для запуска инфекционного процесса в эндометрии важно не только присутствие самих инфекционных агентов, а большее значение представляется титру и степени диссеминации их. Основными причинами, приводящими к возникновению инфекционного процесса в эндометрии, являются изменения гормонального фона, беременность и роды, присоединение иных форм микроорганизмов, нарушения иммунной системы макроорганизма [84]. Также следует подчеркнуть особую роль вирулентности штаммов различных патогенов.

До 78,1% пациенток с бесплодием имеют ХЭ [40]. По причине хронического эндометрита наблюдается до 83% неразвивающихся беременностей. По словам проф. В.Е. Радзинского «Диагноз эндометрит надо ставить во всех случаях неразвивающейся беременности, т.к. вросшие ворсины хориона, некротизируясь, вызывают воспаление. Хроническое воспаление эндометрия – неизбежный результат внутриматочной гибели эмбриона». У пациенток с самопроизвольными абортами в анамнезе хронический эндометрит диагностируется в 64% случаев [44]. В случае, если потеря беременности происходит на фоне диагностированного воспалительного процесса, в 67,7% случаев при бактериологическом исследовании высевается условно-патогенная микрофлора. Патологические изменения ткани эндометрия, связанные с воспалительными процессами, в большинстве случаев приводят не только к бесплодию, невынашиванию беременности, синдрому потери плода, но даже к неудачам в программах ВРТ [39,85,86].

В таблице 1.2. представлены данные о частоте ХЭ у женщин с нарушениями репродуктивной функции.

Таблица 1.2.

Частота ХЭ у пациенток с нарушенной репродуктивной функцией

Авторы	Нарушения репродуктивной функции	%
Намоу J., 1987	Бесплодие неясного генеза	14
Корнеева И.Е., 2003	Бесплодие (n=1027)	12,4
Корсак В.С., 1999	Трубно-перитонеальное бесплодие и неудачные попытки ЭКО	67,7
Леонов Б.В., Кулаков В.И., 2000	Перед программой ЭКО (n=604)	21,5
Сидельникова В.М., 2013	Привычное невынашивание беременности	73,1

Таким образом, чаще всего ХЭ распространен у пациенток с таким нарушением репродуктивной функции, как невынашивание беременности (73,1%).

Имеются исследования, доказавшие, что иммунологические изменения в эндометрии пациенток с ХЭ, изменение клеточного состава эндометрия, лимфоцитарная инфильтрация и повышенное содержание иммуноглобулинов IgM, IgG могут быть причиной невынашивания беременности [81]. Нет сомнения, что воспалительные заболевания приводят к формированию вторичных иммунодефицитных состояний. Известно, что инфекционные агенты влияют не только на общую систему иммунитета, но и могут вызывать изменения в местном иммунитете, что проявляется увеличением количества Т-лимфоцитов, макрофагов, преобладанием Т-клеточного иммунитета, увеличением IgM, IgG, IgA. Все это тоже способствует отторжению эмбриона, т.е. невынашиванию беременности. При обращении значимости на то, что основная функция иммунной системы – распознать и элиминировать чужеродные антигены, то становится понятным неадекватный ответ организма женщины с ХЭ на наступление беременности, что приводит к нарушению репродуктивной функции, которое проявляется либо бесплодием, либо невынашиванием беременности [10,37].

Для невынашивания беременности по причине нарушения иммунной системы при ХЭ выделяют 3 основных механизма: 1) увеличение активности uNK-клеток и макрофагов, что приводит к их атаке на трофобласты; 2) прямое влияние цитокинов на трофобласт; 3) влияние цитокинов на сосуды, что приводит к уменьшению кровоснабжения эндометрия [69]. Влиянием цитокинов Th1 объясняется нарушение репродуктивной функции женщин с ХЭ за счет нарушения микроциркуляции в эндометрии, депонирования фибрина и активации полиморфноядерных лейкоцитов [86].

Известно, что в патогенезе хронических воспалительных заболеваний половой системы у женщин основная роль принадлежит эндогенной интоксикации. Причиной этой интоксикации являются патогенные

микроорганизмы. Токсины микроорганизмов нарушают микроциркуляцию, снижают факторы неспецифической защиты организма, что приводит к гипоксии и ишемии тканей, активации макрофагов, т.е. запускается процесс перекисного окисления липидов и повреждения мембраны клеток. А постоянное воздействие на систему иммунитета приводит к ее перегрузке и развитию аутоиммунных реакций [9,18,71]. Конечно, очень важно учитывать и значение местного иммунитета при заболевании ХЭ. Провоспалительные и регуляторные цитокины, факторы роста, молекулы адгезии, регуляторы апоптоза – все это сказывается на репродуктивной функции женщин, страдающих ХЭ [19]. Иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG, обнаруженные в секрете из полости матки, в 100 раз превышают показатели этих иммуноглобулинов у здоровых женщин и в 3 раза – у женщин с острым эндометритом [32]. Этим объясняются нарушения функции репродуктивной системы у пациенток с ХЭ. Чувствительность теста на определение иммуноглобулинов в эндометриальном содержимом составляет 86,3-87,5% [33,75]. Несостоятельность местных иммунных процессов при хроническом воспалительном процессе [83] показывается себя со стороны изменений субпопуляции Т-лимфоцитов с преобладанием Т-супрессоров (CD 8) над Т-хелперами (CD 4).

Уже никто не сомневается в том, что ХЭ – это прежде всего патоморфологический диагноз, который выставляется на основании присутствия воспалительных клеток в нормальной сосудистой архитектонике. При этом воспаление может быть ограничено поверхностным эпителием или проникать глубоко, воспалительные клетки могут быть плазмоцитами, нейтрофилами или лимфоцитами [81]. Неполная перестройка спиральных артерий матки при ХЭ, приводящая к нарушению кровоснабжения, клинически проявляется гибелью эмбриона или плода, прерыванием беременности в ранних сроках [42]. Доказано, что гистологическое подтверждение ХЭ зависит от фазы менструального цикла, когда произведена биопсия. Если взятие биопсийного материала происходит в первые 3 недели

менструального цикла – частота выявляемости ХЭ составляет до 80%, против 20%, если это сделано накануне менструации [78]. Морфологически ХЭ можно разделить на три вида: 1) атрофический (атрофия желез, склероз стромы, инфильтрация лимфоидными элементами); 2) кистозный (фиброзная ткань сдавливает протоки желез, в результате образуются кисты); 3) гипертрофический (гиперплазия слизистой оболочки за счет воспаления) [50]. При этом установлено, что морфологические изменения эндометрия при хроническом эндометрите похожи на изменения воспалительного характера в других органах: активация локальных иммунных воспалительных процессов в эндометрии приводит к нарушению имплантации, следствием чего является либо бесплодие, либо потеря беременности [22]. Таким образом, морфологическая характеристика хронического эндометрита проявляется инфильтратами плазмочитов, нейтрофилов и лимфоцитов, лимфоидными фолликулами вокруг базального и функционального слоев эндометрия, повышенным содержанием эндометриальных гранулоцитов [87,88]. При морфологическом исследовании хронического воспаления слизистой оболочки матки, выявляются такие процессы как реактивные изменения в строме, фибробластоподобные клетки приобретают вытянутую форму со своеобразным формированием «водоворота» желез, разрастанием соединительной ткани и отеком [22]. Морфологическое исследование для диагностики ХЭ можно проводить как при отдельном диагностическом выскабливании эндометрия, так и на основании пайпель-биопсии (или вакуум-аспирации) содержимого полости матки на 7–11-й день менструального цикла [40]. Исследованиями Г.Х. Толибова и соавт. [67] установлено, что при ХЭ процессы апоптоза преобладают над пролиферативными процессами, что ведет к нарушению обновления клеток и атрофии слизистого слоя матки, что в последствии приводит к синдрому потери плода у пациенток с данной патологией.

Не вызывает сомнения отрицательное воздействие медиаторов воспаления на сосудистую стенку, свертываемость крови, агрегацию

тромбоцитов, фибринолиз. Эти изменения связаны с утолщением базальной мембраны мелких сосудов и их облитерацией, что приводит к гипоксии, ишемии, некрозу и нарушению функции органа [8,62,70]. Как указывают А,Д.Макария и соавт. [31] в акушерской практике поистине революционную роль сыграло установление значения генетических и приобретенных форм тромбофилии в формировании осложненного течения беременности, синдрома потери плода в первую очередь. Четверть века тому назад нельзя было себе представить, что 75% повторных случаев синдрома потери плода развивается на фоне тромбофилий. Понимание патогенетических механизмов невынашивания беременности при наличии воспалительной реакции в эндометрии, связь этих процессов с изменениями в функции системы гемостаза помогут позволить избежать неблагоприятные исходы беременности. Доказана роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерской патологии: привычное невынашивание, неудачи ЭКО, пре-эклампсия, задержка внутриутробного развития плода и др. [30,41]. Привычное невынашивание беременности и другие формы репродуктивных потерь все еще остаются одной из наиболее актуальных и распространенных проблем в современном акушерстве. Хотя уже известно множество возможных причин привычного невынашивания, в большинстве случаев причина остается невыясненной, особенно при латентной текущей форме хронического эндометрита. Тем не менее, вне сомнений остаётся то, что успешные исходы беременности во многом зависят от адекватного плацентарного кровотока [63]. Учитывая это, нарушения в системе гемостаза, как местные, так и системные (т.е. нарушения в организме матери) могут стать возможным патогенетическим механизмом репродуктивных потерь. В настоящее время потери плода рассматриваются как один из маркеров хронического эндометрита. При этом прерывание беременности может иметь место в любые сроки, и выкидыш зачастую остается одним из симптомов у пациенток с хроническим эндометритом [49].

Известно то, что главную роль в развития воспалительных заболеваний органов малого таза (или обострения уже существующих) является аборт. Аборт на сегодняшний день остаётся одной из наиболее частых операций в акушерстве и гинекологии. Установлено, что около 10-15% (по некоторым данным до 27%) женщин имеют различные гинекологические заболевания, нарушения менструальной и репродуктивной функции после искусственного прерывания беременности [25,67,74]. При этом у половины из них обостряются воспалительные заболевания женской половой системы. Установлена роль местного иммунитета в развитии послеабортных заболеваний воспалительного генеза – при понижении sIgA меньше 0,083 г/л воспалительные заболевания органов малого таза развиваются в 84% случаев [36]. Учитывая роль различных нарушений микроценоза влагалища в повреждающем влиянии на биологический барьер и развитии послеоперационных воспалительных заболеваний, становится очевидным увеличение вероятности инфицирования полости матки в послеабортном периоде не только возбудителями, передаваемыми половым путем, но и условно-патогенными микроорганизмами. Так, по данным П.В. Буданова и соавт. (2006) сочетание инфекций передаваемых половым путем и изменений микробиоценоза влагалища в общей популяции составляет 84%, а у беременных – 68%. В современной акушерско-гинекологической практике кроме возбудителей инфекционных заболеваний, передающихся половым путем (бактерии, вирусы), наибольшее значение приобретают условно-патогенные микроорганизмы. Именно их сочетание, а так же широкое, зачастую необоснованное применение антибиотиков, развитие антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов приводят не только к значительным затруднениям в диагностике, но и в подборе наиболее оптимального метода лечения и профилактики воспалительных заболеваний гениталий. По мнению многих исследователей результатом любого хирургического вмешательства является ухудшение биоценоза гениталий, что

способствует обострению либо развитию заболеваний органов малого таза воспалительного характера.

В нашей стране за последние годы происходит увеличение частоты как искусственного, так и самопроизвольного прерывания беременности. Так, за период 2017-2019 годы по данным министерства здравоохранения республики Узбекистан структура аборт в стране такова: в 2017 году частота самопроизвольных аборт была 15524 (64,4%), артифициальных 4487 (18,6%), аборт по медицинским показаниям – 4079 (16,9%). В 2018 году распределение частоты различных прерываний беременности составило 14190 (60,8%), 4360 (18,7%), 4784 (20,5%) соответственно. И в 2019 году мы имели почти такие же цифры: 15358 (63,6%), 4025 (16,7%), 4767 (19,7%) соответственно. Особое значение увеличение частоты прерываний беременности в Узбекистане имеет в связи с особенностями репродуктивного поведения узбекских женщин: раннее замужество, желание иметь более одного ребенка, использование аборт в качестве основного «контрацептива», увеличение количества соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, широкое использование внутриматочных контрацептивов. Все это не может не оказывать влияния на функцию репродуктивной системы.

1.2. Современные методы прогнозирования нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом.

В современных условиях актуальным вопросом остается проблема прогнозирования репродуктивной функции пациенток с хроническим эндометритом. Если рассматривать это заболевание, как клинический синдром с морфологическими изменениями в связи с присутствием плазматических клеток, воспалительных изменений лимфоидной ткани, отеком, то становятся ясными причины нарушений функции эндометрия (его циклических изменений) и его рецептивности, что и является непосредственной причиной нарушений репродуктивной функции.

Для уточнения степени выраженности воспалительного процесса рекомендуется определять иммунокомпетентные клетки, активизирующие маркеры натуральных киллеров. Функциональная способность эндометрия определяется количеством белка фертильности. Приведенные данные способствуют не только уточнению диагноза, прогнозу заболевания, но могут оценить и результаты лечения [66,72].

Другим маркером диагностики хронического эндометрита является повышение концентрации плазматических клеток в эндометрии [76].

В современной литературе активно обсуждаются факторы риска развития ХЭ. Как правило, это следствие перенесенного послеродового/послеабортного эндометрита, осложнений связанных с инвазивными внутриматочными процедурами (гистероскопия, гистеросальпингография, хирургическое вычищение полости матки, биопсия эндометрия, Вспомогательная Репродуктивная Технология, и др.). Часто ХЭ рассматривают как результат перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза или септических осложнений послеродового или послеабортного периода, длительного ношения внутриматочного контрацептива, осложнение влагалищных инфекций или бактериального вагиноза. При анализе 842 историй болезни женщин с ХЭ было обнаружено: в 95,1% случаев они перенесли различные инфекции (ИППП) или ВЗОМТ; 47,4% - носили ВМС от двух до пятнадцати лет; 46,5% женщин имели в анамнезе гинекологические операции, 30% из них – внутриматочные; 44% женщин имели в анамнезе медицинские аборт, после которых в 62% случаев наблюдались воспалительные заболевания [60].

Еще одним маркером реализации репродуктивной функции при ХЭ может стать рецептивность эндометрия. Рецептивность эндометрия является одним из основных факторов для реализации нормальной репродуктивной функции женского организма. «Рецептивность эндометрия – взаимодействие структурно-функциональных определений слизистой оболочки матки с точным указанием времени и ориентацией пространства, который определяет

возможности эндометрия к образованию имплантации», - И.Д. Гюльмамедова [13]. Для осуществления правильной имплантации необходимы множественные слаженные процессы – межмолекулярные, межклеточные. При этом успех имплантации зависит от развития эмбриона с одновременным развитием эндометрия. Если этот механизм осуществляется синхронно, то организм матери распознает бластоцисту и начинается его адаптация к беременности. Однако, доказано, что то нарушение взаимодействия клеток, которое имеет место при ХЭ, а так же такие изменения как склероз стромы вокруг сосудов, нарушение сосудистого строения, высокие уровни провоспалительных цитокинов, ишемия ткани способствуют тому, что уменьшается рецептивность слизистой оболочки матки. В следствии этого образуются такие условия, при которых здоровая плацентация уже не может образоваться и развиваться [57]. Так же установлено, что нарушение рецептивности эндометрия может явиться причиной бесплодия. Но здесь особая роль отводится специфическим генам. Сегодня имеется очень много маркеров для изучения рецептивности эндометрия, но эти анализы дорогостоящи, и не всегда приемлемы в практической гинекологии [89,93]. В указанных научных исследованиях установлено, что анализ генетических и молекулярных факторов, которые происходят при ХЭ и приводят к нарушению рецептивности эндометрия, является причиной неблагоприятного прогноза выполнения функции продолжения рода. К этим основными факторам следует отнести наличие в слизистой оболочке матки патогенной микрофлоры и присутствие морфологических признаков воспалительного характера в эндометрии. Именно они могут стать основными факторами прогнозирования возможности нарушения репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

1.3. Методы лечения нарушений репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом.

Эффективное лечение хронического эндометрита и связанного с ним нарушения репродуктивной функции является одной из самых сложных задач

современной гинекологии. Следует заметить, что в настоящее время литературные данные встречают множество противоречий по причине терапии ХЭ. К примеру, некоторые исследователи утверждают, что если нет явно выраженных признаков воспаления, антибиотики применять нецелесообразно, а лечение должно быть физиотерапевтическим с применением циклической гормональной терапии [72]. В других работах доказано, что эмпирическое использование антибактериальных препаратов при наличии симптомов ВЗОМТ достоверно снижает такие проявления хронического эндометрита, как ациклические кровотечения, болезненность матки, гнойный цервицит [56]. Ряд авторов занимают среднее положение и полагают, что антибактериальные препараты следует назначать только при наличии результатов микробиологического исследования. В этой связи следует обратить внимание на роль инфекционного агента в развитии хронического эндометрита. В современных условиях ХЭ характеризуется увеличением роли вирусной, условно-патогенной, а также микст-инфекции, как этиологических факторов заболевания. Кроме того, особого внимания заслуживает факт увеличения резистентности флоры к противомикробным препаратам. Основными возбудителями хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке матки являются условно-патогенные микроорганизмы - эшерехии, энтерококки, стрептококки группы В, стафилококки [50]. По данным Nelson D.V. et al. [94] чаще встречаются гонококковый, хламидийный, микоплазменный, вирусный, анаэробный, реже – туберкулезный эндометриты. В то же время следует согласиться с мнением С.А. Михалева [35] о невозможности идентификации этиологического фактора при хроническом течении эндометрита. При условии стерильности посевов из полости матки рекомендуется направить лечение на восстановление местного и общего иммунитета, полагая наличие вирусной инфекции [55].

Таким образом, для развития хронического эндометрита необходимо сочетание двух важнейших факторов – внутриматочные вмешательства с

повреждением слизистой оболочки и персистенция различных микроорганизмов в половых органах.

В настоящее время ХЭ характеризуется малосимптомным течением, превалированием вирусной и условно-патогенной микрофлоры, как причинного фактора развития ХЭ и возникновения нарушений репродуктивной функции (бесплодие, неудачные попытки Экстракорпорального оплодотворения, невынашивание плода), ростом резистентности микрофлоры к воздействию антибактериальных средств, часто встречаются стертые и атипичные формы [23]. Все это приводит к длительной и дорогостоящей терапии. Необходимо, чтобы алгоритм лечения представлял собой все звенья патогенеза данной патологии. Если в тканях органа сохраняется повреждающий агент, то фаза регенерации (последняя фаза регуляции воспалительного процесса) не наступает, что влечёт за собой изменения тканевого гомеостаза и образования вторичных повреждений. Для первого этапа терапии необходимо выявить, снизить активность или при возможности полностью устранить повреждающие агенты. При этом назначаются этиотропные лекарственные средства с учетом чувствительности микроорганизмов [20].

Множество работ посвящено разработке схем и методов применения антибактериальных средств, появляются работы, направленные на улучшение исходов терапии с помощью иммуномодуляторов, ферментов, а также немедикаментозных методов (физиотерапии, озонотерапии, бальнеотерапии). Применение мощных антибактериальных средств для лечения ВЗОМТ в современных условиях привело к тому, что значительно меняются возбудители этих нозологий. Например, если учитывать, что в середине прошлого столетия основными возбудителями воспалительных заболеваний органов малого таза были золотистый стафилококк, клостридии, то к концу 20 века спектр возбудителей сместился в сторону условно патогенных грамм-отрицательных анаэробов, стафилококков, которые за это время приобрели резистентность к антибиотикам широкого спектра действия [56,79,91].

Сегодня же основными возбудителями ВЗОМТ считаются условно-патогенные микроорганизмы и их ассоциации – кишечная палочка, стрептококки, стафилококки, а так же хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, и их сочетание с вирусами. Наиболее опасным осложнением при развитии этих инфекций является бесплодие и невынашивание беременности, особенно при стертых формах заболевания [97]. В случаях неадекватной терапии эти возбудители трансформируются в разные формы, что затрудняет не только диагностику, но и этиотропное лечение. Для точности постановки диагноза и выявления фазы заболевания используют определение титров антител классов А, М, G в сыворотке периферийной крови. При острой фазе заболевания инфекционной этиологии увеличивается титр IgM, а при хронизации этого воспалительного процесса повышаются титры IgA и после следует повышение титра IgG. При положительном результате проведенной терапии наблюдается уменьшение титров антител классов А, G в крови [56].

Множество научных работ посвящено разработке схем лечения хронического эндометрита и других ВЗОМТ, постоянно меняются методы и режимы использования антимикробных средств, имеются попытки включить в план лечения иммуномодуляторы, ферменты, озонированные лекарственные средства и пр. Естественно то, что зная инфекционный генез возникновения ХЭ, появляется необходимость в применении антибиотикотерапии при лечении данного заболевания. Так, В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина (2005) предлагают использовать следующие антибактериальные препараты: при неспецифическом ХЭ - фторхинолоны в комбинации с нитроимидазолами, при наличии хламидий инфекции - макролиды, а при герпетическом эндометрите - противовирусные лекарственные средства [64].

Многими авторами определено, что при возникновении воспалительного или инфекционного процессов образуется дисфункция иммунной системы организма; этиотропная терапия ограничена из-за возникновения новых инфекционных агентов или трансформации существующих патогенов. Ученные подтверждают, что образование

патогенных штаммов и устойчивых вирусно–бактериальных ассоциаций вызывают нарушения соотношения между симбиотической и патогенной флорой организма. Увеличение количества и выраженности множества осложнений основной этиотропной терапии вызывает возрастание длительности и стоимости лечения [6,24,45,98]. Ковалева Л.А. изучила влияние ферментных препаратов на исходы лечения хронического эндометрита. По мнению автора, включение ферментных препаратов в комплексе с антимикробными препаратами повышает клиническую эффективность терапии хронического эндометрита [20].

С давних пор при лечении ХЭ используют физические факторы. Основная причина отсутствия должного эффекта от терапии заключается в том, что при ХЭ происходит гиперплазия соединительной ткани, что препятствует поступлению лекарственных средств и способствует нарушению репродуктивной функции [20]. Гемодинамические нарушения в тканях матки ограничивают поступление лекарственных препаратов, принятых системно, в очаг воспаления. В связи с этим предпринимаются попытки местного назначения лекарственных препаратов, непосредственно в полость матки. Таким образом, формируется несколько целей терапии при хроническом эндометрите: ликвидировать аутоиммунную агрессию, снизить активность воспаления и нормализовать локальные биохимические процессы в тканях, восстановить иммунный ответ эндометрия, улучшить кровоток в органах малого таза, что будет способствовать восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

1.4. Введение в полость матки антисептических средств и обоснование его применения у пациенток с хроническим эндометритом.

В связи с установленным фактом патогенетического значения персистирующего влияния микробного фактора на ткань слизистой оболочки матки при возникновении ХЭ, определено, что повреждающее воздействие на ткани органа вызывает целый ряд патологических реакций, которые подводят

к нарушению механизма физиологической циклической трансформации эндометрия. Все это способствует появлению аномальных маточных кровотечений, развитию синдрома тазовой боли, бесплодия и нарушений репродуктивной функции. Особое внимание следует уделить тому, что хроническое воспаление зачастую приводит к нарушению процессов регенерации. Накопление в эндометрии микробных агентов, развитие воспаления, изменение количества макрофагов, склероз клеток - все это, в конечном счете, приводит к невозможности реализации полноценной репродуктивной функции. Таким образом, в условиях хронического воспалительного процесса иммунитет женщины становится причиной неадекватной реакции на развитие беременности, нарушению процессов имплантации, что и приводит к прерыванию беременности в случае ее наступления или к бесплодию.

При хроническом воспалительном процессе имеются трудности антибактериальной терапии. Некоторые авторы вообще считают невозможным проведение антибактериальной терапии вне обострения воспалительного процесса [86], тогда как другие рекомендуют эмпирическую антибактериальную терапию [87] или антибактериальную терапию, основанную на результатах микробиологического исследования [66]. Вместе с этим не следует забывать о полимикробной этиологии ХЭ, который приводит к развитию антибиотикорезистентности и трудностям сохранения лечебной концентрации препаратов в очаге воспаления. В связи с вышеизложенным, в литературе постоянно обсуждается поиск новых методов лечения ХЭ, связанный с введением препаратов непосредственно в очаг воспаления [72]. Следовательно, внутриматочные инстилляционные медикаментозных препаратов могут позволить успешно бороться с проявлениями ХЭ. Цель данного метода лечения – лекарственное воздействие непосредственно на очаг воспаления, что является патогенетически обоснованным. Так, например, описаны способы аспирационно-промывного дренирования полости матки [60], внутриматочное орошение озонированным физиологическим раствором [45].

Заключение по обзору литературы.

Суммируя данные современной литературы о влиянии ХЭ на репродуктивную функцию, можно сделать заключение о том, что доскональный анализ анамнестических сведений, своевременное и адекватное лечение ВЗОМТ (при этом существует множество разных рекомендаций, зачастую противоречащих друг другу), профилактика послеродовых и послеабортных септических осложнений, использование приемлемых методов контрацепции могут значительно снизить негативное влияние этого заболевания на развитие бесплодия, невынашивания беременности и другие нарушения репродуктивной функции. ХЭ оказывает негативное влияние на способность к зачатию и вынашиванию беременности. В литературе досконально освещен патогенез развития ХЭ, современные методы его диагностики. Зная механизмы нарушений репродуктивной функции при хроническом эндометрите, предлагаются разные схемы лечения – от антибактериальной терапии до лечения, направленного на восстановление морфофункционального повреждения эндометрия с использованием не только гормональных и метаболических средств, но и внутриматочных местных инстилляций различных препаратов.

Однако, более значимой является проблема прогнозирования репродуктивной функции у пациенток с этим заболеванием. Следует отметить, что универсальной и высоко чувствительной системы прогноза риска репродуктивных потерь, бесплодия, неудачных случаев экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом, пока нет. Однако, наличие в анамнезе определенных заболеваний, социальных факторов, осложнений предыдущих беременностей повышают вероятность неблагоприятного течения беременности или даже бесплодия у женщин с ХЭ. Установлено, что одним из прогностических факторов риска является анамнез – наличие хронического эндометрита и хотя

бы одного досрочного прерывания беременности увеличивают вероятность неблагоприятного течения последующей беременности в 2-5 раз.

В связи с изложенным, мы поставили перед собой задачу – с помощью современных методов изучить другие факторы риска нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ, и на основании этого разработать собственную систему прогнозирования репродуктивной функции у этих пациенток. Это позволит осуществить дифференцированный подход к восстановлению репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом на основании выделенных и математически подтвержденных факторов риска.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациенток проводили по карте наблюдений, включающей паспортные данные, изучение жалоб, анамнеза, обязательные общеклинические и гинекологические методы, а так же специальные, дополнительные методы исследования. К специальным методам относятся – ультразвуковое исследование органов малого таза, морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки матки, определение концентраций интерлейкинов в сыворотке крови, методом ПЦР диагностировали присутствие хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекции. Кроме того, изучали состояние некоторых показателей системы гемостаза: концентрацию фибриногена, АЧТВ, количество тромбоцитов, D-димер, МНО, антитромбин III.

2.1. Общеклинические и обязательные гинекологические методы исследования.

Всего было обследовано 120 женщин репродуктивного возраста с потерей беременности в анамнезе, поступивших на лечение в родильный комплекс города Андижан за период 2018 года. Все пациентки были разделены на 3 группы:

I – основная – 40 женщин с установленным диагнозом ХЭ и потерей беременности в анамнезе, которым на фоне общепринятой терапии проводилась инстилляционная полость матки бактериофагом

II(A) – группа сравнения – 40 женщин с установленным диагнозом ХЭ и потерей беременности в анамнезе, которым проводилась только общепринятая терапия

II(B) - группа сравнения – 40 женщин без морфологически подтвержденного диагноза ХЭ и потерей беременности в анамнезе

Контрольная группа – 35 соматически и гинекологически здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся за введением ВМС.

С целью прозрачности исследования были разработаны следующие критерии включения пациенток в исследование, а так же соответствующие критерии исключения.

К критериям включения допущенных в исследование женщин относятся: репродуктивный возраст, потеря беременности в анамнезе. Потерю беременности определяли как «хронические» проблемы невынашивания, приводящие к гибели плода на разных сроках по следующим факторам:

- Трех и более выкидышах до 8 недель беременности
- Одной и более неразвивающейся беременности, выкидыше в сроке 10 и более недель
- Неонатальной гибели морфологически нормального плода при преждевременных родах или пре-эклампсии
- Внутриутробной гибели плода

К критериям исключения отнесли: возраст 45 лет и старше, наличие соматической и гинекологической патологии, которая могла бы привести к потере беременности (ожирение, заболевания щитовидной железы, АФС, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия).

При проведении обследования пациенток обращали внимание на возраст, изучали предъявляемые жалобы, особенности становления менструальной функции, особенности менструальной функции после установления диагноза хронический эндометрит, половое поведение, изучали возможности и использование различных методов контрацепции, обращали внимание на наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем, и методам их лечения. Пристальное внимание обращали на репродуктивную функцию и ее нарушения, а так же наличие сопутствующей соматической патологии, методы и эффективность их лечения.

Общепринятые гинекологические методы исследования включали в себя осмотр внешних половых органов женщин и осмотр влагалищной части шейки матки с помощью зеркал Куско, при проведении бимануального исследования отмечали положение матки, ее размеры и консистенцию, подвижность, болезненность, а так же определяли состояние области придатков матки – наличие поли, образований, тяжистости, уплотнений.

Средний возраст обследованных женщин с хроническим эндометритом (их всего в исследовании было 80) составил $27,2 \pm 1,8$ лет, с колебаниями от 25 до 35 лет. Основные жалобы пациенток с потерей плода в анамнезе представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

Жалобы пациенток с потерей плода до лечения.

Жалобы	Группы I, ПА n=80 (абс.,%)	Группа ПБ n=40 (абс.,%)	χ^2	P
Боли внизу живота и пояснице	68(85%)	18(45%)	21,012	0,000
Боли с иррадиацией в прямую кишку и внутреннюю поверхность бедер	12(15%)	-	6,667	0,010
Обильные выделения из влагалища	73(91,3%)	9(22,5%)	58,248	0,000
Зуд, неприятные ощущения во влагалище	17(21,3%)	6(15%)	0,672	0,412
Диспареуния	38(47,5%)	1(2,5%)	24,615	0,000
Слабость, снижение трудоспособности	50(62,5%)	4(10%)	29,697	0,000

Данные таблицы 2.1 и рисунка 2.1 демонстрируют достоверную разницу в таких жалобах, как боли, влагалищные выделения снижение трудоспособности, болезненный половой акт в обеих группах исследуемых.

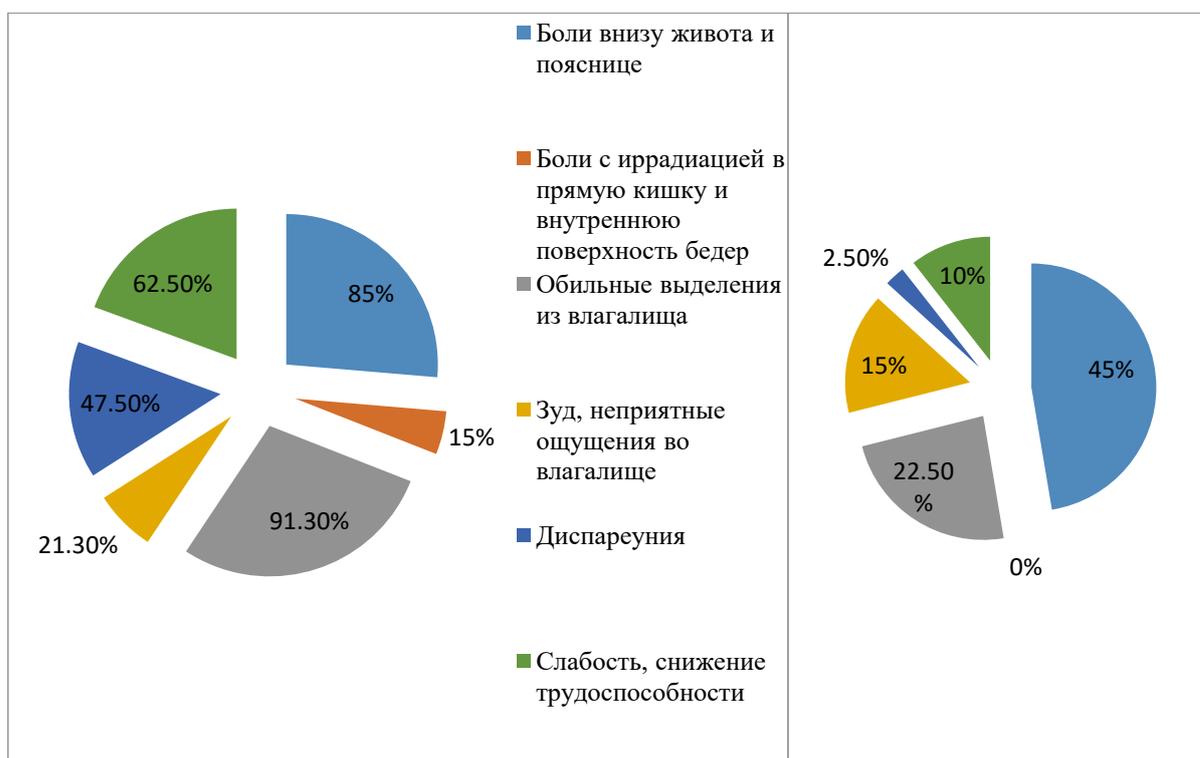


Рис. 2.1. Жалобы пациенток с потерей плода до лечения групп I, II А в сравнении с группой II Б.

У 18 пациенток (22,5%) основной жалобой было бесплодие, которое мы устанавливали на основании отсутствия беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без использования контрацептивов и при этом исключали мужской фактор бесплодия, а так же ановуляцию. Средний срок установленного бесплодия составил $2,5 \pm 1,5$ лет. Результаты исследования репродуктивной системы этих пациенток по анамнезу представлены в таблице 2.2.

Как видно из данной таблицы, что в анамнезе у обследованных пациенток имели место и роды, и искусственные прерывания беременности, что не могло не сказаться на развитии ХЭ. Несмотря на то, что в среднем на каждую женщину с ХЭ пришлось более 3-х беременностей, 22,5% из них имели бесплодие. При этом первичным бесплодием страдали 4 пациентки (5%), вторичным – соответственно 14 (17,5%).

Репродуктивная система пациенток с ХЭ

Показатель	Группы I, IIА n=80 (M±m)	Группа IIБ n=40 (M±m)	P
Возраст	27,2±1,8	26,1±2,0	>0,5
Средний возраст дебюта половой жизни	19,2±1,4	20,1±0,5	>0,5
Длительность бесплодия (лет)	2,5±1,5	-	-
Количество беременностей	3,1±1,6	2,2±1,1	>0,5
Количество родов	0,91±0,4	2,1±0,7	>0,1
Количество преждевременных родов	0,71±0,6	0,22±0,3	>0,5
Количество самопроизвольных абортов	3,11±1,1	1,2±0,8	>0,2
Количество искусственных абортов	0,23±0,55	0,3±0,2	>0,5
Внематочная беременность (абс,%)	4(5%)	-	>0,1 ($\chi^2=2,069$)
Трофобластическая болезнь (абс,%)	1(1,25%)	-	>0,2 ($\chi^2=0,504$)

Следует отметить, что в группе сравнения не было жалоб на бесплодие так же, как в анамнезе пациенток группы сравнения не было внематочной беременности и пузырного заноса. Хотя средний возраст дебюта половой жизни в обеих группах достоверно не отличим, тем не менее, у пациенток с ХЭ отмечено несколько более раннее начало сексуальных отношений.

Средний возраст менархе в обеих группах составил соответственно 12,2±1,1 и 11,9±1,8 (P>0,05).

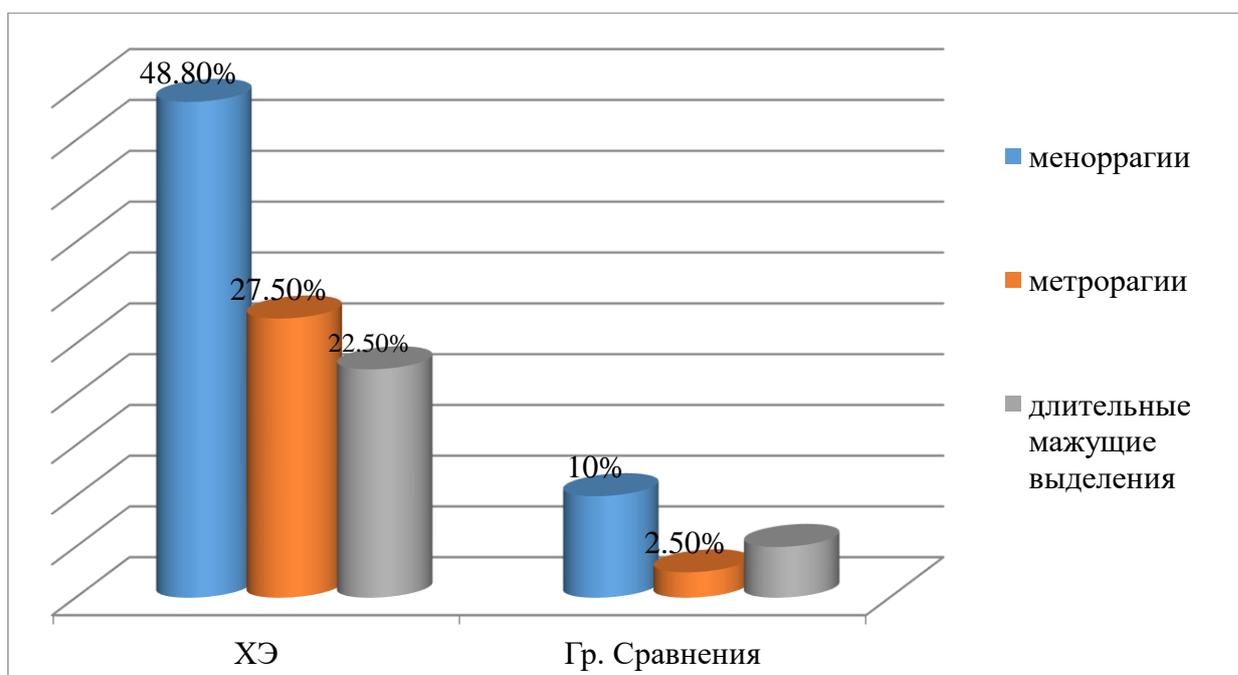


Рис.2.2. Менструальная функция обследованных пациенток.

Как видно, нарушения менструального цикла достоверно чаще имели место у больных с ХЭ в сопоставлении с группой сравнения.

Что касается соматической патологии, то с одинаковой частотой в обеих группах встречалась анемия по 22,5%. Так же в обеих группах встречались хронические очаги инфекции с одинаковой частотой: хронические заболевания органов дыхания – 11,3% и 10% соответственно; инфекции мочевыделительной системы – по 10% в каждой группе; инфекции полости рта – кариозные зубы, гингивиты - 10% и 12,5 % соответственно. Таким образом, достоверных различий по частоте соматической патологии у пациенток с ХЭ и в группе сравнения мы не выявили.

В таблице 2.3 представлены данные о перенесенных гинекологических заболеваниях (по данным анамнеза).

Перенесенные гинекологические заболевания у обследованных пациенток

Заболевания	Группы I, ПА n=80 (абс.,%)	Группа ПБ n=40 (абс.,%)	x ²	P
ВЗОМТ	57(71,3%)	3(7,5%)	43,350	0,000
Влагалищные инфекции:	49(61,3%)	5(12,5%)	25,606	0,000
Трихомониаз	17(21,3%)	-	9,903	0,002
Кандидоз	21(26,3%)	5(12,5%)	2,971	0,085
Бак.вагиноз	11(13,8%)	-	6,055	0,014
Доброкачественные заболевания шейки матки	27(33,8%)	6(15,0%)	4,702	0,030
Миома матки	-	2(5,0%)	4,068	0,044
Эндометриоз	-	5(12,5%)	10,435	0,001
Кисты и кистомы яичников	14(17,5%)	2(5,0%)	3,606	0,058

При объективном обследовании пациенток соматической патологии, которая могла привести к нарушению репродуктивной функции, мы не обнаружили (это было одним из условий включения в исследование), состояние всех пациенток расценивалось как удовлетворительное.

При гинекологическом обследовании (вне беременности) обнаружены следующие отклонения: у пациенток основной группы в 30% случаев (24 пациентки) обнаружена болезненность матки при движении. В группе сравнения такого симптома мы не наблюдали ни в одном случае. Ограниченная подвижность матки обнаружена у 7 женщин основной группы, что составило 8,8%. Так же этот симптом не наблюдался в группе сравнения. Тяжистость в области придатков матки с одной или с обеих сторон, болезненность пальпации выявлена только у 6 пациенток основной группы,

что составило 7,5%. Патологические выделения (бели) из половых органов при первом осмотре мы наблюдали почти у всех женщин основной группы (78 – 97,5%), против 11 пациенток группы сравнения (27,5%) ($P < 0,001$). При таком представлении, в основной группе бели имели характер гноевидных и мутно-слизистых, истекающих у 62 женщин из 78 (79,5%) из канала шейки матки. В отличие от этого, в группе сравнения патологические бели в основном были в виде влагалищных творожистых выделений (у 7 женщин – 17,5%) и белых обильных (диагностирован бак.вагиноз – у 4 пациенток, что составило 19% по отношению ко всем обследованным в этой группе).

Заболевания шейки матки обнаружены в обеих группах пациенток – у 30(37,5%) и у 6 (15%) соответственно ($P < 0,05$). Всем этим пациенткам проведена расширенная кольпоскопия и ПАП-тесты. Структура заболеваний шейки матки представлена на рисунке 2.3.

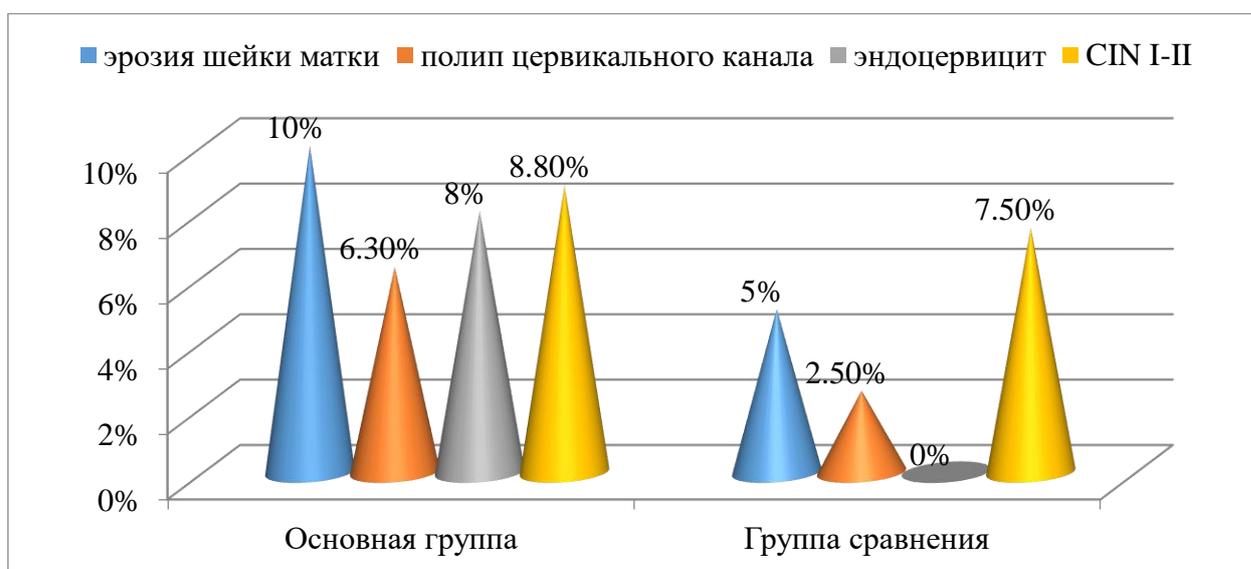


Рис.2.3. Структура заболеваний шейки матки у обследованных женщин.

Данные рисунка 2.2 позволяют сделать заключение о том, что у пациенток с хроническим эндометритом достоверно чаще встречаются как фоновые, так и предраковые заболевания шейки матки. Это позволяет отнести их в группу риска развития предраковых и онко - заболеваний шейки матки.

Далее мы исследовали методы контрацепции, использованные нашими пациентками. Данные об этом представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Использованные методы контрацепции пациентками с ХЭ (данные анамнеза)

№	Вид контрацептива	Группы I, ПА n=80 (абс.,%)	Группа IIБ n=40 (абс.,%)	x2	P
1	ВМС	36(45%)	5(12,5%)	12,522	0,000
2	КОК	11(13,8%)	18(45%)	14,210	0,000
3	Депо - Провера	3(3,8%)	6(15%)	4,865	0,027
4	Презервативы	13(16,3%)	5(12,5%)	0,294	0,588
5	Прерванный половой акт	15(18,8%)	6(15%)	0,260	0,610
Всего		76(95%)	40(100%)	2,069	0,150

На основании данных таблицы 2.4. можно заключить, что использование ВМС тоже может явиться одним из главных факторов риска в образовании развития хронического эндометрита. В группе больных таких женщин было достоверно больше. В то же время особого внимания заслуживает факт, что 60% здоровых женщин использовали гормональную контрацепцию, против 17,6% в группе с ХЭ. Из этого можно заключить, что гормональная контрацепция может быть средством профилактики развития ХЭ.

Таким образом, клинические и гинекологические методы исследования показывают, что пациентки с ХЭ даже при проведении общеклинических методов исследования могут образовать группу риска на нарушение

репродуктивной функции, имея такие данные, как : возраст репродуктивного расцвета в сочетании с жалобами (боли, патологические бели, диспареуния), анамнестические данные (инфекции передаваемые половым путем, первичное и вторичное бесплодие, невынашивание плода, эктопическая беременность и трофобластическая болезнь, длительное использование ВМС), перенесенные в прошлом генитальные и соматические заболевания воспалительного генеза, а так же заболеваниями тела и шейки матки. Все это позволило нам провести более углубленное обследование этих пациенток с тем, чтобы выработать тактику прогноза репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза женщин.

УЗИ органов малого таза пациенток производили в родильном комплексе № 2 города Андижан, на аппарате EUB-405 HITACHI. Аппарат предназначен для сканирования в реальном времени и снабжен как абдоминальным, так и вагинальным датчиками. УЗИ обследование всем пациенткам проводилось при первичном обращении в роддом, на 5-7 дни и на 20-21 дни менструального цикла путем трансабдоминального исследования органов или трансвагинально при помощи вагинального датчика. При этом измеряли размеры матки (длина, ширина, переднезадний размер матки), толщину и структуру М-эхо (срединного маточного эха) - это отражение от стенок полости матки и эндометрия. Для определения толщины слизистой оболочки матки определяли оба ее слоя вместе (базальный и функциональный слой) – это образует максимальное определение переднезаднего размера М - эха при исследовании матки продольно и способствует единовременному просмотру состояния цервикального канала. Физиологически на 5 - 7 день менструального цикла слизистая оболочка матки представляет собой однородную, сплошную, низкоэхогенную структуру в среднем от 0,3 до 0,6 см. Наличие хронического эндометрита в полости матки определяется характерными признаками, основным из которых является изменение

однородной структуры эндометрия. Это выражается в образовании в зоне срединного М-эха участков повышенной эхогенности разнообразных форм и размеров, а внутри этих участков могут быть зоны неправильной формы. В полости матки обнаруживаются пузырьки газа, часто со свойственным ХЭ признаком - эффект «хвоста кометы». Базальный слой слизистой оболочки матки при ХЭ представляет собой четкие гиперэхогенные образования диаметром до 0,1 до 0,2 см, в виде очагов фиброза и кальциноза. Иногда, при ХЭ можно наблюдать расширение полости матки до 0,3 до 0,7 см из-за образования жидкостного содержимого в полости. Так же исследовалось состояние обоих яичников: локализация их в полости малого таза, размеры (длины яичника, ширина яичника), структура, четкость контуров; наличие, количество, диаметр и расположение фолликулов в яичниках, определялось наличие возможных объемных образований и спаечного процесса в малом тазу. Ультразвуковое исследование производилось при первичном обследовании пациенток, сразу после лечения и спустя три месяца. При наступлении беременности – в критические сроки первого триместра (7-8 недель, 11-12 недель) и в 18-20 нед.

2.3. Комплексное микробиологическое исследование.

Микробиологическое исследование проведено в лаборатории Родильного комплекса №2 города Андижан.

Бактериологическое исследование содержимого канала шейки матки проводили до бимануального обследования.

Микологические исследования включали выделение культуры *Candida* spp. из полученного материала и видовую идентификацию выделенного возбудителя. Забор материала осуществляли с помощью ватного тампона из заднебокового свода влагалища. Полученный материал, нанесённый на предметное стекло окрашивали по Грамму. Бактериоскопия проводилась простым световым микроскопом.

Бактериологическое (микробиологическое) исследование содержимого цервикального канала. При исследовании питательной средой являлся 5% кровяной агар – одна из универсальных питательных сред, на которой хорошо растет большинство условно- патогенных микроорганизмов. При взятии мазков ватным тампоном сразу делали посев на кровяной агар. Полученные посевы инкубировали при температуре 37°. С появлением роста культур, подсчитывали количество выросших колоний и производили пересчитывание на 1 мл пробы, выражая при этом степень колонизации пробы в КОЕ/мл. Количественная оценка роста производилась по схеме: I- очень скудный рост - на плотных средах роста нет, рост в жидкой питательной среде; II - небольшое количество - на агаре до 10 колоний микроорганизмов определенного вида (10^1); III- умеренное количество - на агаре 11 - 100 колоний (10^2); IV -большое количество- на агаре более 100 колоний (10^3 и более). Кроме общих количественно-оценочных проб, также производили количественную оценку роста каждого из вида колоний, которые были отмечены при регистрации осмотра чашек с первичными посевами. Для всех выделенных штаммов микроорганизмов выявляли чувствительность к 10 антибиотикам по методу диффузии в питательную среду - агар при применении стандартных бумажных дисков. Применяли бумажные диски со стандартными концентрациями антибиотиков, которые соответствуют рекомендациям ВОЗ. Выросшие на чашке Петри колонии подсчитывали, при помощи применения полуколичественной оценки роста следующим образом: рост от 1 - 10 колоний оценивали как скудный, от 11 - 100 колоний - умеренный, более 10 КОЕ/мл - массивный. Видовую принадлежность У выделенных бактериальных культур принадлежность по их виду производили общепринятыми методами.

2.4. Иммунологические методы исследования.

Исследования проводились в лаборатории Медицинского центра «Модус». В крови и соскобе из полости матки до и после обработки

бактериофагом определяли показатели интерлейкинов: провоспалительных - интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), и противовоспалительных - интерлейкин -10 (ИЛ-10), а также секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), а также трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) с использованием тест-систем «DRG ElisaS» (Германия).

Метод определения иммунологических показателей - интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин -10 (ИЛ-10), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), секреторный иммуноглобулин А(sIgA) основан на варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-10, альфа-ФНО и sIgA по отдельности в анализируемых образцах.

Интерлейкин - 1бета относится к ключевым провоспалительным цитокинам, представляет собой полипептид. Иницирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы. Количественное определение содержания ИЛ-1бета в сыворотке крови может быть использовано для контроля за ходом лечения и прогнозирования исхода заболевания.

Интерлейкин-10 – это противовоспалительный цитокин. Количественное определение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови может быть использовано для диагностики и мониторинга терапии многих воспалительных заболеваний.

Фактор альфа-ФНО является провоспалительным цитокином и стимулирует в других клетках продукцию ИЛ-1 β и ИЛ- 6. Количественное определение содержания альфа-ФНО в сыворотке крови может быть использовано для диагностики и мониторинга терапии ряда заболеваний, в том числе воспалительного и инфекционного происхождения.

Иммуноглобулин А(sIgA) – является одним из маркеров иммунитета. Повышенное его содержание в сыворотке крови обнаруживается у больных с инфекционными и воспалительными заболеваниями.

Трансформирующий фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) – является полуфункциональным цитокином и обладает иммунорегуляторной активностью. Количественное определение содержания TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови может быть использовано для контроля за ходом лечения и прогнозирования исхода заболевания.

2.5. Диагностика генитальных инфекций.

Исследования проводились в лаборатории Медицинского центра «Модус». В соскобе из полости матки до и после обработки бактериофагом определяли показатели хламидиоза (ДНК *Chlamydia trachomatis*), микоплазмоза (ДНК *Mycoplasma hominis*) и уреоплазмоза (ДНК *Ureaplasma urealyticum*) методом ПЦР с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Метод ПЦР с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) – Полимеразная цепная реакция - метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты в биологическом материале. Используется для диагностики инфекционных заболеваний.

Chlamydia trachomatis – бактерия, внутриклеточный паразит, является одной из причин возникновения воспалительных процессов уро-генитального тракта, бесплодия и образования хронического эндометрита у женщин.

Mycoplasma hominis – условно-патогенный микроорганизм, способный паразитировать на эпителии слизистой оболочки мочеполовых органов. Может стать причиной воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременных родов, инфицирования плода, послеродового или послеабортного эндометрита.

Ureaplasma urealyticum – условно-патогенный микроорганизм, способный паразитировать на эпителии слизистой оболочки мочеполовых органов, способный вызывать воспалительные заболевания генитального тракта и являться причиной внематочной беременности, бесплодия, выкидышей и эндометритов.

2.6. Морфологические методы исследования.

Морфологический раздел работы выполнен в лаборатории отделения патологической анатомии клиники Андиганского Государственного Медицинского института.

Каждой пациентке, результаты исследования которой находилась в составе научного исследования выполнялось морфологическое изучение биоптатов слизистой оболочки матки, полученных при помощи вакуум-аспирации (у 90% пациенток) или диагностического выскабливания полости матки из-за недостаточного количества материала при вакуум-аспирации (у 10% обследованных).

Пациенткам из основной группы забор материала эндометрия производилось повторно, после очередной менструации (7-10 день цикла) и после проведенного лечения для определения эффективности назначенной терапии и наблюдения степени излеченности.

Исследуемый материал был фрагментами зафиксирован в 10% растворе формалина (рН=7,2-7,4). Проводили стандартную проводку, заливку исследуемой ткани в парафин. Далее производили срезы толщиной 4-5 мкм и указывали серию исследуемого материала. Окраска материала была произведена гематоксилином и эозином. После изучения исследуемого материала, в случаях обнаружения двух из трех существующих характерных морфологических критериев выставлялся диагноз «Хронический эндометрит». Характерными морфологическими критериями воспалительного процесса в эндометрии являются наличие в поле зрения более 1 плазматической клетки в строме эндометрия (увеличение $\times 120$), наличие больше 5 нейтрофилов в поверхностном слое эндометрия (увеличение $\times 400$), альтерации стромы возле эндометриальных желез с видоизмененной формой фибробластоподобных клеток, которые напоминают собой водоворот. Конечно, учитывали наличие склероза стенок сосудов, фиброза стромы, воспалительных инфильтратов и ишемии ткани.

2.7. Исследование системы гемостаза

Этот раздел работы выполнен в лаборатории Медицинского центра «Модус». Для оценки состояния системы гемостаза в нашем исследовании применялись современные методы и тесты, характеризующие основные процессы в важнейших звеньях этой системы – прокоагулянтном, тромбоцитарном, фибринолитическом и звене ингибиторов свертывания крови. Забор крови производили из локтевой вены в пробирку с антикоагулянтом в соотношении 9:1. Антикоагулянт – 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. При центрифугировании 1500 об/мин 7 мин получали плазму, богатую тромбоцитами. При центрифугировании 3000 об/мин 10 мин, получали бестромбоцитную плазму.

А) Для оценки прокоагулянтного звена системы гемостаза определяли концентрацию фибриногена в плазме крови; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которое характеризует суммарную активность факторов свертывания крови (кроме VII, XIII) в условиях стандартной активации факторов контакта – XI, XII; протромбиновое время и индекс, которые характеризуют суммарную активность факторов, составляющих внешний механизм свертывания крови. В современных условиях с целью более точной характеристики протромбинового времени и индекса определяют МНО – международное нормализованное отношение или . МНО вычисляли по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ}_{\text{пациент}}) : (\text{ПВ}_{\text{контроль}}) \times \text{МИЧ},$$

Где МНО – международное нормализованное отношение;

$\text{ПВ}_{\text{пациент}}$ - протромбиновое время пациента

$\text{ПВ}_{\text{контроль}}$ – протромбиновое время контрольное

МИЧ – международный индекс чувствительности, который считается показателем чувствительности тромбопластина по отношению к международному стандарту

Б) Тромбоцитарное звено системы гемостаза изучалось с помощью измерения количества тромбоцитов в периферической крови. Агрегационную

активность тромбоцитов исследовали с помощью автоматического двухканального агрегометра АЛАТ-2 230-2LA (Россия) фотометрическим методом Борна при стимуляции коллагеном. Агрегометр имеет встроенный микропроцессор и управляется с компьютера через порт USB. Программа выполнялась на ПК Windows XP.

В) Для исключения/подтверждения наличия признаков внутрисосудистого свертывания исследовали D – димер. D – димер – это продукт деградации фибрина, т.е. этот показатель является специфическим маркером распада/деградации фибриновых сгустков и фибринолиза. Известно, что у беременных женщин уровень D – димера постепенно возрастает, достигая максимума во время родов, но с третьего дня после родов начинает снижаться и возвращается к норме по окончании послеродового периода.

Г) Звено ингибиторов свертывания крови исследовали с помощью определения активности антитромбина III. Антитромбин III (АТ-III)– основной компонент противосвертывающей системы крови, т.е. естественный антикоагулянт. Образуется в печени. За счет образования комплекса гепарин-АТ-III нейтрализует тромбин и некоторые активированные факторы свертывания крови, таким образом предупреждает тромбообразование.

2.8. Разработка компьютерной программы прогнозирования репродуктивной функции у пациенток с ХЭ

Одной из задач нашего исследования явилась разработка компьютерной программы прогнозирования репродуктивной функции у женщин с ХЭ. Программу можно использовать не только в акушерстве и гинекологии, но также и в репродуктологии. Использование и включение в программу современных методов диагностики позволит своевременно выявить возможные осложнения и риск развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

№	Показатели	Основные характеристики	Баллы
1	Анамнез: Бесплодие	Нет	0
		Первичное	1
		Вторичное	2
2	Отягощенный анамнез	Невынашивание беременности	1
		Синдром потери плода	2
		Внематочная беременность	3
		Неудачные случаи попыток ЭКО	4
		Привычная потеря беременности	5
3	Сопутствующие соматические заболевания	Нет	0
		Хронические ИМП	5
		Ожирение	3
		Инфекции полости рта	2
		Инфекции ЛОР-органов	4
		2 и более сопутствующих инфекционных заболеваний	6
4	Количество перенесенных репродуктивных потерь	0	0
		1-2	1
		2	3
		3 и более	5
5	Количество проведённых мед.абортов	0	0
		1-2	1
		3 и более	3
6	Методы использованной контрацепции	Гормональный, барьерный	0
		Не использовали совсем	2
		ВМС	3
7	sIgA (мг/л)	6-8	0
		2-4	1
		1-2	2
8	ФНО-α (пг/мл)	4,5-5,5	0
		8-9	1
		10 и выше	2
9	ИЛ-1β (пг/мл)	2-2,5	0
		4-4,5	1
		4,5-5,5	2
10	ИЛ-10 (пг/мл)	4-4,5	0
		1-2	1
		3-3,5	2
11	ТФР-β1 (нГ/мл)	220-250	0
		130-170	1
		170-190	2

12	МНО (ед)	1,0-1,5	0
		2 и выше	2
13	D- димер (нг/мл)	150,0-170,0	0
		200,0-290,0	1
		300,0 и выше	2
14	Количество тромбоцитов (мм³)	290,0 – 320,0	0
		270,0 – 250,0	1
		240,0 и ниже	2
15	АЧТВ (сек)	30,0 – 40,0	0
		20,0 – 29,0	1
16	Фибриноген (г/л)	3 -4	0
		5- 6	1
		Более 6	2
17	Антитромбин 3 (%)	90 - 100	0
		90 - 70	1
		Ниже 70	2
18	Пролактин (мМЕ/л)	450,0-550,0	0
		555,0 и выше	2
19	ЛГ (МЕ д/л)	6,0-8,0	0
		10 и выше	2
20	ФСГ (МЕ д/л)	9-11	0
		12 и выше	2
21	Морфология эндометрия	Незначительная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами и плазматическими клетками, умеренное полнокровие сосудов	0
		Умеренная очаговая воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы	2

		Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы. Воспалительная инфильтрация стромы и стенок кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. В децидуальной оболочке фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация	3
--	--	--	---

На основании полученных данных балльная оценка возможного риска развития нарушений со стороны репродуктивной системы была проведена у 80 женщин с нарушением репродуктивной функции по причине ХЭ. Группу сравнения составили 40 женщин с нарушением репродуктивной функции в виде синдрома потери плода, привычного невынашивания беременности, но без морфологически верифицированного диагноза хронический эндометрит.

2.9. Методы статистической обработки.

Хранение и первичная обработка данных производились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10. Данные выражены следующим образом: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (SD). Т-критерий Стьюдента (с параметрическим распределением) использовался для определения статистической значимости различий в непрерывных значениях в зависимости от типа распределения.

Оценивалась важность различий в групповых сравнениях; Достоверность различий в частоте распространения исследуемых свойств в группах определялась двусторонней версией точного критерия Фишера.

Достоверность (p) сравниваемых величин. Определяется по таблице факториалов с использованием критерия χ^2 , вычисляемого по формуле Holdene: $\chi^2 = W y^2$ с учетом одной степени свободы – $df=1$, где после преобразования конечная формула приобретает следующий вид:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{(a+0.5)x(d+0.5)^2}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Если хотя бы одна из величин a,b,c,d равна 1, то достоверность различий в частоте встречаемости генов и гаплотипов рассчитывается с помощью χ^2 с поправкой на Йейтса на непрерывность выборки:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

Значение χ^2 , которое превышает 3,841 (что соответствует $p < 0,05$), изучается как показатель достоверного различия между частотными характеристиками в сравниваемых группах.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Методы лечения.

3.1.1. Общепринятая стандартная терапия ХЭ.

Стандартная терапия, основанная на Национальных стандартах оказания помощи гинекологическим больным (Ташкент, 2017) [29], на рекомендациях ВОЗ - «Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза» [54], а также принимая во внимание результаты бактериологического исследования, была проведена 40 пациенткам с морфологически подтвержденным диагнозом хронический эндометрит, имеющим в анамнезе нарушения репродуктивной функции.

На рисунке 3.1. указано распределение различных видов нарушений репродуктивной функции в данной группе обследованных.

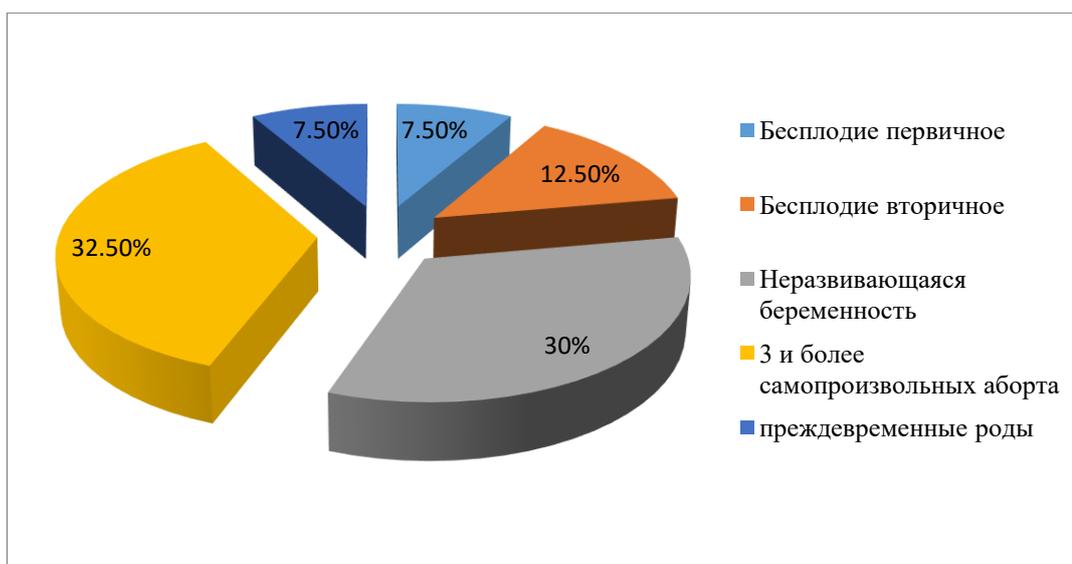


Рис.3.1. Нарушения репродуктивной функции у пациенток с ХЭ, получивших стандартную терапию (n=40).

Лечение проводили в 2 этапа. На первом этапе очищали влагалище средствами для местного применения (свечи Метастил, крем клиндацин, вагинальные таблетки трихопол). Затем делали вакуум-аспирацию содержимого полости матки. После верификации диагноза, исключения некоторых видов ИПП методом ПЦР, изучения иммунологических показателей в содержимом из полости матки приступали ко второму этапу лечения. На втором этапе назначали комплексную противомикробную

терапию: офлоксацин 400 мгх2 раза в день=7 дней; метронидазол 0,25х3 раза в день=7 дней; виферон (рекомбинантный интерферон альфа 2 β) по 500 000 МЕ х2 раза в день=10 дней. В первом цикле после лечения после менструации делали повторную вакуум-аспирацию и повторные лабораторные исследования.

3.1.2. Комбинированное лечение ХЭ.

Данный метод лечения был применен так же у 40 пациенток с верифицированным диагнозом «Хронический эндометрит» с нарушениями репродуктивной системы. На рис 3.2. указаны нарушения репродуктивной функции в данной группе пациенток.

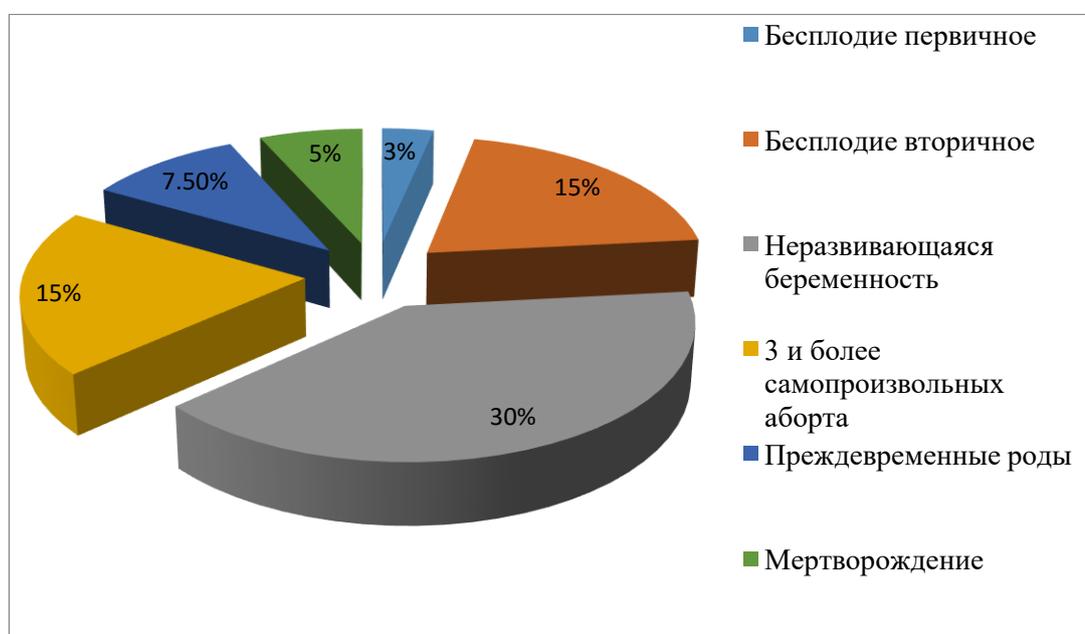


Рис. 3.2. Нарушения репродуктивной функции у пациенток с ХЭ, получавших комбинированную терапию.

Как указывает рисунок 3.2 нарушения репродуктивной функции у пациенток с ХЭ обеих групп были идентичными: чаще всего они проявлялись бесплодием, неразвивающейся беременностью и большим количеством самопроизвольных аборт.

В данной группе пациенток на первом этапе было проведено аналогичное лечение (см. 3.1.1.), на втором этапе – антибиотикотерапия и противомикробная терапия так же были идентичными. Все пациенткам так же

был добавлен рекомбинантный интерферон альфа 2 β (Виферон) по 500 000 МЕ $\times 2$ раза в день=10 дней. Кроме того, мы предложили свой метод комбинированной терапии – местное лечение с помощью стафилококкового бактериофага.

Бактериофаг стафилококковый жидкий MediPhag вводили в полость матки сразу после процедуры вакуум аспирации в количестве 4-5 мл с помощью маточного наконечника от вакуум-асpirатора. Курс лечения состоял из 7 ежедневных процедур в 2-х менструальных циклах, в первой фазе. С 2015 года на рынке появилось новое антибактериальное средство – MediPhag, произведенное в Узбекистане. Данный препарат прошел все клинические испытания и в практике показал себя, как эффективное средство лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aur.* (Отчет Клинического испытания: Изучение клинической эффективности и переносимости препарата бактериофаг стафилококковый жидкий MediPhag. Научный Центр стандартизации лекарственных средств. Ташкент, 2015).

Обоснованием для такого дополнительного метода лечения послужило то, что при бактериологическом исследовании материала из цервикального канала практически у всех пациенток выявлен полимикробный пейзаж с преобладанием *Staphylococcus spp.* (*St. aureus*, *St. epidermidis*) – у 78 из 80 женщин с ХЭ и нарушением репродуктивной функции, что составило 97,5% по отношению ко всем обследованным. Кроме того, выявленные нарушения в системе гемостаза (увеличение МНО, количества тромбоцитов, повышение АЧТВ и фибриногена) дало основание для назначения НМГ – ксарелто – в профилактических дозах по 10 мг/сут=14 дней до планируемого зачатия. После установления беременности – НМГ отменяли и переходили на малые дозы аспирина (75мг/сут)

Во время проводимого обследования и лечения всем пациенткам рекомендовали контрацепцию с помощью презерватива.

Далее мы приводим результаты лечения.

3.2. Иммунологические, гормональные, гемостазиологические показатели у пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита до и после проведенного лечения.

Для реализации поставленных в работе задач мы провели изучение некоторых лабораторных анализов.

Иммунологические исследования.

В результате проведенных иммунологических исследований крови у женщин с нарушением репродуктивной функции в сравнении со здоровыми женщинами (контрольная группа) было установлено, что показатель секреторных иммуноглобулинов (sIgA) в контрольной группе составил $7,1 \pm 0,9$ мг/л. В тоже время этот показатель у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, был не достоверно снижен, чем в сравнении со здоровыми женщинами и равен $6,5 \pm 0,54$ мг/л ($P > 0,5$). При этом результаты исследования sIgA у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до стандартного лечения составлял $3,6 \pm 0,32$ мг/л, что явилось достоверно ниже, чем показатели здоровых женщин ($P < 0,001$). После стандартного лечения этот показатель по отношению к таковым до стандартного лечения находился на уровне $4,4 \pm 0,40$ мг/л, что было не достоверно выше по отношению показателей до стандартного лечения ($P > 0,1$). Тем не менее, у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до внутриматочной обработки бактериофагом показатель sIgA составлял $3,9 \pm 0,32$ мг/л, а после обработки бактериофагом достоверно увеличивался по сравнению с показателем до предложенного лечения и был равен $5,3 \pm 0,45$ мг/л ($P < 0,01$) (таблица 3.1).

Данные таблицы 3.1 свидетельствуют о следующем. При исследовании показателя провоспалительного интерлейкина, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), у здоровых женщин в крови он находился на уровне $4,9 \pm 0,6$ пг/мл. А у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, ФНО- α был не достоверно выше, чем у здоровых и составлял $5,6 \pm 0,49$ пг/мл ($P > 0,5$).

Изменения иммунологических показателей крови у женщин с нарушением репродуктивной функции

Показатели	Контроль группа (I забор)	Группа сравнения (ПБ) (I забор)	Подгруппа II A (I забор)	Подгруппа II A (II забор)	Основная группа (I забор)	Основная группа (II забор)	P	
sIgA (мг/л)	7,1±0,9	6,5±0,54	3,6±0,32	4,4±0,4	3,9±0,32	5,3±0,45	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,01
ФНО-α (пг/мл)	4,9±0,6	5,6±0,49	8,81±1,09	7,28±0,9	9,4±1,08	6,2±0,68	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,02
ИЛ-1β (пг/мл)	2,2 ±0,3	3,1 ±0,32	4,5 ±0,51	3,7 ±0,41	4,7 ±0,44	3,3 ±0,36	P1	<0,05
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,02
ИЛ-10 (пг/мл)	4,1±0,5	3,3±0,34	1,7±0,22	2,3±0,26	1,6±0,2	2,8±0,31	P1	>0,2
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,001
ТФР-β1 (нг/мл)	224,2±27,4	196,3±21,2	131,7±12,3	148,0±15,3	120,6±11,1	178,3±18,7	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,5
							P5	<0,01

P1, P2, P3– достоверность различий показателей иммунного статуса (sIgA, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-10, ТФР-β1) между Контрольной группой и подгруппой II, подгруппой IIА, основной группой соответственно; P4, P5 – достоверность различий между I и II заборами в подгруппе II А и основной группе соответственно.

При этом у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до стандартного лечения этот показатель был достоверно выше, чем у здоровых женщин и находился на уровне 8,81±1,09 пг/мл (P<0,001). После стандартного лечения показатель ФНО-α по отношению к подобным результатам до стандартного лечения был незначительно ниже и составлял 7,28±0,9 пг/мл (P>0,2). В тоже время, у

женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до внутриматочной обработки бактериофагом ФНО- α составлял $9,4 \pm 1,08$ пг/мл, а после обработки бактериофагом достоверно снижался по отношению к показателям до обработки и составлял $6,2 \pm 0,68$ мг/л ($P < 0,02$).

Подобная направленность изменения показателей отмечалась и при исследовании в крови провоспалительного интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), которая проявлялась в незначительном повышении этого показателя у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита по отношению к здоровым женщинам ($P < 0,05$). Также в не достоверно снижался ИЛ- 1β у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, по отношению к подобным результатам до стандартного лечения ($P < 0,02$). Что касается женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после обработки бактериофагом ИЛ- 1β достоверно снижался по отношению к показателям до стандартного лечения.

Из полученных результатов исследований противовоспалительного интерлейкина -10 (ИЛ-10) в крови было установлено, что у здоровых женщин он составлял $4,1 \pm 0,5$ пг/мл. А у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, он находился на уровне $3,3 \pm 0,34$ пг/мл, что незначительно ниже, чем у здоровых женщин ($P > 0,2$). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до стандартного лечения показатель ИЛ-10 составлял $1,7 \pm 0,22$ пг/мл, что было достоверно снижено, чем результаты здоровых женщин ($P < 0,001$). После же стандартного лечения этот показатель составлял $2,3 \pm 2,6$ пг/мл, что достоверно не наблюдалось различий от подобных результатов до стандартного лечения ($P > 0,1$). При этом, у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до внутриматочной обработки бактериофагом показатель ИЛ-10 в крови был равен $1,6 \pm 0,2$ пг/мл, а после обработки бактериофагом составлял $2,8 \pm 0,31$ мг/л, это было

достоверно значительнее по отношению к показателям до обработки бактериофагом ($P < 0,001$).

Показатель трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) крови претерпевал направленность изменений подобно ИЛ-10. Отмечалось не достоверное снижение ТФР- $\beta 1$ у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита по отношению к здоровым женщинам ($P > 0,5$). Некоторое, но не достоверное повышение этого показателя имело место у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, по сравнению с подобными результатами до стандартного лечения. После обработки бактериофагом у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом отмечалось достоверное увеличение ТФР- $\beta 1$ по отношению к показателям женщин со стандартным лечением ($P < 0,01$).

По результатам исследования изменения иммунологических показателей соскоба из полости матки была установлена однонаправленность изменения исследуемых показателей, подобных изменениям в крови. У женщин с нарушением репродуктивной функции без хронического эндометрита показатель sIgA находился не достоверно снижен, чем результаты здоровых женщин ($P > 0,5$). Этот же показатель у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, после стандартного лечения был не достоверно выше, по отношению к аналогичным результатам до стандартного лечения ($P > 0,1$). В тоже время у женщин с такими же нарушениями после обработки бактериофагом отмечался достоверно выше показатель sIgA по отношению к таковым до обработки ($P < 0,01$). Данные об иммунологических показателях отделяемого из полости матки представлены в таблице 3. 2.

Изменение показателя ФНО- α аспирата из полости матки проявлялось в более высокой, но не достоверной величине у женщин с нарушением репродуктивной функции без наличия хронического эндометрита, в сравнении с результатами здоровых женщин.

Таблица 3.2.

Изменения иммунологических показателей аспирата из полости матки у пациенток с нарушениями репродуктивной системы

Показатели	Контрол. группа (I забор)	Подгруппа ПБ (I забор)	Подгруппа П А (I забор)	Подгруппа П А (II забор)	Основная группа (I забор)	Основная группа (II забор)	P	
							P1	P2
sIgA (мг/л)	51,5±5,7	44,3±3,9	29,2±3,1	35,2±3,7	26,9±2,6	39,4±3,5	P1	>0,2
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,01
ФНО-α (пг/мл)	36,4±4,1	42,6±4,3	68,1±7,4	59,6±6,3	79,8±8,2	49,0±4,8	P1	>0,2
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,5
							P5	<0,001
ИЛ-1β (пг/мл)	152,6±16,8	175,6 ±16,5	257,4 ±26,9	219,2 ±23,1	282,8 ±26,4	169,8±18,5	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,001
ИЛ-10 (пг/мл)	28,1±3,1	25,3±2,4	11,9±1,4	16,3±1,8	13,5±1,5	22,3±2,5	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	<0,05
							P5	<0,01
ТФР-β1 (пг/мл)	1033,7±120,3	911,4±98,5	402,8±43,3	535,3±58,6	455,8±47,9	770,8±80,5	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,001

P1, P2, P3– достоверность различий показателей иммунного статуса (sIgA, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-10, ТФР-β1) между контрольной группой и подгруппой П, подгруппой ПА, основной группой соответственно; P4, P5 – достоверность различий между I и II заборами в подгруппе П А и основной группе соответственно.

Кроме того – в недостоверном снижении ФНО-α после стандартного лечения женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, по отношению к подобным результатам до стандартного лечения. У женщин в составе аспирата из полости матки после обработки бактериофагом отмечались достоверно ниже показатель ФНО-α по отношению к подобным показателям до обработки (P<0,001).

Аналогичные изменения наблюдались у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита, при исследовании

в аспиратах из полости матки ИЛ-1 β , которые выражались в не достоверном повышении этого показателя по отношению к здоровым женщинам ($P>0,5$). Также в незначительно снижался ИЛ-1 β у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, по отношению к подобным результатам до стандартного лечения ($P>0,2$). После обработки бактериофагом у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом отмечалось достоверное снижение ИЛ-1 β , в аспиратах из полости матки по отношению к показателям до обработки ($P<0,001$).

Результаты исследования иммунологических показателей ИЛ-10 в составе аспирата из полости матки показали, что у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, этот показатель был незначительно ниже, чем у здоровых женщин ($P>0,5$). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, было отмечено некоторое, но не достоверное повышение ИЛ-10 в аспирате из полости матки, по отношению к аналогичным результатам до стандартного лечения. Однако, после обработки бактериофагом у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом отмечалось достоверное повышение ИЛ-10 в соскобах из полости матки по отношению к показателям до обработки ($P<0,01$).

В составе аспирата из полости матки показатели ТФР- β 1 у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, практически не обнаружены различия от показателей здоровых женщин ($P>0,5$). У женщин же с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, отмечалось увеличение ТФР- β 1 в составе соскоба из полости матки по сравнению с похожими результатами до стандартного лечения, но эти данные не были достоверными ($P>0,1$). А у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим

эндометритом после обработки бактериофагом наблюдалось достоверное увеличение ТФР-β1 по отношению к показателям до обработки ($P < 0,001$).

ПЦР диагностика Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis .

В проведенных исследованиях бактериальных показателей методом ПЦР *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis* в аспирате из полости матки выявлено, что у здоровых женщин показатели *C. Trachomatis* в % к общему количеству наблюдений составляли $9 \pm 5,9$ %. В тоже время этот же показатель у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, был не достоверно снижен, чем этот показатель здоровых женщин и равен $25 \pm 6,8$ % ($P > 0,1$). У женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до стандартного лечения результат исследования *C. Trachomatis* составлял $73 \pm 7,0$ %, что было достоверно выше, чем у здоровых женщин ($P < 0,001$). Этот показатель после стандартного лечения по отношению к таковому до стандартного лечения находился на уровне $63 \pm 7,6$ %, что было не достоверно выше показателей до стандартного лечения ($P > 0,5$). У женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до внутриматочной обработки бактериофагом показатель *C. Trachomatis* составлял $80 \pm 6,3$ %, а после обработки бактериофагом достоверно увеличивался по отношению к показателям до обработки и был равен $40 \pm 7,7$ % ($P < 0,001$) (рис. 3.1).

Результаты исследования показателя *U. urealyticum*, у здоровых женщин в составе аспирата из полости матки был равен $17 \pm 7,8$ %. Этот же показатель у женщин с нарушением репродуктивной функции, без хронического эндометрита, был не достоверно выше, чем у здоровых и составлял $30 \pm 7,2$ % ($P > 0,1$). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до стандартного лечения показатель *U. urealyticum* находился на уровне $80 \pm 6,3$ %, что было достоверно больше, чем у здоровых женщин ($P < 0,001$). После стандартного лечения этот показатель составлял $68 \pm 7,4$ %, что было незначительно ниже по отношению к подобным

результатам до стандартного лечения ($P>0,2$). У женщин же с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, до внутриматочной обработки бактериофагом результаты *U. urealyticum* в составе соскоба из полости матки были на уровне $75\pm 6,9\%$, а после обработки бактериофагом достоверно снижались по отношению к показателям до обработки и составлял $45\pm 7,9\%$ ($P<0,01$). (рис. 3.1).

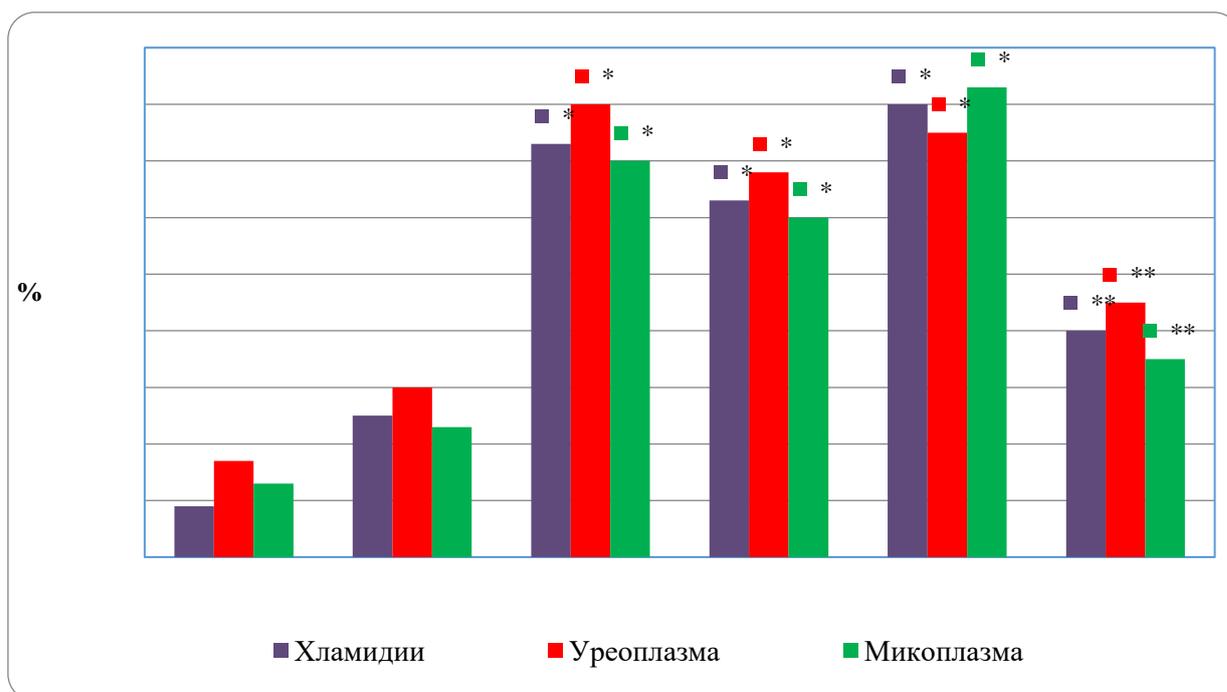


Рис. 3.3. Изменения бактериальных показателей аспирата из полости матки у пациенток с нарушением репродуктивной системы в % к общему количеству наблюдений в группе.

Примечание: 1- здоровые женщины; 2- без хронического эндометрита; 3- с хроническим эндометритом без стандартного лечения (1 забор); 4 - с хроническим эндометритом и стандартным лечением (2 забор); 5 - с хроническим эндометритом без обработки бактериофагом (1 забор); 6 - с хроническим эндометритом и обработкой бактериофагом (2 забор).

*- достоверно отличающиеся величины по отношению к здоровым женщинам.

** - достоверно отличающиеся величины по отношению к I забору соскоба.

Близкие изменения показателей отмечались и при исследовании *M. hominis*, в составе аспирата из полости матки. Эти показатели у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита составляли $23\pm 6,7\%$, что было выше по отношению к здоровым женщинам ($13\pm 7,0\%$), но не достоверно. У женщин с нарушением репродуктивной

функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, показатели *M. hominis* ($60 \pm 7,7$ %) несколько снижались по сравнению к подобным результатам до стандартного лечения ($70 \pm 7,2$ %). В то же время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после обработки бактериофагом отмечалось достоверное снижение показателей *M. hominis* ($35 \pm 7,5$ %) по отношению к показателям ($83 \pm 6,0$ %) до обработки ($P < 0,001$).

Из полученных данных иммунологических исследований крови и аспирата из полости матки, а также бактериальных показателей видна однонаправленность изменений показателей, которая заключалась в не достоверном изменении показателей после стандартного лечения и достоверном изменении их после внутриматочной обработки бактериофагом. На основании этого можно говорить о более эффективном методе применения внутриматочной обработки бактериофагом по сравнению со стандартным методом лечения.

Гормональные изменения у пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита.

При изучении гормональных показателей в крови у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита показатель пролактина ($536,1 \pm 62,2$ мМЕ/л) был выше в сравнении с показателем здоровыми женщинами ($455,4 \pm 59,7$ мМЕ/л). Однако, эти данные достоверно не различались ($P > 0,5$). У женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, этот показатель составил $712,3 \pm 86,4$ мМЕ/л. Он снизился по сравнению с подобным результатам до стандартного лечения ($893,1 \pm 91,6$ мМЕ/л). Однако, и в этом случае статистической достоверности проследить не удалось ($P > 0,2$). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после обработки бактериофагом отмечалось достоверное снижение уровня пролактина ($615,9 \pm 83,4$ мМЕ/л) по сравнению с показателем ($945,1 \pm 118,9$ мМЕ/л) до лечения (табл. 3.3).

При исследовании уровня фолликулостимулирующего гормона установлено, что у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита показатель ФСГ ($11,4 \pm 1,25$ МЕ д/л) был несколько выше по сравнению с показателем уровня ФСГ у здоровых женщин ($9,3 \pm 1,12$ МЕ д/л ($P > 0,2$)). После стандартного лечения у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, этот показатель ($15,1 \pm 1,56$ МЕ д/л) уменьшался в сравнении с данными до лечения ($19,3 \pm 2,1$ МЕ д/л).

Таблица 3.3.

Изменения гормональных показателей крови у обследованных женщин

Показатели	Контрол. группа (I забор)	Подгруппа ПБ (I забор)	Подгруппа П А (I забор)	Подгруппа П А (II забор)	Основная группа (I забор)	Основная группа (II забор)	P	
							P1	P2
Пролактин (мМЕ/л)	$455,4 \pm 59,7$	$536,1 \pm 62,2$	$893,1 \pm 91,6$	$712,3 \pm 86,4$	$945,1 \pm 118,9$	$615,9 \pm 83,4$	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,02
ФСГ (МЕ д/л)	$9,3 \pm 1,12$	$11,4 \pm 1,25$	$19,3 \pm 2,1$	$15,1 \pm 1,56$	$18,9 \pm 1,9$	$12,8 \pm 1,4$	P1	>0,2
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,01
ЛГ (Ме д/л)	$6,8 \pm 0,74$	$8,5 \pm 0,78$	$16,2 \pm 1,46$	$12,6 \pm 1,12$	$15,9 \pm 1,68$	$10,8 \pm 0,97$	P1	>0,1
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	<0,05
							P5	<0,01

P1, P2, P3 – достоверность различий показателей эндокринного статуса (пролактин, ФСГ, ЛГ) между контрольной группой и подгруппой П, подгруппой ПА, основной группой соответственно; P4, P5 – достоверность различий между I и II заборами в подгруппе П А и основной группе соответственно.

Как видно из таблицы 3.3 у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после обработки бактериофагом отмечалось достоверное уменьшение ФСГ ($12,8 \pm 1,4$ МЕ д/л) по отношению к показателям ($18,9 \pm 1,9$ МЕ д/л) до обработки ($P < 0,01$).

Кроме того в крови у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита показатель лютеинизирующего гормона ЛГ ($8,5 \pm 0,74$ МЕ д/л) был на более высоком уровне по отношению к здоровым женщинам ($6,8 \pm 0,78$ МЕ д/л), но не достоверно ($P > 0,1$). После стандартного лечения, этот показатель ($12,6 \pm 1,12$ МЕ д/л) у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом по отношению к подобным результатам до стандартного лечения ($16,2 \pm 1,46$ МЕ д/л) не достоверно снижался. При этом после обработки бактериофагом у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом отмечалось достоверное снижение ЛГ ($10,8 \pm 0,97$ МЕ д/л) по отношению к показателям ($15,9 \pm 1,68$ МЕ д/л) до предложенного лечения ($P < 0,01$).

После исследования уровня основных гормонов, изменения которых могли бы стать причиной нарушений репродуктивной функции у обследованных женщин с ХЭ, мы пришли к выводу, что несмотря на то, что референсные значения пролактина, ФСГ и ЛГ находились на уровне верхней границы нормы до лечения (это не могло повлиять на репродуктивную функцию), тем не менее, проведенная комплексная терапия способствовала нормализации и гармонизации взаимосвязи функции гипофиза и яичников, а так же привела к улучшению рецептивности эндометрия.

Состояние системы гемостаза у обследованных женщин.

Данные системы гемостаза у пациенток с ХЭ сравнивались с аналогичными показателями здоровых женщин детородного возраста.

При анализе прокоагулянтного звена системы гемостаза (табл.3.4) до лечения отмечалось существенное укорочение АЧТВ ($30,1 \pm 0,8$ сек, $p < 0,01$), увеличение МНО ($p < 0,01$), что убедительно свидетельствовало о возрастании активности прокоагулянтов (факторов свертывания). Концентрация фибриногена существенно не отличалась от аналогичного показателя здоровых женщин ($p > 0,05$).

При анализе состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациенток с ХЭ до лечения отмечалось увеличение интенсивности

максимальной коллаген агрегации на 18% ($p<0,05$), что свидетельствует об усилении агрегационной активности тромбоцитов у пациенток с ХЭ. Количество тромбоцитов при этом существенно не отличалось от величин этого показателя у здоровых женщин ($p>0,05$).

При исследовании естественного антикоагулянта кофактора гепарина – антитромбина III - отмечалось существенное снижение его активности (AtIII – 51%, $p<0,05$), что свидетельствует о значительном уменьшении общего антикоагулянтного потенциала крови у пациенток с хроническим эндометритом о лечения.

Таблица 3.4.

Изменения показателей гемостаза у женщин с нарушением репродуктивной функции

Показатели	Контрол. группа (I забор)	Подгруппа ПБ (I забор)	Подгруппа П А (I забор)	Подгруппа П А (II забор)	Основная группа (I забор)	Основная группа (II забор)	P	
							P1	P2
МНО (ед)	0,98±0,32	0,91±0,26	6,0±0,34	3,84±0,24	8,5±0,33	1,87±0,30	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	<0,001
							P5	<0,001
D-димер (нг/мл)	163,5±13,5	162±11,5	368±14,5	320±20,7	374±25,3	291±17,4	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	<0,05
							P5	<0,01
Кол. Тромбоц (мм ³)	281±9,0	284 ±7,5	177 ±5,1	191±6,4	278,4 ±6,8	198 ±6,1	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	>0,5
							P4	>0,1
							P5	<0,001
АЧТВ (Секунд)	35,4±0,6	32±1,1	25±0,7	27±0,9	26±0,8	29±0,9	P1	<0,01
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,02
Фибриноген (г/л)	2,37±0,12	5,1±0,17	6,9±0,18	6,5±0,22	7,1±0,23	6,3±0,19	P1	<0,001
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,2
							P5	<0,01
Антитромб. 3 (%)	94,2±8,8	88 ±2,8	52±1,5	56±1,9	54 ±1,7	61±2,0	P1	>0,5
							P2	<0,001
							P3	<0,001
							P4	>0,1
							P5	<0,01

P1, P2, P3– достоверность различий показателей свертывающей системы (МНО, D-димер, кол.тромбоцитов, АЧТВ, фибриноген, антитромбин 3) между контрольной группой и

подгруппой II, подгруппой ПА, основной группой соответственно; P4, P5 – достоверность различий между I и II заборами в подгруппе II А и основной группе соответственно.

Оценка уровня D-димера, позволяющего судить о концентрации продуктов деградации фибрина, показала, что этот показатель более, чем в 4 раза превышал показатели здоровых женщин.

Как видно из указанной таблицы у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита D димер находился на уровне показателей здоровых женщин ($163,5 \pm 13,5$ нг/мл). Эти данные были недостоверными ($P > 0,5$). После стандартного лечения этот показатель ($320,5 \pm 20,7$ нг/мл) у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом достоверно снижался по отношению к подобным результатам до стандартного лечения ($368,5 \pm 14,5$ нг/мл) ($P < 0,05$). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после обработки бактериофагом отмечалось достоверное снижение D димера ($291 \pm 17,4$ нг/мл) по отношению к показателям ($374 \pm 25,3$ нг/мл) до предложенного лечения.

У женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита при исследовании фибриногена крови, было обнаружено, что эти значения ($5,1 \pm 0,17$ г/л) были не достоверно выше по отношению к здоровым женщинам ($4,2 \pm 0,13$ г/л). В тоже время у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после стандартного лечения, этот результат ($6,5 \pm 0,22$ г/л), был не достоверно ниже по отношению к подобным данным до стандартного лечения ($6,9 \pm 0,18$ г/л). А после предложенного комплексного лечения у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом наблюдалось достоверное снижение фибриногена ($6,3 \pm 0,19$ г/л) в сравнении с результатами ($7,1 \pm 0,23$ г/л) до лечения.

В тоже время при исследовании атитромбина З в крови у женщин с нарушением репродуктивной функции и без хронического эндометрита

наблюдалось не достоверное снижение этого показателя ($84 \pm 2,8$ %) по отношению к здоровым женщинам ($109 \pm 3,4$ %). При этом после стандартного лечения у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом, этот показатель ($56 \pm 1,9$ %), был не достоверно выше по отношению к подобным данным до стандартного лечения ($52 \pm 1,5$ %). Однако у женщин с нарушением репродуктивной функции и хроническим эндометритом после проведенного предложенного лечения наблюдалось достоверное повышение антитромбина 3 ($61 \pm 2,0$ %) по отношению с его показателями ($54 \pm 1,7$ %) до лечения.

Таким образом, у пациенток с нарушениями репродуктивной системы на фоне существующего хронического эндометрита имеет место повышение активности факторов свертывания крови и некоторая гиперкоагуляция в плазменном звене на фоне низкого антикоагулянтного потенциала крови, а также повышение функциональной активности тромбоцитов. Появление высоких концентраций D-димера убедительно свидетельствует о наличии у этих пациенток тромбофилического состояния. Все это послужило основанием для назначения малых доз НМГ – ривораксобан (Ксарелто Bayer, Германия) – по 10 мг/сут в течение 14 дней до предполагаемого зачатия.

Ривораксобан – высокоселективный прямой ингибитор фактора свертывания крови X_a , который обладает очень высокой биодоступностью. Образование активного фактора X_a засчет внешнего и внутреннего путей свертывания крови играет главную роль в запуске каскада коагуляции. Именно фактор X_a способствует превращению протромбина в тромбин, в результате чего формируется фибриновый сгусток и активизируется функция тромбоцитов за счет тромбина. Ривароксабан блокирует образование тромбина за счет подавления образования фактора X_a , а так же косвенно активизирует антитромбин III. В присутствии НМГ реакция фибриноген-тромбин приводит к образованию сгустка фибрина измененной структуры, что облегчает его последующий лизис. Применение НМГ в малых дозах не требует постоянного лабораторного контроля и может быть осуществлено в

амбулаторных условиях. Осложнений, связанных с применением НМГ, в виде аллергических реакций, кровотечения, геморрагические осложнения, повышенная кровоточивость во время менструации или внутриматочных манипуляций, мы не наблюдали ни в одном случае.

3.3. Показатели ультразвукового исследования пациенток с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита до и после лечения.

С целью выявления сопутствующей патологии органов малого таза, а также выявления специфических признаков ХЭ у пациенток с нарушением репродуктивной функции неинвазивным методом всем обследованным женщинам было осуществлено ультразвуковое исследование органов малого таза. Результаты этого исследования представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Результаты УЗИ у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с ХЭ n=80	Контрольная группа n=35	Достоверность результатов
Матка (размеры)			
Длина	5,1±0,4	5,3±0,1	>0,5
Ширина	3,5±0,3	3,6±0,2	>0,5
Толщина	4,5±0,8	4,5±0,6	>0,5
М - эхо	4,9±1,3	5,0±0,9	>0,5
Правый яичник(размеры)			
Длина	3,2±0,4	2,0±0,9	>0,2
Ширина	1,7±0,2	1,5±0,2	>0,5
Толщина	2,1±0,5	2,0±0,9	>0,5
Левый яичник (размеры)			
Длина	3,4±0,2	2,7±0,1	<0,001
Ширина	1,9±0,1	1,9±0,1	>0,5
Толщина	2,2±0,5	2,0±0,3	>0,5

Достоверная тенденция к увеличению размеров яичников в основной группе может быть косвенным признаком воспалительного процесса. Однако, достоверных различий величины М-эха в основной группе в сравнении со здоровыми женщинами не выявлено.

Из других ультразвуковых признаков хронического эндометрита следует отметить диффузные изменения в миометрии, обнаруженные у 62 (77,5%) пациенток с хроническим эндометритом и только у двух пациенток контрольной группы (5,7%) ($P < 0,01$). Этот признак с большой достоверностью так же может быть определен, как признак воспалительного процесса. Такие общие критерии воспалительного происхождения в органах малого таза, как расширение сосудов параметрия и присутствие в миометрии очагов кальциноза (в нашем исследовании они имели место у 29 (36,3%) у пациенток с хроническим эндометритом и с нарушениями репродуктивной функции и не обнаруживались у здоровых женщин) мы отнесли к диагностическим и прогностическим критериям ХЭ ($P < 0,01$).

Что касается ультразвуковых «находок» в процессе проведенного исследования, были обнаружены следующие сопутствующие заболевания органов малого таза: функциональные кисты яичников – 17 (21,3%) обследованных с ХЭ и 4(11,4%) в контрольной группе; кистомы яичников – 2 (2,5%) у женщин с ХЭ и не отмечено в контрольной группе; интрамуральная миома матки – 5 (6,3%) и 1 (2,9%) в обеих группах соответственно ($P > 0,2$). Таким образом, длительное противовоспалительное лечение, изменение гормонального фона явились прогностическими факторами риска развития доброкачественных опухолей матки и придатков матки, а так же функциональных кист яичников у пациенток с нарушениями репродуктивной системы на фоне имеющегося хронического эндометрита. Пациенткам с диагностированными кистомами яичников проведена операция – удаление придатков матки, после чего они продолжали принимать участие в исследовании. Интрамуральная миома матки, диагностированная у пяти

пациенток основной группы, была небольших размеров и клинически никак не проявлялась, расположение узлов было на передней или задней стенке. Эти пациентки продолжали принимать участие в исследовании без хирургического лечения.

В таблице 3.6. представлены сравнительные данные ультразвукового обследования в группах женщин, получивших разные методы терапии.

Таблица 3.6.

Результаты УЗИ после проведенного лечения

Показатель	Основная группа n=40	Группа сравнения n=40	P
Матка (размеры)			
Длина	5,1±0,5	5,0±0,1	>0,5
Ширина	3,3±0,2	3,8±0,4	>0,2
Толщина	4,2±0,5	4,5±0,9	>0,5
М - эхо	5,0±1,1	5,2±1,3	>0,5
Правый яичник(размеры)			
Длина	3,0±0,3	3,5±0,9	>0,5
Ширина	1,5±0,2	1,5±0,8	>0,5
Толщина	2,0±0,5	2,4±0,8	>0,5
Левый яичник (размеры)			
Длина	3,2±0,2	3,7±0,1	<0,02
Ширина	1,7±0,1	1,9±0,4	>0,5
Толщина	2,0±0,4	2,5±0,5	>0,5

Данные таблицы 3.6. в большей степени достоверности представляют данные об эффективности проведенного комплексного лечения по сравнению со стандартной общепринятой терапией. Это проявилось в уменьшении размеров матки и яичников в основной группе (P<0,02).

Рисунок 3.4. отражает изменение других ультразвуковых параметров, характерных для пациенток с ХЭ, после применения разных методов лечения.

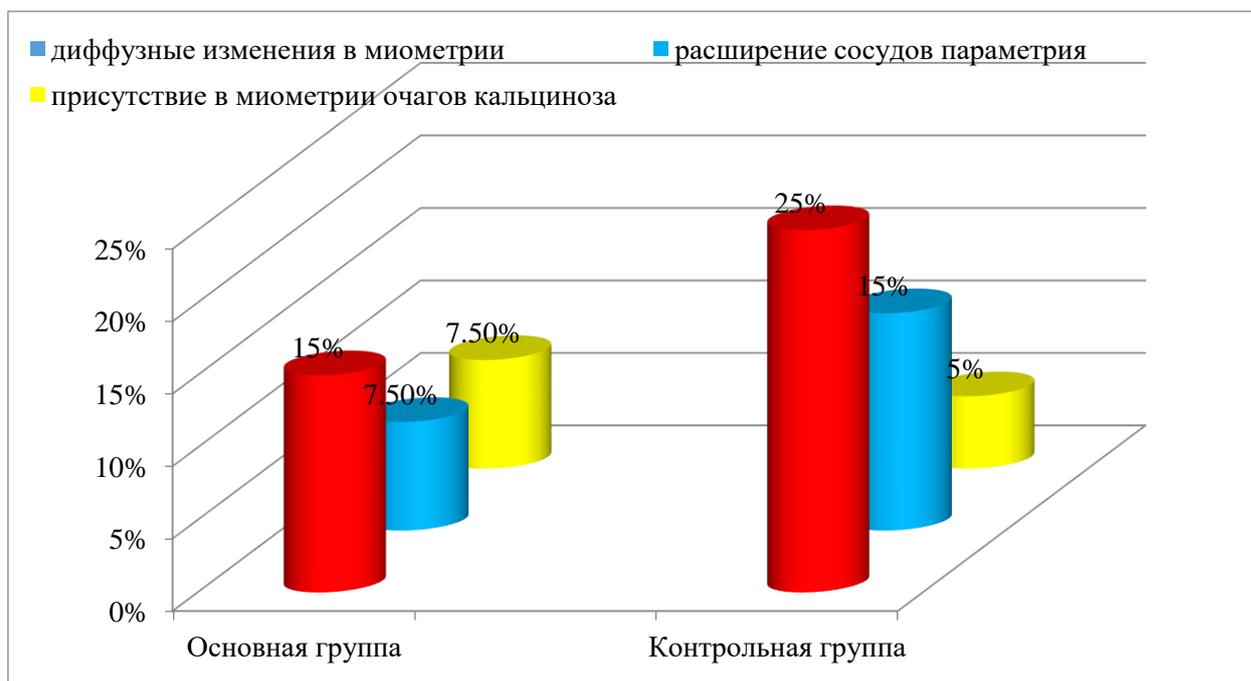


Рис. 3.4. Ультразвуковые критерии ХЭ после лечения

Как видно из указанной диаграммы, предложенная комплексная терапия способствовала достоверному улучшению всех ультразвуковых показателей. Следовательно, эти параметры так же можно рассматривать как прогностические с точки зрения влияния ХЭ на репродуктивную функцию.

3.4. Результаты микробиологического исследования

В этом разделе мы представляем результаты микробиологического исследования до и после лечения. Однако, предварительно приводим результаты бактериоскопического исследования до лечения у пациенток с хроническим эндометритом в сравнении с контрольной группой здоровых женщин (рис. 3.5)

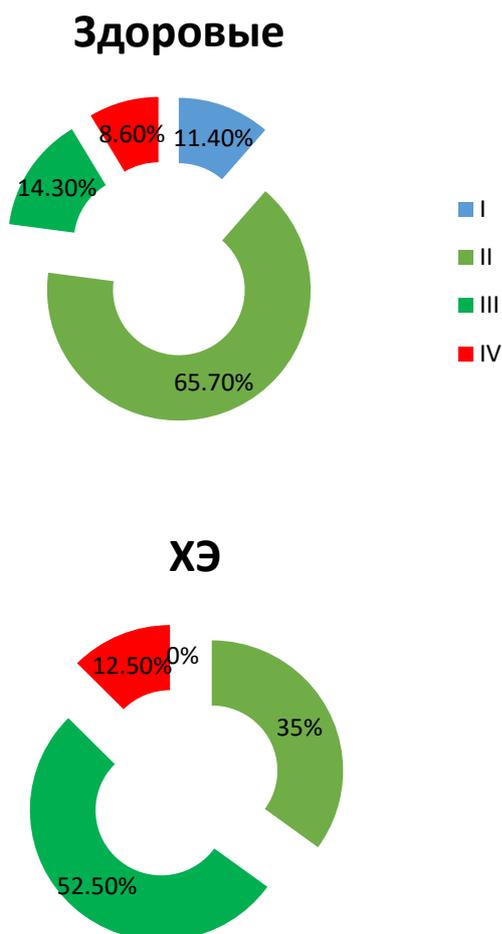


Рис. 3.5. Степени чистоты влагалищной флоры у пациенток с ХЭ.

Как и следовало ожидать, у пациенток и ХЭ преобладала 3 и 4 картина влагалищного биотопа и практически не встречалась первая. Одновременно у участниц контрольной группы почти в 80% случаев выявлена 1 и 2 картина влагалищного биотопа ($P < 0,001$). Справедливости ради следует заметить, что у женщин, считающих себя гинекологически здоровыми и включенных в исследование в качестве группы контроля, более, чем в 22% случаев так же обнаружена 3 и 4 картина влагалищного биотопа.

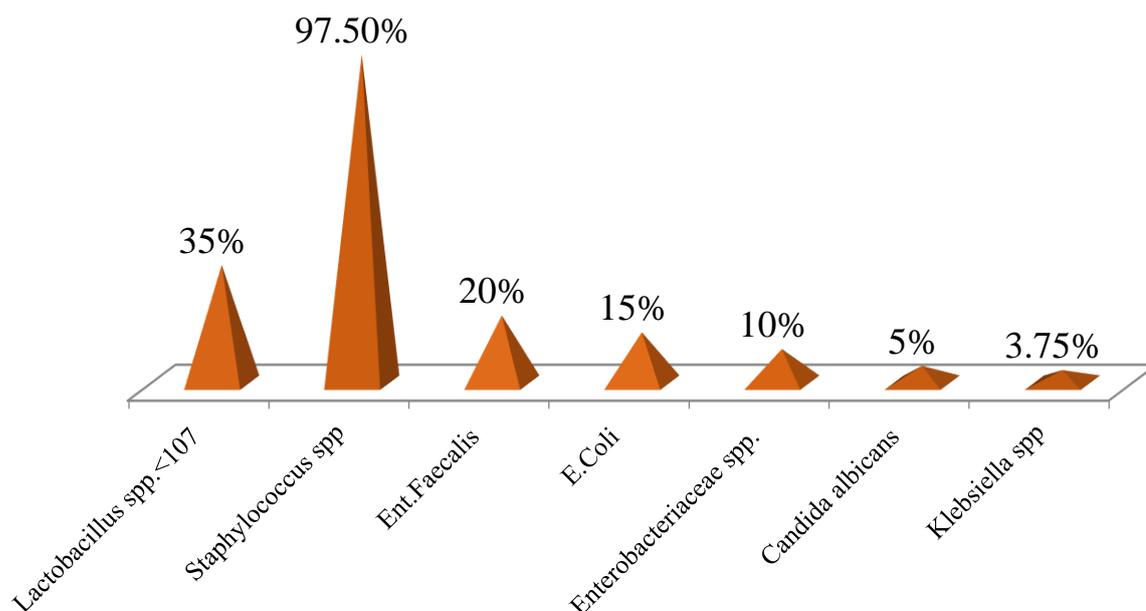


Рис.3.6. Бактериологическое исследование обследованных до лечения (титры $> 10^3$)

Всем пациенткам с 3-4 картиной влагалищной микрофлоры проведено местное лечение, только после очищения влагалища приступали к следующим методам обследования и лечения.

Бактериологическое исследование материала, полученного из канала шейки матки, практически в 100% случаев выявило полимикробный пейзаж. Эти данные представлены на рисунке 3.6.

3.5. Результаты морфологического исследования эндометрия.

Как известно, «золотой стандарт» диагностики ХЭ – морфологическое исследование. В соответствии с задачами исследования нами проведено морфологическое исследование эндометрия всем пациенткам, включенным в исследование. Забор материала проводился методом вакуум-аспирации. Морфологические критерии ХЭ нами описаны в главе II.

Далее приводим результаты морфологического исследования у всех пациенток с клинически установленным диагнозом ХЭ до лечения.

При этом обнаруживалась выраженная диффузная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и плазматическими клетками, а так же отек стромы, полнокровие сосудов. В децидуальной оболочке отмечался фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация (рис. 3.7. – 3.8.)

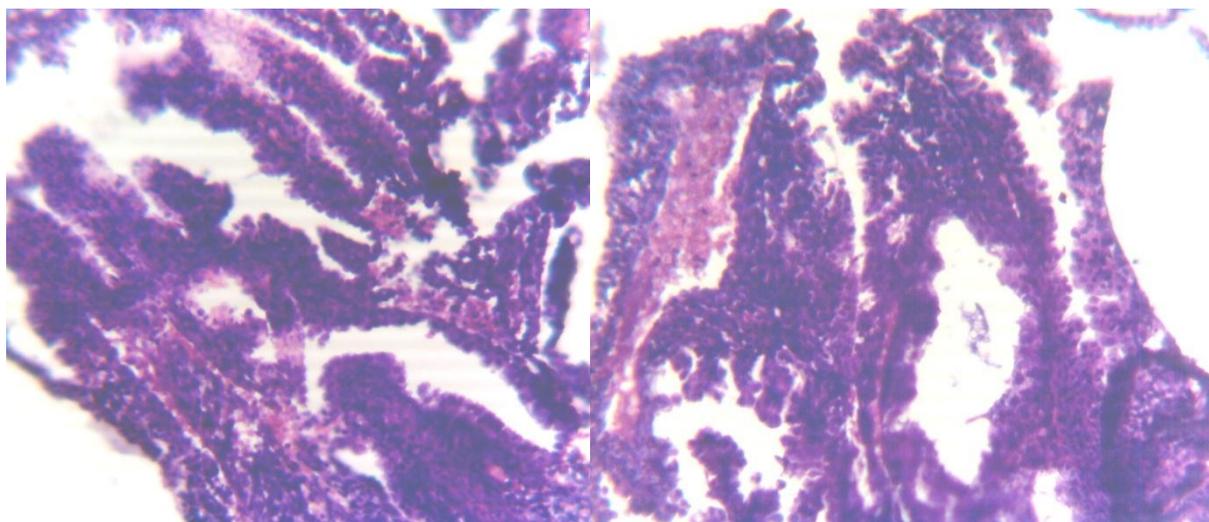


Рис. 3.7. Пациентка С., 28 лет (и/б № 64). В анамнезе преждевременные роды в сроке 29 нед., бесплодие 2 года. Отек стромы, полнокровие и склероз стенок сосудов, очаги кровоизлияние, очаговая фиброз стромы. Десквамация и отставание развития поверхностного эпителия (пиноподий). Выраженная диффузная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и плазматическими клетками. Децидуальной оболочке фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация. (Окраска гематоксилином – эозином, ув. X100, x400).

После проведенного традиционного лечения (подгруппа II А) отмечалось некоторое улучшение клинической симптоматики (уменьшение болей перед менструацией, во время полового акта, у 10% женщин этой группы выделения гнойного характера из полового тракта сменились на слизистые). Однако, при этом морфологическая картина практически не изменилась (рис. 3.9. – 3.11).

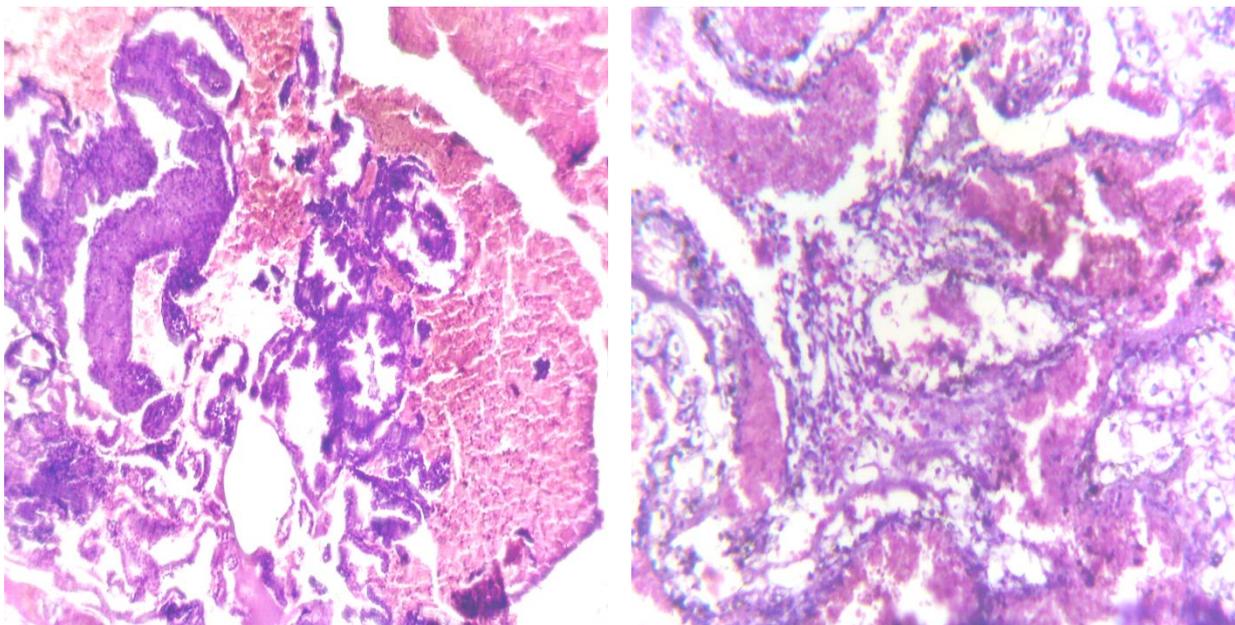


Рис.3.9. Пациентка Р., 29 лет, в анамнезе острый послеабортный эндометрит, 2 самопроизвольных выкидыша в сроках 7-8 нед. Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияние, очаговая фиброз стромы. Умеренно выраженная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и плазматическими клетками. В децидуальной оболочке прослеживается фибриноидный некроз, отек, ослизнение, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация (окраска гематоксилином – эозином, ув. X100, X 400).

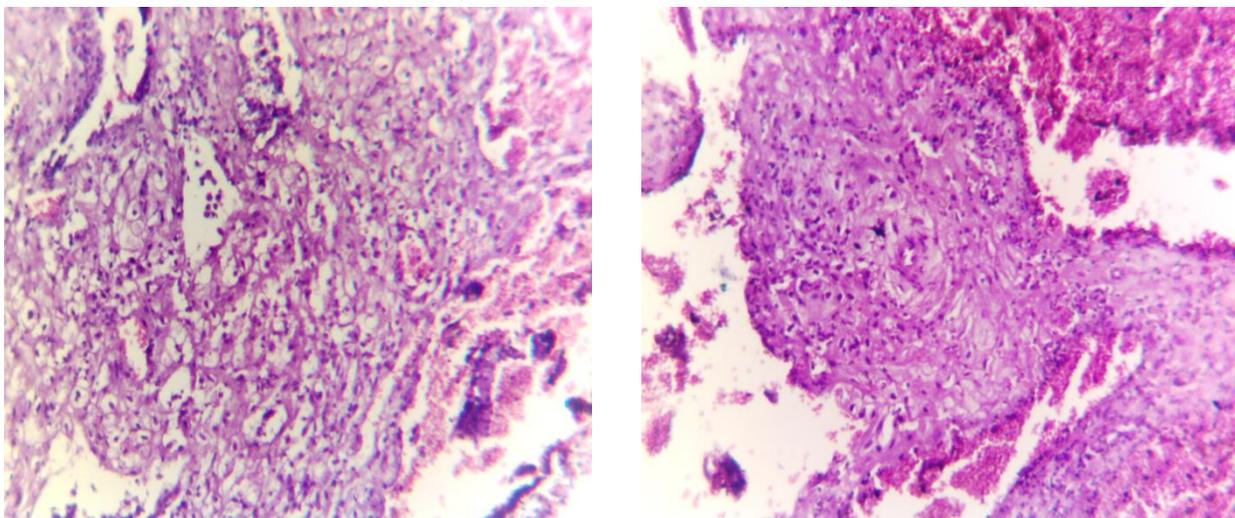


Рис. 3.11. Пациентка О., 33 года. В анамнезе вторичное бесплодие после преждевременных родов и кесарева сечения. Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияние, очаговая фиброз стромы. Десквамация и отставание развития поверхностного эпителия (пиноподий). В децидуальной оболочке фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация (окраска гематоксилином – эозином, ув. X 100, X400).

Однако, после проведенного комплексного лечения ХЭ с внутрисполостным орошением матки раствором бактериофага морфологическая картина эндометрия значительно изменилась – осталась лишь незначительная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами и плазматическими клетками, умеренное полнокровие сосудов (рис. 3.12-3.13).

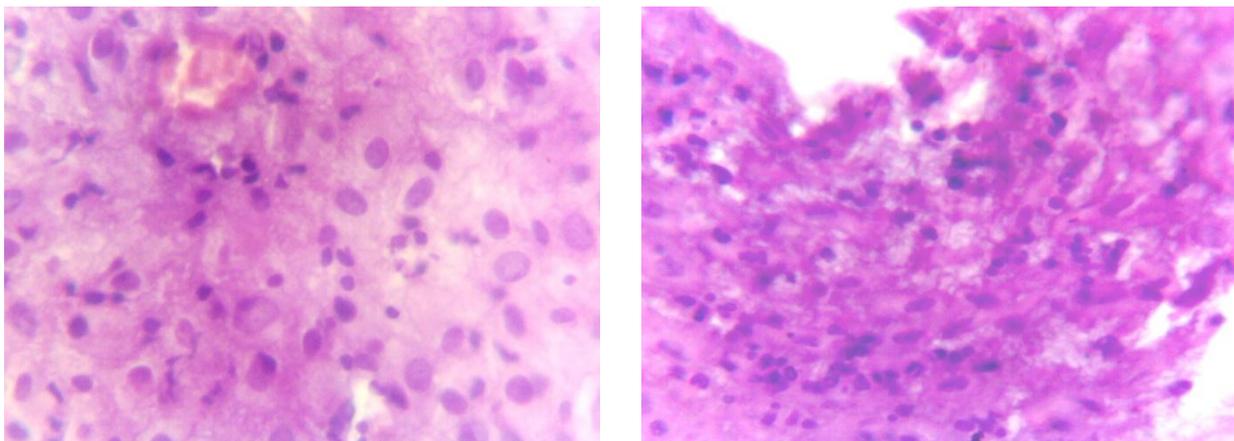


Рис.3.12. Пациентка Р., 29 лет, в анамнезе острый послеабортный эндометрит, 2 самопроизвольных выкидыша в сроках 7-8 нед. Морфология до лечения на рис.3.9. Умеренное полнокровие сосудов, отек стромы, незначительная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами и плазматическими клетками. Окраска гематоксилином – эозином, ув. X400, X100.

Наши исследования показали, что именно склеротические изменения в эндометрии, а так же склероз сосудистых стенок являются характерными признаками ХЭ. Эти изменения стимулируют пролиферацию клеток, что поддерживает воспалительный процесс.

Таким образом, морфологические изменения при ХЭ похожи на изменения, присутствующие при воспалительном процессе в других органах. На наш взгляд именно эти изменения, которые продолжаются в эндометрии в течение длительного времени, вызывают нарушения нормальной функции эндометрия, что наряду с описанными выше иммунологическими, гемостазиологическими и микробиологическими изменениями приводят к нарушениям репродуктивной функции, которые проявляются и бесплодием и хроническим невынашиванием.

Заключение по главе III.

Подводя итог этого раздела работы, следует отметить, что нарушение репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом – это закономерный процесс. Доказательством этому служат множественные факторы риска, которые имеют место у данного контингента больных; значительные изменения микробиологических, иммунологических, гемостазиологических параметров, а так же нарушения гормонального фона. Немаловажным считаем тяжелые морфологические изменения эндометрия, которые не могут не сказаться на его рецептивности.

На основании вышеизложенного мы предприняли попытку создания системы прогнозирования репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом, что поможет выявлять нарушения этой функции на ранних этапах и своевременно проводить их коррекцию у пациенток репродуктивного возраста с ХЭ, не выполнивших детородную функцию.

ГЛАВА IV. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОМЕТРИТ

В соответствии с поставленными нами целями и задачами данного исследования, на основании полученных и отраженных в предыдущих главах результатах исследования нами составлена программа для электронных вычислительных машин: «Программа прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших эндометрит» (Патент № DGU 12147). Программа предназначена для совершенствования методов прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших эндометрит. Использование данной программы позволило разработать алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной системы и тактики ведения данной когорты пациенток, а также усовершенствовать лечебный алгоритм с целью сохранения здоровья женщин детородного возраста. Функциональные возможности программы: оформление карты пациентки, сбор, ввод, сохранение данных по клиническим, инструментальным, анамнестическим, лабораторным и морфологическим методам исследования. Программа позволяет разработать диагностический алгоритм риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ, тактику ведения таких пациенток и составить методические рекомендации для своевременного выявления группы риска данной патологии.

Программу можно использовать не только в акушерстве и гинекологии, но также и в репродуктологии. Использование и включение в программу современных методов диагностики позволит своевременно выявить возможные осложнения и риск развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

<i>№</i>	<i>Показатели</i>	<i>Основные характеристики</i>	<i>Баллы</i>
1	Анамнез: Бесплодие	Нет	0
		Первичное	1
		Вторичное	2
2	Отягощенный анамнез	Невынашивание беременности	1
		Синдром потери плода	2
		Внематочная беременность	3
		Неудачные случаи попыток ЭКО	4
		Привычная потеря беременности	5
3	Сопутствующие соматические заболевания	Нет	0
		Хронические ИМП	5
		Ожирение	3
		Инфекции полости рта	2
		Инфекции ЛОР-органов	4
		2 и более сопутствующих инфекционных заболеваний	6
4	Количество перенесенных репродуктивных потерь	0	0
		1-2	1
		2	3
		3 и более	5
5	Количество проведённых мед.абортов	0	0
		1-2	1
		3 и более	3
6	Методы использованной контрацепции	Гормональный, барьерный	0
		Не использовали совсем	2
		ВМС	3
7	sIgA (мг/л)	6-8	0
		2-4	1
		1-2	2
8	ФНО-α (пг/мл)	4,5-5,5	0
		8-9	1
		10 и выше	2
9	ИЛ-1β (пг/мл)	2-2,5	0
		4-4,5	1
		4,5-5,5	2
10	ИЛ-10 (пг/мл)	4-4,5	0
		1-2	1
		3-3,5	2
11	ТФР-β1 (нг/мл)	220-250	0
		130-170	1
		170-190	2

12	МНО (ед)	1,0-1,5	0
		2 и выше	2
13	D- димер (нг/мл)	150,0-170,0	0
		200,0-290,0	1
		300,0 и выше	2
14	Количество тромбоцитов (мм ³)	290,0 – 320,0	0
		270,0 – 250,0	1
		240,0 и ниже	2
15	АЧТВ (сек)	30,0 – 40,0	0
		20,0 – 29,0	1
16	Фибриноген (г/л)	3 -4	0
		5- 6	1
		Более 6	2
17	Антитромбин 3 (%)	90 - 100	0
		90 - 70	1
		Ниже 70	2
18	Пролактин (мМЕ/л)	450,0-550,0	0
		555,0 и выше	2
19	ЛП (МЕ д/л)	6,0-8,0	0
		10 и выше	2
20	ФСГ (МЕ д/л)	9-11	0
		12 и выше	2
21	Морфология эндометрия	Незначительная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами и плазматическими клетками, умеренное полнокровие сосудов	0
		Умеренная очаговая воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы	2
		Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы. Воспалительная инфильтрация стромы и стенок кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, плазматическими	3

		клетками. В децидуальной оболочке фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация	
--	--	---	--

На основании полученных данных балльная оценка возможного риска развития нарушений репродуктивной функции была проведена у 80 женщин с нарушением репродуктивной функции по причине ХЭ. Группу сравнения составили 40 женщин с нарушением репродуктивной функции в виде синдрома потери плода, привычного невынашивания беременности, но без морфологически верифицированного диагноза хронический эндометрит.

0-15 баллов – женщины с низким риском развития нарушений репродуктивных функций. Им требуется рутинное стандартное наблюдение, проводимое при физиологическом течении последующей беременности.

16-25 баллов – средний риск развития нарушений репродуктивных функций. Выявленные изменения при исследовании могут являться основанием для детального обследования и комбинированного лечения, включая орошение полости матки раствором

26-56 баллов – высокий риск развития нарушений репродуктивных функций. Выявленные изменения при исследовании могут являться основанием для применения в группах риска по развитию нарушений репродуктивных функций препаратов, улучшающих местный и системный иммунитет, реологические свойства крови и гемостазиологические показатели, противовирусные и антибактериальные средства. Назначается гормональная коррекция нарушений менструальной функции. Заключительным этапом лечения является орошение полости матки раствором бактериофага после проведения бактериологического исследования.

Мы провели математическое сравнение двух групп пациенток (с подтвержденным диагнозом ХЭ и с нарушением РФ, но без ХЭ) с целью определения чувствительности и специфичности предложенной программы

прогнозирования репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

	<i>Показатели</i>	<i>Основные характеристики</i>	<i>Баллы</i>	<i>Группа с ХЭ n=80 (абс-%)</i>	<i>Группа сравнения без ХЭ n=40 (абс-%)</i>	χ^2	P
	Анамнез: Бесплодие	Нет	0	-	-	-	-
		Первичное	1	4-5%	-	2,069	0,150
		Вторичное	2	14-17,5%	-	7,925	0,005
2	Отягощенный анамнез	Невынашивание беременности	1	6-7,5%%	2-5%	0,268	0,605
		Синдром потери плода	2	50-62%	-	42,857	0,000
		Внематочная беременность	3	4-5%	-	2,069	0,150
		Неудачные попытки ЭКО	4	2-2,5%	-	1,017	0,313
		Привычная потеря беременности	5	2-5%	-	2,069	0,150
3	Сопутствующие соматические заболевания	Нет	0	-	-	-	-
		Хронические ИМП	5	8-10%	4-10%	0,000	1,000
		Ожирение	3	4-5%	2-5%	0,000	1,000
		Инфекции полости рта	2	8-10%	5-12,5%	0,173	0,678
		Инфекции ЛОР-органов	4	9-11,3%	4-10%	0,043	0,835
		2 и более сопутствующих инфекционных заболеваний	6	3-3,8%	2-5%	0,104	0,747
4	Количество перенесенных репродуктивных потерь	0	0	-	-	-	-
		1-2	1	-	13-32,5%	29,159	0,000
		2	3	12-15%	21-52,5%	18,809	0,000
		3 и более	5	68-85%	6-15%	55,276	0,000
5	Количество проведенных аборт	0	0	6-7,5%	17-42,5%	21,085	0,000
		1-2	1	36-45%	21-52,5%	0,602	0,438
		3 и более	3	38-47,5%	2-5%	21,675	0,000

6	Методы использованной контрацепции	Гормональный, барьерный	0	27-33,8%	29-72,5%	16,088	0,000
		Не использовали совсем	2	4-5%	-	2,069	0,150
		ВМС	3	36-45%	5-12,5%	12,522	0,000
7	sIgA (мг/л)	6-8	0	-	31-77,5%	83,596	0,000
		2-4	1	58-72,5%	9-22,5%	27,035	0,000
		1-2	2	22-27,5%	-	13,469	0,000
8	ФНО- α (пг/мл)	4,5-5,5	0	-	29-72,5%	-	-
		8-9	1	55-68,8%	11-27,5%	76,484	0,000
		10 и выше	2	25-31,2%	-	18,333	0,000
9	ИЛ-1 β (пг/мл)	2-2,5	0	-	32-80%	87,273	0,000
		4-4,5	1	61-76,3%	8-20%	34,527	0,000
		4,5-5,5	2	19-23,7%	-	11,287	0,001
10	ИЛ-10 (пг/мл)	4-4,5	0	-	27-67,5%	69,677	0,000
		1-2	1	53-66,2%	13-32,5%	12,273	0,000
		3-3,5	2	27-33,8%	-	17,419	0,000
11	ТФР- β 1 (нг/мл)	220-250	0	2-2,5%	24-60%	51,948	0,000
		130-170	1	36-45%	14-35%	1,097	0,295
		170-190	2	42-52,5%	2-5%	25,909	0,000
12	МНО (ед)	1,0-1,5	0	4-5%	37-92,5%	90,769	0,000
		2 и выше	2	76-95%	3-7,5%	90,769	0,000
13	D-димер (нг/мл)	150,0-170,0	0	5-6,2%	35-87,5%	79,219	0,000
		200,0-290,0	1	69-86,3%	5-12,5%	61,357	0,000
		300,0 и выше	2	6-7,5%	-	3,158	0,076
14	Количество тромбоцитов (мм ³)	290,0 – 320,0	0	16-20%	22-55%	15,096	0,000
		270,0 – 250,0	1	29-36,2%	16-40%	0,160	0,689

		240,0 и ниже	2	35-43,8%	2-5%	18,77 6	0,00 0
15	АЧТВ (сек)	30,0 – 40,0	0	29-36,2%	31-77,5%	18,15 0	0,00 0
		20,0 – 29,0	1	51-63,7%	9-22,5%	18,15 0	0,00 0
16	Фибриноген (г/л)	3 -4	0	5-6,3%	19-47,5	28,35 9	0,00 0
		5- 6	1	34-42,5%	17-42,5%	0,000	1,00 0
		Более 6	2	41-51,2%	4-10%	19,36 0	0,00 0
17	Антитромбин 3 (%)	90 - 100	0	7-8,7%	29-72,5%	51,60 7	0,00 0
		90 - 70	1	39-48,8%	9-22,5%	7,656	0,00 6
		Ниже 70	2	34-42,5%	2-5%	17,85 7	0,00 0
18	Пролактин (мМЕ/л)	450,0-550,0	0	47-58,7%	38-95%	16,96 1	0,00 0
		555,0 и выше	2	33-41,3%	2-5%	16,96 1	0,00 0
19	ЛГ (МЕ д/л)	6,0-8,0	0	12-15%	40-100%	78,46 2	0,00 0
		10 и выше	2	68-85%	-	78,46 2	0,00 0
20	ФСГ (МЕ д/л)	9-11	0	73-91,2%	39-97,5%	1,674	0,19 6
		12 и выше	2	7-8,8%	1-2,5%	1,674	0,19 6
21	Морфология эндометрия	Незначительная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами и плазматическими клетками, умеренное полнокровие сосудов	0	4-5%	36-90%	86,70 0	0,00 0
		Умеренная очаговая воспалительная инфильтрация стромы лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. Отек	2	48-60%	4-10%	27,14 9	0,00 0

	стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы					
	Отек стромы, полнокровие сосудов, очаги кровоизлияния, очаговый фиброз стромы. Воспалительная инфильтрация стромы и стенок кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками. В децидуальной оболочке фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация	3	28-35%	-		
	Сумма баллов 0-15		13- 16,2%	33-82,5%	49,51 2	0,00 0
	Сумма баллов 16-25		61- 76,3%	6-15,0%	40,56 9	0,00 0
	Сумма баллов 26-56		6-7,5%	1-2,5%		0,27 1
					1,214	1

В результате проведенного исследования, было установлено, что 13 женщин (16,2%) из группы с ХЭ набрали сумму 15 и менее баллов, при этом 67 женщин (83,8%) набрали сумму 16 и более баллов. **Чувствительность разработанной нами программы составила 83,8%**. Также было выявлено, что 33 (82,5%) женщин из группы сравнения без ХЭ набрали сумму 15 и менее баллов, при этом 7 женщин (17,5%) набрали сумму 16 и более баллов. **Специфичность разработанной нами программы составила 82,5%**.

Чувствительность и специфичность являются статистическими критериями диагностического теста по определению больных и здоровых,

показатели которых определяют из ошибок первого и второго рода в бинарной классификации. Значения этих показателей лежат в пределах от 0 до 100%.

Чувствительность – это истинно положительная пропорция, которая отражает процент положительных результатов, то есть которые правильно идентифицированы как положительные. Другими словами, чувствительность диагностического теста показывает вероятность того, что больной субъект будет классифицирован именно как больной.

Специфичность – это истинно отрицательная пропорция, которая показывает долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как таковые, то есть отражает вероятность того, что не больные субъекты будут классифицированы именно как не больные.

Наглядно, приводим формулу расчета вышеуказанных показателей:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{число больных, выявленных данным тестом}}{\text{истинное число больных среди протестированных}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{число здоровых, выявленных данным тестом}}{\text{истинное число здоровых среди протестированных}}$$

Таким образом, наши исследования еще раз доказывают, что самым надежным способом снижения акушерских потерь является правильный учет степени риска развития этих потерь. В этом ряду проблема хронического эндометрита продолжает занимать ведущую позицию. Мы еще раз наглядно, с использованием современных методов исследования (бактериологических, гормональных, иммунологических, гемостазиологических, морфологических) на основании обязательных общеклинических результатах, доказали, что для эффективного лечения и профилактики осложнений ХЭ надо сначала точно выяснить причину его возникновения и механизмы влияния на репродуктивную функцию. С помощью этой программы нам удалось найти математически доказанную закономерность нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ, и определить риски развития этих нарушений, а также рассчитать вероятность их реализации. Поэтому цель

создания программы по совершенствованию методов прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ - предотвратить прогрессирование имеющихся факторов риска, приводящих к потерям беременностей, и уменьшить выраженность клинических симптомов хронического эндометрита. Программа предназначена для совершенствования методов прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ. Использование данной программы позволит разработать алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной системы и тактики ведения данной когорты пациенток, а также усовершенствовать лечебный алгоритм с целью сохранения здоровья женщин детородного возраста.

Функциональные возможности программы: оформление карты пациентки, сбор, ввод, сохранение данных по клиническим, инструментальным, анамнестическим и лабораторным методам исследования. Программа позволяет разработать диагностический алгоритм определения риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ, тактику ведения таких пациенток. На основании результатов применения данной программы у 80 пациенток с ХЭ составлены методические рекомендации, позволяющие своевременно выявить группы риска нарушений репродуктивной функции при этой патологии:

1. «Хронический эндометрит – современные методы диагностики и тактика ведения пациенток», Нигматшаева А.Р., Абдуллаева Л.М. (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 28.09.21г. № 8и-з/311);

2. «Современный подход к концепции репродуктивных нарушений у женщин с хроническим эндометритом», Нигматшаева А.Р., Абдуллаева Л.М. (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 28.09.21г. № 8и-з/311);

Программу можно использовать в практической медицине, в частности, в акушерстве и гинекологии, а также в репродуктологии. Использование и

включение в программу современных методов диагностики позволит своевременно выявить возможные осложнения и риск развития нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

На основании данных Программы нами составлен алгоритм подходов к лечению ХЭ.

Таким образом, наши исследования еще раз доказывают, что самым надежным способом снижения акушерских потерь является правильный учет степени риска развития этих потерь. В этом ряду проблема хронического эндометрита продолжает занимать ведущую позицию. Мы еще раз наглядно, с использованием современных методов исследования (бактериологических, гормональных, иммунологических, гемостазиологических, морфологических) на основании обязательных общеклинических результатах, доказали, что для эффективного лечения и профилактики осложнений ХЭ надо сначала точно выяснить причину его возникновения и механизмы влияния на репродуктивную функцию. С помощью этой программы мы не только нашли математически доказанную закономерность нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ, но и определили риски развития этих нарушений и рассчитали вероятность их реализации. Поэтому цель создания программы по совершенствованию методов прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ - предотвратить прогрессирование имеющихся факторов риска, приводящих к потерям беременностей, и уменьшить выраженность клинических симптомов хронического эндометрита. Программа предназначена для совершенствования методов прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ. Использование данной программы позволит разработать алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной системы и тактики ведения данной когорты пациенток, а также усовершенствовать лечебный алгоритм с целью сохранения здоровья женщин детородного возраста.

Функциональные возможности программы: оформление карты пациентки, сбор, ввод, сохранение данных по клиническим,

инструментальным, анамнестическим и лабораторным методам исследования. Программа позволяет разработать диагностический алгоритм определения риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ, тактику ведения таких пациенток. На основании результатов применения данной программы у 80 пациенток с ХЭ составлены методические рекомендации, позволяющие своевременно выявить группы риска нарушений репродуктивной функции при этой патологии.

Программу можно использовать в практической медицине, в частности, в акушерстве и гинекологии, а также в репродуктологии. Использование и включение в программу современных методов диагностики позволит своевременно выявить возможные осложнения и риск развития нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

На основании данных Программы нами составлен алгоритм подходов к лечению нарушений репродуктивной функции у пациенток с ХЭ.

Алгоритм ведения пациенток с ХЭ в зависимости от прогностических критериев нарушения репродуктивной функции



II

Сумма баллов прогноза 16-25

Комплексное обследование и терапия
(антибактериальная, орошение полости матки,
иммунокоррекция, аспирин 75 мг/сут)

Коррекция гормональных нарушений
Фолат-содержащие КОКи 3 м/ц

Беременность наступила

Элевит
Утрожестан 200мг-до 20 нед,
НМГ-20-40 м/сут до 12-нед.

III

Сумма баллов прогноза 26-56

Иммункоррекция+ аспирин 75 мг+ фолат-содержащие КОКи=6 м/ц

Восстановление нормального биоценоза влагалища и полости матки(биотерол+орошение)

Выделение патологического агента

Восстановление рецептивности эндометрия
(циклическая гормональная терапия)

Соответствующие противовирусные и антибактериальные средства

Беременность наступила
(утрожестан+аспирин+элевит)

Заключение по главе IV.

Полученные результаты данной работы свидетельствуют о наличии глубоких изменений не только репродуктивной системы, но и всего организма у женщин с хроническим эндометритом. Таким образом, мы рассматриваем хронический эндометрит, как полиорганную патологию, приводящую к нарушениям в системе общего и местного иммунитета, в системе гемостаза, в микробиоте матки и гормональном фоне женщины. Это все не может не сказываться на реализации репродуктивной функции. В связи с этим особо остро встает вопрос прогнозирования репродуктивной функции и обоснованные методы терапии ХЭ. Предложенный алгоритм прогноза и лечения, который мы внедрили в практическое здравоохранение, позволяет существенно улучшать исходы беременности и родов у женщин с ХЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нарушениях репродуктивной функции у женщин детородного возраста большое внимание в последние годы уделяется хроническому эндометриту. Суть проблемы состоит в ухудшении репродуктивного здоровья женщин. Однако, в научных работах, выполненных в нашей стране, к сожалению, недостаточно убедительных сведений о необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья тех женщин, которые перенесли потерю беременности – как искусственное прерывание, так и самопроизвольное. Вместе с этим известна роль ХЭ как причины бесплодия, внематочной беременности, невынашивания и привычной потери беременности. Несмотря на высокие достижения уровня многих медицинских технологий, проблемы, связанные с нарушениями репродуктивной функции у женщин, перенесших эндометрит остаются недостаточно изученными, спорными, противоречивыми и до сих пор сохраняют актуальность. В связи с чем была обоснована цель данной научной работы: Разработка клинко-диагностического алгоритма прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Несмотря на многочисленность работ по лечению ХЭ, проблема эффективной терапии ХЭ и связанных с ним нарушений репродуктивной функции далека от решения. Это также может быть связано и с тем, что до сих пор недостаточно изучены иммунологическая резистентность женщин с воспалительными заболеваниями гениталий, состояние системы гемостаза при хронических воспалительных заболеваниях. Новые диагностические и терапевтические подходы при ведении женщин с хроническим эндометритом и их обоснование являются резервом восстановления репродуктивной функции и снижения репродуктивных потерь у данного контингента пациенток. Это диктует необходимость более углубленных исследований по выявлению группы риска, разработке прогностических критериев и проведению лечебно-профилактических мероприятий с целью уменьшения

репродуктивных потерь и улучшения охраны здоровья матери и новорожденного. Все это определяет актуальность разработки и внедрения программы прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом.

Еще Гиппократ ввел в оборот термины «анамнез» и «прогноз». Получается, что еще древнейшие врачи понимали, что два основных фактора влияют на исход патологии: факт, который имел место в прошлом и послуживший сигналом развития патологического процесса, и конечный результат – ожидаемый исход в будущем. Понимание этих процессов позволяет определить, какие именно события, имеющие непосредственное отношение к пациентке, могут привести к развитию ХЭ и в дальнейшем к неблагоприятному исходу беременности. Все это позволяет определить такую тактику ведения пациенток, которая поможет если не полностью избежать, то хотя бы минимизировать отрицательное влияние ХЭ на репродуктивную функцию женщин. Балльные системы определения перинатального и акушерского риска в современной медицине были начаты еще в 1970-х годах и продолжают до настоящего времени. Эти системы стали наиболее точными и высокочувствительными для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. Например, в 1972 году А.Закутти [85] разработал собственную систему оценки риска и его влияние на исход родов. После этого многие ученые стали дополнять свои работы шкалами риска и алгоритмами действий в зависимости от суммы результатов. Появилось большое количество специальных шкал расчета степени риска (например, риск гипоксии плода, риск послеродовых септических заболеваний, риск тазового предлежания и т.д.). Однако, большое количество и громоздкость этих шкал не нашли широкого применения в практической медицине, несмотря на большую чувствительность и точность.

Относительно нарушений репродуктивной функции высокоточной шкалой до сих пор является шкала риска преждевременных родов, составленная Робертом Кризи и соавт. в 1980. Она предлагает тестировать пациенток при

первом визите к врачу, затем в сроке 22-26 нед [86]. Данная шкала оценивает пациентку по пяти параметрам и количеству баллов. Если у пациентки набирается 10 и больше баллов, то женщина относится к группе высокого риска на преждевременные роды. Более 40 лет прошло, но точность этой шкалы по-прежнему высока. Это объясняется тем, что до сих пор частота ПР в популяции остается достаточно высокой (5-7%), а основной фактор риска – ПР в анамнезе, что приводит к 30% вероятности развития ПР в будущем.

Принимая во внимания высокую частоту ХЭ в современных условиях, с отсутствием тенденции к снижению этого заболевания в общей популяции, а так же значительное влияние этого заболевания на репродуктивную функцию, с учетом современных технологий, мы предлагаем универсальную шкалу - программу расчета прогноза репродуктивной функции у пациенток с ХЭ. Программа предназначена для использования в специализированных учреждениях, занимающихся проблемами репродуктологии, невынашивания беременности и лечения воспалительных заболеваний репродуктивных органов женщин. Программа составлена на детальном анализе клинических и некоторых лабораторных показателей 120 женщин с потерей беременности в анамнезе, из которых у 80 диагноз хронический эндометрит был подтвержден морфологически. Опираясь на данные литературы и результаты настоящей научной работы, мы считаем целесообразным проведение комплексного морфологического и микробиологического исследований слизистой оболочки матки у всех женщин с существующими нарушениями репродуктивной функции. Из общеклинических методов исследования в Программу были введены такие параметры, как анамнез (с акцентом на наличие потери плода, их количество, количество аборт, бесплодие), наличие сопутствующей соматической патологии, использованные методы контрацепции. Лабораторные методы, включенные в программу:

- в крови и соскобе из полости матки показатели интерлейкинов (провоспалительных - интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), и противовоспалительных - интерлейкин -10 (ИЛ-

10), а также секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) и трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1).

- гемостазиологические параметры – МНО, D-димер, количество тромбоцитов, фибриноген, антитромбин III, АЧТВ
- гормональные: уровень пролактина, ЛГ, ФСГ
- гистологическое исследование эндометрия

На основании изучения этих показателей до лечения и после предложенного алгоритма ведения, основанного на коррекции выявленных нарушений, мы составили алгоритм прогноза нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом. Математический анализ данной программы выявил ее специфичность (82,5%) и чувствительность (83,8%).

В настоящее время проблема ХЭ не потеряла своей актуальности в связи с увеличением частоты данной патологии по причине расширения различных внутриматочных манипуляций, увеличения количества аборт, длительного применения внутриматочной контрацепции, а так же с возросшей частотой заболеваний, передающихся половым путем. Не следует забывать об антибиотикорезистентности большинства штампов микроорганизмов, что приводит к отсутствию ожидаемых результатов лечения. Интерес к проблеме репродуктивных потерь при ХЭ продолжает волновать репродуктологов во всех странах мира в связи с высокой частотой этого осложнения – 10%-30% [87]. Например, современный подход к неразвивающейся беременности предусматривает прежде всего принятие и внедрение в практику рекомендаций XVII съезда FIGO (Куала-Лумпур, 2006). В этих рекомендациях четко указано, что после верификации диагноза «неразвивающаяся беременность» следует без дополнительного обследования продолжить словами «хронический эндометрит». Это заключение основано на результатах нескольких многоцентровых исследований: у 100% женщин с неразвивающейся беременностью в

эндометрии персистирует воспаление. По сути, сама по себе НБ – закономерный исход воспалительного процесса микробной этиологии, который во время не диагностирован и адекватно не лечился. Можно считать, что НБ – это верх декомпенсации ХЭ. Основная причина таких тяжелых нарушений – нарушение нормального биоценоза половых путей, которые возникают в результате абортов или в результате необоснованной и неправильно проведенной антибиотикотерапии. Мы считаем, что даже, если первично прерывание беременности произошло по другим причинам, отторжение некротизированных ворсин хориона всегда происходит с воспалительной реакцией. Это доказано морфологическим исследованием эндометрия, проведенным в рамках настоящей работы: у 100% пациенток при патоморфологическом анализе эндометрия выявлена воспалительная реакция с различной степенью выраженности. Основными морфологическими характеристиками ХЭ в нашем исследовании стали: выраженная диффузная воспалительная инфильтрация стромы и вокруг кровеносных сосудов лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и плазматическими клетками, а так же отек стромы, полнокровие сосудов. В децидуальной оболочке отмечался фибриноидный некроз, отек, деструкция, кровоизлияние, лимфоидная инфильтрация. С убедительной достоверностью ($P < 0,001$) мы показали, что чем глубже гистологические изменения эндометрия, тем хуже прогноз в отношении репродуктивной функции у обследованных женщин.

Установлено, что при лечении ХЭ следует учитывать все звенья патогенеза этого заболевания. Многие авторы предлагают поэтапную комплексную терапию, которая позволяет увеличить частоту наступления беременности при наличии сочетанной патологии до 41,1%; в программах ЭКО – до 35,8%; частоту донашивания беременности до 37,4%. А у пациенток с изолированной формой ХЭ частота наступления беременности достигает 79,2%, частота донашивания беременности – 75% [А]. В связи с этим на основании составленной программы мы предлагаем трехуровневую систему

оценки прогноза репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом и соответствующее лечение в зависимости от полученной балльной оценки. Сущность такого подхода заключена в том, что в самом начале терапии мы проводим патогенетически обоснованную систему диагностических, лечебных и оздоровительных мероприятий, которая направлена на снижение микробной ассоциации влагалища и полости матки за счет предложенного нами местного лечения с помощью стафилококкового бактериофага в комплексе с общепринятыми схемами лечения ХВЗОМТ. На этом этапе пациенткам предлагается контрацепция с помощью фолат-содержащих КОКов. Комплексную антимикробную терапию мы дополняем назначением рекомбинантного интерферона $\alpha 2\beta$. Далее наше лечение направлено на восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем нормализации реологических свойств сосудов, гемодинамики и восстановления рецептивности эндометрия. С этой целью в комплекс терапии мы добавляем антиагреганты (аспирин), а в тяжелых случаях – НМГ (клексан). Для повышения рецептивности эндометрия во второй фазе менструального цикла дополняем лечение назначением гестагенов. Женщинам, планирующим беременность, отменяем КОКи и назначаем витаминный комплекс для беременных Элевит. По результатам нашего исследования критериями эффективности данной терапии являются:

- купирование симптомов клинической картины заболевания
- восстановление ультразвуковых и морфологических данных до нормального состояния слизистой оболочки матки
- элиминация патогенных микробных факторов из полости матки
- нормализация количества иммунокомпетентных клеток в эндометрии
- нормализация гемостазиологических и гормональных показателей

Конечно, в идеале хотелось бы иметь и восстановление репродуктивной функции. Однако, в рамках настоящего исследования нашей основной задачей было составить систему прогнозирования и алгоритм ведения пациенток с ХЭ

при наличии у них нарушений репродуктивной функции. Эту поставленную перед нами основную задачу мы выполнили.

Таким образом, при рассмотрении ХЭ с точки зрения на него как на клинико-морфологический синдром, при котором происходят серьезные сдвиги в иммунологической, гемостазиологической и гормональной системе, приходит к мнению, что все составляющие этого синдрома – клинические проявления, морфологическая картина, лабораторные данные – являются одинаково важными для прогноза нарушений репродуктивной функции. С позиций репродуктологии ХЭ является важной нозологией, что требует обязательной диагностики и лечения в зависимости от прогноза репродуктивной функции. При анализе механизма действия составленного комплекса алгоритма лечения, приходим к выводу, что эффект данного лечения основывается на блокаде формирования воспалительного инфильтрата, понижении в ткани количества провоспалительных цитокинов и нормализации рецептивности. Все это способствует восстановлению нормальной архитектоники слизистой оболочки матки, устранению процесса ишемии и закладывает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая чувствительность разработанного клинико-диагностического алгоритма прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших хронический эндометрит, составила 83,8%, специфичность – 82,5%

2. Клинико-морфологическое обследование пациенток до лечения демонстрирует наличие отека стромы, очагов кровоизлияния и фиброз стромы, диффузной воспалительной инфильтрации на фоне нарушений репродуктивной функции, что явилось обоснованием местного применения стафилококкового бактериофага.

3. У пациенток с нарушениями репродуктивной функции на фоне ХЭ имеет место повышение активности факторов свертывания крови, гиперкоагуляция, повышение функциональной активности тромбоцитов на фоне низкого антикоагулянтного потенциала крови. Концентрации D-димера до лечения $368,5 \pm 14,5$ нг/мл так же убедительно свидетельствует о наличии у этих пациенток тромбофилического состояния

4. Рекомендованное лечение приводит к восстановлению нормальной архитектоники эндометрия, ликвидации ишемии и закладывает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

5. Составленный алгоритм ведения пациенток с нарушением РФ на фоне ХЭ достоверно улучшает клинико-лабораторные показатели, что улучшает прогноз репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Без предварительной подготовки и полноценного лечения после эпизода потери беременности повторная беременность противопоказана. Каждое самопроизвольное прерывание беременности, а так же другие нарушения репродуктивной функции требуют исключения/подтверждения диагноза хронический эндометрит путем морфологического и микробиологического исследования эндометрия. При установлении диагноза ХЭ необходимо дополнительное изучение состояния иммунной системы и системы гемостаза. Все методы обследования проводятся на фоне фолат-содержащих КОКов.

2. Программу прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин, перенесших эндометрит, следует использовать при диагностировании ХЭ в акушерстве, гинекологии и в репродуктологии. Использование и включение в программу современных методов диагностики позволит своевременно выявить возможные осложнения и риск развития нарушений репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

3. На основании полученной суммы баллов прогноза у женщин с ХЭ следует применить один из трех подходов алгоритма ведения: 0-15 баллов (инстилляции полости матки бактериофагом на фоне применения фолат-содержащих КОКов и интерферона; при наступлении беременности – поддержка гестагенами); 16-25 баллов (в комплексное лечение добавляется аспирин 75 мг, с наступлением беременности – НМГ до 12 нед., затем – аспирин); 26-56 баллов (добавляются соответствующие противовирусные и антибактериальные средства, восстанавливается нормальный биоценоз влагалища применением биотерола и рецептивность эндометрия назначением циклической гормональной терапии).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГМИ – Андиганский государственный медицинский институт

АТ - антитромбин

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ИЛ – интерлейкин

ИМП – инфекции мочевых путей

ИППП – инфекции передающиеся половым путем

КОК – комбинированный оральнй контрацептив

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МНО – международное нормализованное отношение

МЕ – международные единицы

НБ – неразвивающаяся беременность

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ПК – персональный компьютер

ПР – преждевременные роды

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – перенос эмбрионов

ТФР – трансформирующий фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухолей

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза

ХЭ – хронический эндометрит

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // Русский медицинский журнал. - 2003. - №1. - С. 1-3.
2. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. //Рос. Мед. журн. – 2013. – Т. 1, №1. – С. 173-177.
3. Агаркова И. А. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза // Гинекология. - 2010. - №5. - С. 38–42.
4. Адамян Л.В. Выступление акад. РАН ,19 января 2018 г., Москва и член-корр. РАН В.Е. Радзинского 11 февраля 2018 г. - Санкт-Петербург, 2018.
5. Айрапетов Д. Ю., Ордиянц И. М. Иммуногенетическая причина ранних репродуктивных потерь // Врач. - 2011. - №1. - С. 39-40.
6. Аковбян В.А. Рациональная терапия инфекций, передаваемых половым путем // Consilium Medicum. – 2000. – Т. 2, № 4.
7. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 1088 с.
8. Алиева А.В., Роль исследования системы гемостаза в дифференциальной диагностике аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста: Дисс..... канд. мед. наук: 14.00.01 – Акушерство и гинекология. – М., 2003. – 151 с.
9. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов // Практическая медицина. – М., 2006. – С. 288.
10. Газазян М.Г., Хуцишвили О.С., Иванова Т.С., Лунева И.С. Возможности улучшения диагностики хронического эндометрита. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2004. - №3. - С. 38-42.

11. Гинекология: национальное руководство /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и дополн. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 1048 с.

12. Гомболевская, Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 42–46.

13. Гюльмамедова И.Д., Доценко А.С., Гюльмамедова А.А. – Современные взгляды на диагностику и коррекцию имплантационной рецептивности эндометрия//Таврический медико-биологический вестник. – 2013. - №2. – С. 169-175.

14. Дондуп О. М. Белки острой фазы как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. – 24 с.

15. Дондуп О. М. Белки острой фазы как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009. – 24 с.

16. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К.,Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, №5. – С. 21-27.

17. Здановский, В. М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В. М. Здановский, Н. Б. Буравченко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 39–42.

18. Зиновьев А.С, Кононов А.В. Эпителиальный барьер слизистых оболочек в динамике хронического воспаления // Арх. патологии. – 1994. -№6. - С. 32-37.

20. Ковалева Л.А. Возможности ферментной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза // РМЖ. – 2010. - №19

21. Кондриков, Н.И. Патология матки (руководство для врачей) / Н.И.Кондриков, И.В. Баринаова. – 2-е изд. – М.: Практическая медицина. - 2019. – 352 с.
22. Кондриков Н. И., Баринаова И. В., Кондриков, Н.И. Патология матки (руководство для врачей) / Н.И.Кондриков, И.В. Баринаова. – 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2019. – 115-116 с.
23. Коссович, Ю.М. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 – Акушерство и гинекология. – М, 2018. – 24 с.
24. Краснопольский В.И. и др. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности: Пособие для врачей. – М., 2006.
25. Куземин, А.А. Аборт и его осложнения. Контрацепция после аборта / А.А. Куземин // Контрацепция и здоровье женщины. — 2000.- № 2 . - С. 31-39.
27. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Арх.патол. – 2000. - №3(62). – С. 48–52.
28. Кулаков В.И., Серебренникова К.Г., Мирзоян Ж.В., Бессмертная В.С. Иммуногистохимическое и морфологическое состояние эндометрия у пациенток с бесплодием, готовящихся к экстракорпоральному оплодотворению // Материалы Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М:2007. – С.516-517.
29. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В., Шуршалина// Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 5/6. - С. 302-304.
30. Левиашвили, М.М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе /М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 65–69.
31. Макацария А.Д., Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – Москва: «ТриадаХ», 2013.

32. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Руководство по озонотерапии. — Н.-Новгород, 2005. – С. 92-94.

33. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Руководство по озонотерапии. — Н.-Новгород, 2005. - 269с.,

34. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра / Пер. с англ. - Женева, 1995. - Т. 1, ч. 2. - С. 29.

35. Михалев С.А. Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальных инфекций в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 2019.

36. Морозов К.В., Медицинские аспекты современных технологий безопасного аборта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Н. Новгород, 2009.

37. Олейник В.Ю., Лалоян Р.С. Повторные потери беременности при хроническом эндометрите // Молодой ученый. – 2016. - №22 (126).

38. Ольховская, М.А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе ЭКО: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Ольховская. – М., 2007. – 26 с.

39. Петров Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012.

40. Петров Ю.А. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Ю.А. Петров, Е.П. Евдокимов // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 211.

41. Петров, Ю.А. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Ю.А. Петров, Е.П. Евдокимов // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 367–368.

42. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности): Автореф.

дисс.....канд. мед. наук: 14.01.01 - акушерство и гинекология: ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – М., 2011.

39. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие / Под ред. В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 336 с.

40. Прилепская В. Н., Можевитинова Е.А.; Прилепская В. Н., Можевитинова Е. А. Пременопауза и контрацепция //Гинекология. - 2002. - Т.4, №5. - С. 216-217.

41. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – Москва, 2017. - С. 259-265.

42. Радзинский, В.Е. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами / В.Е. Радзинский, Е.Ю. Запертова, А.В. Миронов //Гинекология. - 2006. - № 8. - С.45-48.

43. Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность. / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 200 с.

44. Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность. / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 89-90.

45. Рахматулина М.Р. Эффективность терапии хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных женщин. Результаты многоцентрового клинического исследования // Гинекология. – 2011. – Т. 13, №1.

47. Рудакова, Е.Б. Внутриматочная патология. Клиника, гистероскопическая картина, диагностика и лечение / Е.Б. Рудакова, Т.Ю. Куриленко, В.В. Давыдов, В.П. Давыдов. – М., 2012. – 80 с.

48. Рудакова Е.Б. и соавт. Патология системы гемостаза и хронический эндометрит как причина неудач ЭКО //Материалы XVIII ежегодной международной конференции РАРЧ. - Самара 4-6 сентября. – Самара, 2008.

49. Савельева, Г.М. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г.Сичинава, М.В. Алексеенкова, А.Г. Коноплянников, О.А. Латышкевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, №6. – С. 24–29.

50. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.:Триада-Х, 2002. - С. 52-70.

51. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М.Сидельникова. – М.: ТриадаХ, 2002. - С.14-15.

52. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В.М. Сидельникова. – М., 2013. – 224 с.

53. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова //Рос. вестн. акуш.-гин. - 2007. - №2. - С. 62-64.

54. Система здравоохранения: «Национальные стандарты оказания помощи гинекологическим больным». - Ташкент, 2017.

55. Сковородникова, Н.Г. Клинические аспекты хронического эндометрита /Н.Г. Сковородникова // Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск, 2011. – 430 с.

56. Серов В.Н. и соавт. Обоснование применения мииунокорректирующей терапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза// РМЖ, 2012;

57. Судорога И.А. Причины неэффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения у больных аденомиозом // Украинский медицинский журнал. – 2006. - №6. – С. 83-87.

58. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

59. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 30 с.

60. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. - М., 2013. - С. 45-46.

61. Толибова, Г.Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г.Х. Толибова,

Т.Г.Траль, М.А. Клещев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64, №4. – С. 69–77.

62. Фадеева Н. И., Бельницкая О. А., Сердюк Г. В. Гемостазиологические нарушения и эффективность их коррекции у пациенток с привычным невынашиванием ранних сроков // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2005. - Спецвыпуск №1. - С. 45-49.

63. Шалина, Р.И. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе /Р.И.Шалина, М.В. Михалева, А.П. Кирющенко, М.Б. Шаманова, Е.Н. Гаврилина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, №5. – С. 36–40.

64. Шуршалина А. В., Ежова Л. С., Силантьева Е. С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. - 2004. - №6. - С. 54–56.

65. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. - 37 с.

66. Amui, J. Successful twin pregnancy in a donor oocyte recipient despite a maximum endometrial thickness in the late proliferative phase of 4 mm / J. Amui, J.H.Check, R. Cohen // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2011; 38: 328–329.

67. Ashok, P.W. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases [Text] / P.W. Ashok, A. Templeton, P.T.Wagaarachi //Br. J. Obstet. Gynecol. 2002; 109: 1281-1289.

68. Badawy A.M., Gharib E.E., Zalata K. Should endometrial biopsy be a routine investigation for recurrent early-pregnancy loss? //Gynecological Endoscopy. 2002;11: 115-116.

69. Badawy A.M., Gharib E.E., Zalata K. Should endometrial biopsy be a routine investigation for recurrent early-pregnancy loss. //Gynecological Endoscopy. 2002;11: 397-399.

70. Bick R. L. Antiphospholipid syndrome in pregnancy // ITematol. Oncol. Clin. North Am. 2008;22(1): 107-120.

71. Bhalla A., Stone P. R., Liddell H. S. et al. Comparison of the expression of human leukocyte antigen (HLA)-G and HLA-E in women with normal pregnancy and those with recurrent miscarriage // *Reproduction*. 2006; 131(3): 583 -589.

72. Bouet, P.E. Chronic endometritis in woman with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E. Bouet, H. Hacken, Monceau E. [et al.] // *Fertil Steril*. 2016; 105(1): 106–110.

73. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // *Morbidity and mortality Weekly Report*. 2010; 59(RR–12):110.

74. Chasen S. T., Kalish R. B., Kaufman J. et al. Obstetric outcomes after surgical abortion at $>$ or $=$ 20 weeks' gestation // *Am.J. Obstet. Gynecol*. 2005; 193(3): 1161–1164.

75. Chernesky M, Luinstra K, Sellors J, Schachter J, Moncada J, Caul O, Paul I, Mikaelian L, Toye B, Paavonen J, Mahony J. Can serology diagnose upper genital tract *Chlamydia trachomatis* infections. Studies on women with pelvic pain, with or without chlamydial plasmid DNA in endometrial biopsy tissue. // *Sex Transm Dis*. 2008 Jan; 25(1): 14-9.

76. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Jonson-Macananny [et al.] // *Fertile&Sterile*. 2010; 93: 437–44.

77. Creasy R.K.Gumrner B.A.,Liggins G.C. Systems for predicting preterm birth // *Obstet.Gynecol*. 1980; 5(5): 692-695.

78. Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL, Kiviat NB, Eschenbach DA. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. // *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb; 190 (2): 305-13.

79. Frey M.N., Ioppi A.E., Bonamigo R.R., Prado G.P. *Streptococcus agalactiae* involved in the etiology of Sexually Transmitted Diseases // *An. Bras. Dermatol*. 2011; 86(6): 1205–1207.

80. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. //Clin Infect Dis. 2004 Oct 1; 39(7): 900-4.

81. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health study investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. //Clin Infect Dis. 2004 Oct 1; 39(7): 990-5.

82. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, 2007, Andrist, L.C., Arias, R.D., Nucatola, D., 2009.

83. Haller-Kikkatalo K. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization, 2014 Jan; 25(1): 12-8.

84. Helms D.J., Mosure D.J., Secor W.E., Workowski K.A. Management of trichomonas vaginalis in women with suspected metronidazole hypersensitivity // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 198(4): 370.e1–7.11.

85. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. //Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1503-9.

86. Hillier SL, Kiviat NB, Hawes SE, Hasselquist MB, Hanssen PW, Eschenbach DA, Holmes KK. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis. //Am J Obstet Gynecol. 1996 Aug; 175(2): 435-41.

87. Jauniaux E., Farquharson R. G., Christiansen O. B., Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage // Hum. Reprod. 2006. 21(9): 2216-2222.

86. Korn A.P., Hessol N.A., Padian N.S., Bolan G.A., Donegan E., Landers D.V. et al. Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical Neisseria gonorrhoea, cervical Chlamydia trachomatis, or bacterial vaginosis. //Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 987-90.

87. Kunicki M. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization /

Novateurpublication.org

M.Kunicki, K. Łukaszuk, I. Woclawek-Potocka [et al.] // Biomed. Res. Int. 2014;
Article ID 913235: 5 p.