

**МИХАЛЁВ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО  
ЭНДОМЕТРИТА И УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИНЫ**

**14.01.01- акушерство и гинекология**

**14.03.02 – патологическая анатомия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва - 2019**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Савельева Галина Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор

**Бабиченко Игорь Иванович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Давыдов Александр Ильгизирович**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины, профессор

Доктор медицинских наук, профессор

**Щеголев Александр Иванович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, патологоанатомическое отделение, заведующий отделением

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.072.15  
доктор медицинских наук, профессор

**Хашукоева Асият Зульчиловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время в нашей стране уделяется особое внимание проблеме репродуктивного здоровья, которое тесно связано с уровнем демографических показателей. В связи с этим актуальными являются работы, направленные на прегравидарный период, ранние сроки беременности и преждевременные роды. Одной из причин, приводящей к нарушению репродукции вне беременности относится хронический эндометрит. Хронический эндометрит (ХЭ) на современном этапе вызывает сложности в диагностике, что связано со стертой его клинической картиной при бесплодии, частота которого, по данным разных авторов колеблется от 12 до 68% (Сковородникова Н.Г., 2011; Рудакова Е.Б. и соавт., 2012; Sharkey A.M. et al., 2003).

В последнее время произошла эволюция микробного агента, вызывающего ХЭ, в сторону преобладания в эндометрии ассоциаций факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, приводящих к развитию стертых вялотекущих и атипичных форм заболевания, что значительно затрудняет диагностику ХЭ и снижает эффективность традиционных протоколов его лечения ввиду возросшей резистентности микробного фактора полости матки к фармакотерапии (Сидельникова В.М., 2013; Buckley C.H. et al., 2002; Wuesenfeld H.C. et al., 2002). В нарушении репродуктивной функции, помимо ХЭ, имеет значение и инфекция половых путей.

Основными важными периодами по отношению к нарушению к репродукции человека при ХЭ и урогенитальной инфекции является прегравидарный, ранние сроки беременности, связанные с невынашиванием и преждевременные роды (Коссович Ю.М., 2018; Шалина Р.И., 2017). Функциональное состояние маточно-плацентарного комплекса изучено недостаточно, так как авторы, как правило, исследуют концентрацию отдельных белков (Чикин В.Г. и соавт., 2012) без детального патоморфологического изучения.

Причины спонтанных ПР гетерогенны. Важным фактором риска ПР является инфекция генитального тракта. В настоящее время большое количество инфекций посвящено роли субклинической урогенитальной инфекции в генезе ПР (Елизарова Н.Н. и соавт., 2017; Савельева Г.М. и соавт., 2013; Hackney D. N et al., 2015; Paek C.W. et al., 2015). При этом, если раннее основной фокус исследователей и клиницистов был направлен на инфекционные заболевания нижнего отдела гениталий, то на современном этапе появляется все больше сообщений о хронической внутриматочной инфекции (ВМИ) и ее роли в осложнённом течении беременности (Шалина Р.И. и соавт., 2015, 2018; Hackney D. N et al., 2015; Nelson D.B. et al., 2014;).

**Степень разработанности темы.** Известно, что фоновым состоянием для развития инфекции урогенитального тракта является нарушение нормальной микрофлоры с развитием дисбиоза влагалища и полости матки, что в дальнейшем можно рассматривать, как начальный этап формирования эндогенной инфекции, преимущественно состоящей из условно патогенной микрофлоры, а именно факультативно анаэробных бактерий. С помощью ПЦР показано, что полость матки у здоровых женщин является не стерильной, как считалось ранее, как и влагалище, так и в полости матки в норме преобладают лактобактерии (более 80% от всех бактерий - нормоценоз), при количестве лактобактерий в пределах 79-20% следует устанавливать умеренный вагиноз, а при снижении их количества менее 20% - выраженный вагиноз (Nelson D.B. et al., 2014; Machado A, 2013). Снижение лактобактерий ниже 80% свидетельствует о наличии других бактерий, в том числе условно-патогенных и в виде микст- ассоциации в виде бактерий-бактерий или бактерий-вирусов. Изменение микробиоценоза генитального тракта влияет на исход беременности и ПР (Baker J. M. et al., 2018; Moreno I. et al., 2018). Для определения риска ПР проводят исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в материнской сыворотке (Najat Nakishbandy B.M. et al., 2014) или в амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе на 14-16 неделях гестации (Oz M. et al., 2015).

Для прогнозирования течения беременности в последнее время стали определять уровень белков, характеризующих функциональное состояние маточно-плацентарного комплекса в материнской сыворотке (Чикин В.Г. и соавт., 2012). Объективными показателями состояния плаценты и децидуальной оболочки являются следующие белки: альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ/гликоделин), плацентарный альфа1-микроглобулин (ПАМГ), антигенно идентичный IGFBP1 – белку, связывающему инсулиноподобные факторы роста, и трофобластический бета1-гликопротеин (ТБГ).

Несмотря на имеющийся в настоящее время огромный багаж знаний о развитии патологических процессов эндометрия, до сих пор отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, объясняющая не только поэтапное формирование данной патологии, но и раскрывающая патогенетические основы нарушения репродуктивной функции на его фоне.

### **Цель исследования**

За счет своевременной диагностики хронического эндометрита и урогенитальной инфекции вне и во время беременности снизить частоту нарушений репродуктивной функции женщин.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту и значимость хронического эндометрита, урогенитальной инфекции в развитии нарушений репродуктивной функции до наступления беременности у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и бесплодием, ассоциированными с ХЭ.
2. Изучить патогенез хронического эндометрита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и бесплодием вне беременности.
3. Оценить влияние урогенитальной инфекции и хронического эндометрита у пациенток, имевших в анамнезе инструментальные вхождения в полость матки, замершую беременность, антенатальную гибель плода, на ультраструктурные изменения маточно-плацентарного ложа в первом триместре беременности.
4. Определить значимость инфекционного фактора у пациенток со спонтанными преждевременными родами на сроке гестации 22-36,6 недель с помощью ПЦР отделяемого влагалища и матки.
5. На основании патоморфологического исследования определить возможные пути инфицирования при спонтанных преждевременных родах.
6. Определить уровень С-реактивного белка в сыворотке материнской крови у пациенток со спонтанными преждевременными родами и инфицированием.
7. Выявить частоту развития хронической плацентарной недостаточности у пациенток со спонтанными преждевременными родами на основании патоморфологического исследования и уровня концентрации белков (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ) в сыворотке крови.
8. Разработать показания для обследования пациенток с хроническим эндометритом вне и во время беременности.

**Научная новизна**

- На основании комплексного патоморфологического исследования представлен патогенез развития бесплодия при ХЭ и урогенитальной инфекции
- Впервые разработаны диагностические критерии хронического эндометрита вне и во время беременности
- Впервые показана целесообразность определения имплантационной возможности эндометрия в периевуляторном периоде с помощью определения экспрессии гликоделина в эндометрии. Выявленная нами продукция гликоделина в эндометрии в фазе пролиферации у

пациенток с хроническим эндометритом может быть одним из доказательных маркеров бесплодия.

- Впервые изучено влияние урогенитальной инфекции на изменение ультраструктуры маточно-плацентарного ложа при маточной беременности малого срока у женщин с отягощенным акушерским анамнезом.
- Впервые определена значимость инфекционного фактора в развитии бактериального вагиноза, дисбиоза матки и, как следствие, спонтанных преждевременных родов, с помощью ПЦР отделяемого влагалища и матки.
- Впервые на основании комплексного определения концентрации белков (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ, СРБ) в сыворотке крови пациенток со спонтанными преждевременными родами выявлена плацентарная недостаточность в сочетании с функциональными их изменениями.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

- Пациенток с бесплодием, аномальными маточными кровотечениями необходимо обследовать на наличие урогенитальной инфекции и хронического эндометрита.
- Целесообразно у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, в качестве прегравидарной подготовки необходимо на 7-10 день (в периовуляторном периоде) исследовать уровень экспрессии гликоделина, половых гормонов, местного иммунитета, а также уровня развития пиноподий на 19-23 день менструального цикла.
- С целью диагностики хронического эндометрита до возникновения беременности необходимо определить уровень лактобактерий, наличие урогенитальной инфекции, а во время беременности – дополнительно выявить концентрацию белков (СРБ, АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ) в сыворотке крови для оценки функционального состояния маточно-плацентарного ложа.

#### **Методология и методы исследования**

В работе использовали общенаучную методологию, основанную на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Все исследования были проведены с учётом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Работа выполнялась в 2010-2017 гг. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор М.А.Курцер). Клинические наблюдения осуществлялись в

ГБУЗ Центре планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ, главный врач – к.м.н. О.А.Латышкевич) и в ГБУЗ «Городской клинической больнице №31» Департамента здравоохранения г.Москвы (ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ, главный врач – к.м.н. Н.М.Ефремова).

В исследование были включены 360 пациенток. Работа была распределена на три этапа. Этапы определялись не временным порядком выполнения работы, а периодом исследования по отношению к беременности: 1) вне беременности с аномальными маточными кровотечениями и бесплодием; 2) во время беременности малого срока (3-12 неделя гестации); 3) во время беременности (22-36,6 недель гестации) со спонтанными преждевременными родами.

**Дизайн исследования. Первый этап работы. Обследуемые пациентки:** 93 пациентки с аномальными маточными кровотечениями в возрасте 21-43 года, из них 54 с бесплодием; 105 пациенток с бесплодием в возрасте 21-40 лет, которые были наблюдались по поводу предстоящего ЭКО; 41 пациентка (группа сравнения) без нарушения менструального цикла и репродуктивной функции (11 пациенток – 7-10 день цикла; 10 пациенток – 18-24 день цикла и по пять пациенток на 3-6 день, 11-14, 15-17 и 25-27 день цикла), которые перенесли раздельное диагностическое выскабливание перед предстоящей операцией по поводу миомы матки. У 28 пациенток (68,3%) была меноррагия. Всего 239 пациенток.

**Второй этап работы. Обследуемые пациентки:** 11 беременных со сроком гестации до 12 недель в возрасте от 21 до 40 лет с урогенитальной инфекцией и ХЭ; 8 беременных со сроком гестации до 9 недель в возрасте от 21 до 37 лет без урогенитальной инфекции и патологии женского полового тракта. Всего 19 женщин с беременностью малого срока.

**Третий этап работы. Обследуемые пациентки:** 90 в сроке 22-36,6 недель гестации (группа преждевременных спонтанных родов) в возрасте 22-45 лет; 12 пациенток в сроке гестации 38-41 недель (группа своевременных родов). Всего 102 пациентки.

В соответствии с целью и задачами исследования в работе были использованы следующие методы исследования: 1. *Общеклиническое обследование* – все этапы (сбор жалоб, общего и специального гинекологического анамнеза; исследование объективного статуса пациентки; гинекологическое обследование).

2. *Лабораторные методы исследования:* Общие и специальные: патоморфологическое исследование эндометрия в течение всего менструального цикла: фазы пролиферации (ранней, средней, поздней) и фазы секреции (ранней, средней, поздней), позволившее выделить два важных периода; патоморфологическое исследование

эндометрия на 7-10 день менструального цикла с целью верификации наличия ХЭ с окраской гематоксилином и эозином, а также по Маллори (первый этап); патоморфологическое исследование эндометрия на 18-24 день менструального цикла (окно имплантации) с оценкой состояния зрелости пиноподий (первый этап); патоморфологическое исследование abortного материала с окраской гематоксилином и эозином (второй этап); патоморфологическое исследование плаценты и ее оболочек (третий этап); оценка инфекционного статуса женщины путем проведения бактериоскопического и бактериологического исследования материала из влагалища, цервикального канала, а также ПЦР возбудителей урогенитальной инфекции в отделяемом канала шейки матки и эндометрия – все этапы; иммуногистохимическое исследование эндометрия в течение всего менструального цикла с антителами к рецепторам половых гормонов (эстрогена и прогестерона), а также к гликоделин (первый этап); иммуногистохимическое исследование эндометрия с антителами к CD 4 (Т-лимфоциты-хелперы) – клон SP35, CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры) – клон SP57, CD20 (зрелые В-лимфоциты) – клон L26 фирмы ДАКО, Дания, CD 138 – на плазмоциты клон MI15, ДАКО с целью изучения местного иммунитета – первый этап; электронно-микроскопическое трансмиссионное исследование abortного материала для оценки ультраструктурных изменений маточно-плацентарной области с предварительным изучением полутонких срезов, окрашенных метиленовой синью – основным фуксином - азуром 2 (второй этап); определение с помощью ПЦР в режиме реального времени забор отделяемого влагалища (сразу после преждевременного излития вод) и матки (интраоперационно во время операции кесарева сечения) с помощью теста «Флороценоз – бактериальный вагиноз» и «Флороценоз микоплазмы» с определением процента лактобактерий от всей бактериальной нагрузки на 10000 клеток, а также выявление условно-патогенной микрофлоры, цитомегаловируса и вируса простого герпеса (CMV и HSV1|2) – третий этап; определение уровня белков с помощью ИФА: альфа2-микроглобулин фертильности (АМГФ/гликоделин), плацентарный  $\alpha$ 1-микроглобулин (ПАМГ), антигенно идентичный IGFBP1 - белку, связывающему инсулиноподобные факторы роста, и трофобластический  $\beta$ 1-гликопротеин (ТБГ) и С-реактивный белок в амниотической жидкости, венозной крови матери и пуповинной крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов hsCRP ELISA (Biomerica, США), АМГФ, ПАМГ и ТБГ - с помощью наборов АМГФ Фертитест-М, ПАМГ Фертитест-М, ТБГ Фертитест-М (Диатех-ЭМ, Россия) (третий этап).

*3.Инструментальные методы исследования:* трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием сосудов матки

в первую и вторую фазы менструального цикла (первый этап); гистероскопия с раздельным выскабливанием матки/ аспирационная биопсия матки (первый этап).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Причиной бесплодия и аномального маточного кровотечения дисфункционального генеза более, чем у половины женщин является хронический эндометрит и/или урогенитальная инфекция. Патогенез бесплодия определяется уменьшением имплантационных свойств эндометрия за счет снижения экспрессии рецепторов к половым гормонам: к рецепторам эстрогена в фазе пролиферации и ранней стадии фазы секреции, прогестерона – в средней стадии фазы пролиферации и ранней стадии фазы секреции; синтез гликоделина в период пролиферации и «окна имплантации»; задержка или отсутствие созревания пиноподий в период «окна имплантации»; нарушение местного иммунного статуса.

2. В сроки гестации до 12 недель беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (инструментальные вхождения в полость матки, особенно неоднократные, замершая беременность, антенатальная гибель плода) в 100% диагностируется урогенитальная инфекция, приводящая, по данным трансмиссионной электронной микроскопии, к ультраструктурным изменениям маточно-плацентарного ложа.

3. В генезе спонтанных преждевременных родов ведущую роль играет инфекционный фактор: по данным ПЦР в три раза чаще выявляется дисбиоз матки и в 11 раз чаще – бактериальный вагиноз у пациенток со спонтанными преждевременными родами по сравнению с родами в срок. Условно-патогенная флора диагностируется у 45,8% пациенток. Патоморфологическое исследование плаценты показало, что в 40,0% наблюдений имеет место восходящее инфицирование, в 20,0% - гематогенное, в 10,0% - прямое и в 30,0% – смешанный путь инфицирования. Уровень С-реактивного белка в сыворотке материнской крови в два раза выше по сравнению с пациентками, родившими в срок. Воспалительные изменения в маточно-плацентарном комплексе у 36,0%-50,0% пациенток со спонтанными преждевременными родами сочетаются с хронической плацентарной недостаточностью, выражающейся как патоморфологически, так и нарушением белкового обмена (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ).

**Степень достоверности и апробация результатов.** Статистическая обработка данных с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA), уровень статистической значимости  $p < 0,05$ . Данные анализировали с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc., США). По результатам теста Колмогорова–Смирнова распределение внутри выборок отличалось от нормального, для попарного сравнения использовали

непараметрический U-критерий Манна–Уитни, показатели представляли в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Сравнение двух выборочных долей проводили с помощью z-критерия, взаимосвязь между параметрами оценивали методом корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Основные положения диссертации доложены на: VIII Всероссийской конференции по патологии клетки (Москва, 11-12 ноября 2010); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя»; V съезде акушеров-гинекологов России, (Москва, 24-27 сентября 2013); XII Московской Ассамблее «Здоровье столицы» (Москва, 21-22 ноября 2013); 27 Европейском конгрессе патологов (Сербия, Белград, 5-9 сентября 2015); VIII Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 29 июня-1 июля 2015).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, врачей ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗ г.Москвы, ), ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗ г.Москвы (протокол №8 от 12 марта 2019 г.).

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор изучил отечественные и зарубежные источники литературы, участвовал в патоморфологической диагностике гистологических препаратов эндометрия данных пациенток, самостоятельно анализировал и обобщал полученные данные. Самостоятельно родоразрешил пациенток со спонтанными преждевременными и своевременными родами, в том числе путем операции кесарева сечения. Диссертантом выполнена статистическая обработка полученных данных результатов исследования. Принимал участие по формулировки научных положений и выводов, подготовки и публикации статей по результатам исследования.

**Публикации материалов исследования:** опубликовано 15 работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей: 14.01.01 – Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии

14.03.02 – Патологическая анатомия, конкретно пунктам 1, 2, 3 паспорта патологической анатомии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ, ГБУЗ Центра планирования семьи и репродукции ДЗМ. Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ га кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 34 рисунками; состоит из введения, 5 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 278 источников: 117 –отечественных и 161 зарубежных авторов.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Результаты исследования и их обсуждение.** В нарушении репродуктивной функции женщины большое значение в последние годы придается урогенитальной инфекции и хроническому эндометриту. В связи с этим была обоснована цель данной работы: за счет своевременной диагностики хронического эндометрита и урогенитальной инфекции вне и во время беременности снизить частоту нарушений репродуктивной функции женщин.

Выполненная работа распределена на три этапа. Этапы определялись не временным порядком выполнения работы, а периодом исследования частоты ХЭ и урогенитальной инфекции у пациенток по отношению к беременности.

Всего в исследование было включено 360 пациенток. **Первый этап** работы включал 239 пациенток вне беременности. Из них 93 пациентки с аномальными маточными кровотечениями, из которых 54 в сочетании с бесплодием составили первую группу; а 105 пациенток с бесплодием в программе ЭКО включены во вторую группу. Диагноз ХЭ был установлен на основании патоморфологического исследования материала после проведения отдельного диагностического исследования матки, либо после пайпель-биопсии. Хронический эндометрит выявлен на основании патоморфологического исследования у 55,9% пациенток в первой группе с аномальными маточными кровотечениями и у 56,9% – во второй группе у пациенток с бесплодием. С целью определения этиологии аномальных маточных кровотечений, бесплодия и ХЭ нами было проведено выявление урогенитальной

репродуктивно значимой инфекции. В первой группе урогенитальная инфекция была выявлена у 59,6% женщин, во второй – у 65,5%. После проведенной противомикробной терапии и повторного выявления урогенитальной инфекции неуспешным оказалось лечение у 51,6% и 60,5% пациенток соответственно группам. Спектром возбудителей были факультативные анаэробы, микоплазмы и уреоплазмы, которые, как известно, отличаются высокой контагиозностью, устойчивостью к современным антибиотикам и с трудом поддаются терапии. Обращает на себя внимание наличие у 10 пациенток первой и 15 пациенток второй группы ассоциация микроорганизмов: бактериально-вирусные, бактериально-бактериальные, а также бактериально-микотические.

Проведенный нами анализ перенесенных репродуктивно значимых инфекций выявил их наличие в анамнезе у 53,1% пациенток с установленным ХЭ. Неудачи в программах вспомогательных репродуктивных технологий составили 41,1% пациенток с ХЭ. Проблема выявления факторов риска развития ХЭ активно обсуждается в литературе. Особое место уделяется вопросам профилактики формирования репродуктивной дисфункции на фоне ХЭ. В этом плане существенное значение играет тщательная оценка анамнестических данных с выявлением предрасполагающих к развитию бесплодия факторов, ранняя диагностика и своевременная терапия репродуктивно значимых инфекций, а также предупреждение развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и послеоперационном периодах после искусственного прерывания беременности, выкидышей и различных внутриматочных вмешательств (Коссович Ю.М., 2018; Hackney D.N. et al., 2015). В нашем исследовании у 71,0% пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне ХЭ в анамнезе имели место неоднократные искусственные прерывания беременности (до 6 на одну женщину), у 39,8% в анамнезе было диагностировано невынашивание беременности. Учет данных факторов риска является необходимым и требует более тщательного обследования женщин по выявлению у них ХЭ и урогенитальной инфекции.

Важно отметить, что на современном этапе ХЭ характеризуется длительным малосимптомным течением, что затрудняет его своевременную диагностику и лечение. Наше исследование демонстрирует тот факт, что у большинства женщин (55,9%) ХЭ был диагностирован в результате развившихся аномальных маточных кровотечений (первая группа исследования), побудивших обратиться за медицинской помощью. У пациенток второй группы с бесплодием диагноз ХЭ (в 56,9%) был установлен только при подготовке к ЭКО при патоморфологическом исследовании пайпель-биопсии. Данные УЗИ позволяли только предположить наличие ХЭ. При патоморфологическом исследовании в строме

эндометрия пациенток обеих групп определялись очаги разных размеров фиброзирования и склерозирования, свидетельствующие о различной давности течения ХЭ. В эндометрии на 7-10 день цикла у половины пациенток выявлялись маточные железы с индифферентным эпителием, а также функциональное отставание желез от дня менструального цикла, реже отмечались признаки железистой гиперплазии. На 18-24 день цикла у большинства пациенток обеих групп, больше второй, маточные железы соответствовали либо ранней, либо средней стадии пролиферации, реже поздней стадии фазы пролиферации. В то время как в этот период в эндометрии пациенток из группы сравнения маточные железы соответствовали средней стадии фазы секреции. Наряду с этими морфо-функциональными изменениями эндометрия отмечено достоверное различие в отставании развития клеток поверхностного эпителия – пиноподий – у пациенток обеих групп по сравнению с группой сравнения. Выявленная нами незрелость пиноподий, а также прогрессирование фиброзирования и склерозирования стромы эндометрия, сопровождающиеся стойкой репродуктивной дисфункцией в виде бесплодия наблюдалось на фоне длительно текущего ХЭ (по данным анамнеза).

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия к рецепторам эстрогена уровень экспрессии в эпителиоцитах желез и стромы существенно снижена по сравнению с группой сравнения в средней стадии фазы пролиферации и ранней стадии фазы секреции. Наиболее выраженные изменения были обнаружены при иммуногистохимической реакции к рецепторам прогестерона в ранних стадиях фазы пролиферации и секреции. Низкая восприимчивость эндометрия к рецепторам половых гормонов обусловлена фиброзными изменениями его стромы и приводит к неподготовленности эндометрия к имплантации бластоцисты и ее взаимодействия со слизистой матки.

Механизмы нарушения рецептивности эндометрия отражены во многих отечественных и зарубежных работах, однако сведения эти весьма разрозненны, редко касаются конкретной нозологии и чаще всего связываются с бесплодием без уточнения генеза его развития.

Проведенное ультразвуковое исследование матки с цветовым доплеровским картированием показало, наряду с неоднородной структурой эндометрия у большей части пациенток, уменьшение его толщины до 8-6 мм. Изучение рецептивности эндометрия к гликоделину продемонстрировало у пациенток с ХЭ иную картину по сравнению с группой сравнения. Если у пациенток без ХЭ отмечено отсутствие синтеза и секреции гликоделина в пролиферативной стадии менструального цикла, а в средней и поздней стадии фазы секреции (имплантационное окно) с достижением пика секреции на 22-24 день отмечено

выявление гликоделина, то у пациенток с ХЭ в эндометрии наблюдалась другая картина. Экспрессия гликоделина в эпителиоцитах желез обнаружена на протяжении всей пролиферативной фазы менструального цикла с интенсивностью от умеренной до сильной в 83,3% наблюдений в средней стадии фазы пролиферации. Выявленное обстоятельство демонстрирует, что отсутствие секреции гликоделина в перивульторном периоде является принципиально важным для регуляции репродуктивной функции. Соответственно, выявленная продукция гликоделина в эндометрии в фазе пролиферации у пациенток с ХЭ может быть одной из патогенетических механизмов развития бесплодия.

Изучение местного иммунитета слизистой оболочки матки у пациенток с ХЭ показало, что при непродолжительном анамнезе и отсутствии в эндометрии обширных полей фиброза иммуногистохимически экспрессировались антитела к CD138. В то время как у женщин с длительно существующим ХЭ, наличием выраженного фиброза стромы эндометрия в сочетании с бесплодием данный маркер выявлялся лишь в отдельных плазматических клетках вне фиброза. Наряду с этим, в эндометрии у пациенток обеих групп, по сравнению с группой сравнения, отмечено снижение уровня CD4 (Т-лимфоциты – хелперы) и значительное повышение уровня экспрессии CD8 (Т-лимфоциты-супрессоры) по сравнению с CD4 (Т-лимфоциты – хелперы) при одновременном значительном снижении уровня CD20 – В-лимфоцитов, особенно во второй группе.

Полученные нами данные обосновывают необходимость прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ, главные направления которой включают ликвидацию урогенитальной инфекции, восстановление толщины эндометрия и местного иммунитета.

**Второй этап** работы посвящен изучению воздействия урогенитальной инфекции на течение беременности малого срока. В данный этап работы были включены 19 пациенток с беременностью до 12 недель гестации, которые добровольно отказались от сохранения наступившей беременности. При обследовании и на основании анамнестических данных женщины были распределены на две группы (беременные пациентки до 12 недель гестации с урогенитальной инфекцией, многократными внутриматочными манипуляциями, включая аборт, а также с диагностированным ХЭ – 11 женщин, составивших первую группу; 8 пациенток с беременностью до 9 недель гестации без отягощенного акушерского анамнеза – вторая группа). У беременных первой группы были выявлены цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, хламидиоз, вирус простого герпеса. После выполненного медицинского аборта от каждой пациентки полученный материал исследовался светооптически и на ультраструктурном уровне. При патоморфологическом исследовании abortного материала от пациенток первой группы были обнаружены дистрофические

изменения со стороны ворсин хориона, в децидуальной ткани определялись очаговые кровоизлияния, некробиотические изменения и разной степени выраженности воспалительной инфильтрации преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов. При изучении полутонких срезов нередко в децидуальных клетках определялось два или три ядра, цитоплазма светлая с наличием мелких вакуолей. При трансмиссионной электронной микроскопии в материале от пациенток с урогенитальной инфекцией выявлялась повышенная везикуляция децидуальных клеток, гиперплазия и гипертрофия гранулярного эндоплазматического ретикулама. Но главная особенность изменений децидуальных клеток (от всех пациенток) – ультраструктурные изменения ядер, которые увеличивались в размерах, занимая значительную часть цитоплазмы клетки с одним или несколькими локальными расширениями перинуклеарного пространства. В отдельных клетках определяются значительные инвагинации нуклеоплазмы. Выявлены изменения и со стороны эндотелиальных клеток в виде выраженного отека цитоплазмы эндотелиоцитов с ее везикуляцией и отек ядра с локальным расширением перинуклеарного пространства. В отдельных клетках обнаруживаются явления клазматоза и микроклазматоза.

При уреаплазме ультраструктурные изменения обнаружены в клетках как синцитиотрофобластах, так и трофобластах. Наиболее значимые изменения в децидуальных клетках и в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла. Таким образом, при уреаплазмозе в абортном материале были выявлены ультраструктурные изменения сразу трех структурных компонентов: гигантских многоядерных клетках, децидуальных клетках и кровеносных капиллярах.

В случаях наличия уреаплазмы и вируса простого герпеса, выше описанные изменения, затрагивающие сразу три структурных компонента, значительно были усилены, особенно за счет кровеносных сосудов микроциркуляторного русла на всех уровнях, начиная с субэндотелиальной зоны в виде выраженных изменений в эндотелиоцитах, с отеком, наличием бесструктурных эндотелиальных клеток с деградацией органелл, а также с усилением проницаемости мембран, местами с их деструкцией. Встречаются участки с резким уплощением эндотелиальных клеток с истончением и наличием деструктивных изменений как ядер, так и органелл, что приводит, несомненно, к нарушению трофики ткани в сочетании с гипоксией.

Проведенное исследование показало, что при беременности малого срока у женщин, имевших в анамнезе многочисленные искусственные прерывания беременности, урогенитальную инфекцию в маточно-плацентарной области, выявлены значительные ультраструктурные изменения в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, децидуальных

клетках, эндотелиоцитах кровеносных сосудов. Данные изменения вызывают глубокую гипоксию, нарушение трофики в маточно-плацентарной области и, как следствие, осложнение беременности и родов.

**Третий этап** работы был посвящен исследованию пациенток во время беременности (22-36,6 недель гестации) со спонтанными преждевременными родами. В исследование были включены 102 беременные, 90 из которых в сроке гестации 22-36,6 недель (группа спонтанных ПР) и 12 пациенток в сроке гестации 38-41 неделя (группа своевременных родов).

В литературе, как в отечественной, так и зарубежной, встречаются данные о значении урогенитальной инфекции в возникновении спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов, роли инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек (Новикова В.А. и соавт., 2012; Савельева Г.М и соавт., 2013; Шалина Р.И. и соавт.,2018; Rebe N et al., 2012). Перед нами стояла задача проведения комплексного исследования состояния микрофлоры генитального тракта с помощью ПЦР в возникновении преждевременных родов. В настоящее время, благодаря внедрению в практику определения микрофлоры с помощью ПЦР, выявлено, что большинство полостей и органов нашего организма являются не стерильными, как это считалось раньше. Так, исследование материалов из полости матки показало наличие различных бактерий, преимущественно лактобактерий, которые поддерживают определенную среду, подобную со средой влагалища, однако лактобактерии преобладают не всегда. При изменении нормальной среды изменяется не только рН, но иммунный статус эндометрия, который в большей степени влияет на удачную имплантацию плодного яйца и в дальнейшем на течение беременности (James M. Baker et al., 2018; Inmaculada Moreno, Carlos Simon, 2018).

При обследовании пациенток со спонтанными ПР у 64 из 90 пациенток был выявлен отягощенный акушерский анамнез в виде: угроз прерывания беременности, неразвивающейся маточной беременности, самопроизвольных выкидышей в анамнезе, отмеченные у 28 из них, преждевременные роды в анамнезе – у 15 из них, кесарево сечение – у 15 из них, бесплодие – у 18, из них у 17 – женский фактор, которым было проведено ЭКО, медицинские аборт – у 14 из них, антенатальная гибель плода – у 4-х из них, диагностированная в анамнезе урогенитальная инфекция и хронический эндометрит - у 8 из них. В настоящую беременность у пятидесяти пациенток были отмечены следующие осложнения: угроза прерывания беременности; истмико-цервикальная недостаточность диагностирована у 35 пациенток, при этом проводилось лечение у 26. Особое место при сборе анамнеза занимало наличие в анамнезе внутриматочных манипуляций, включая

перенесенные медицинские аборт, которые были у 50 женщин из группы спонтанных ПР, что составило 55,6%. Кроме того, у 76 из 90 пациенток из группы спонтанных ПР выявлены различные гинекологические заболевания, относящиеся к опухолевым и опухолеподобным заболеваниям женских половых органов, дисплазия шейки матки, полипы шейки матки и эндометрия, миомы тела матки, аденомиоз и наружный эндометриоз, эрозированный эктропион и лейкоплакия шейки матки, ХЭ и урогенитальная инфекция.

Из 90 пациенток со спонтанными ПР 70 были родоразрешены путем операции кесарево сечение, у 20 – самопроизвольные ПР. Чрезвычайно важно было оценить время безводного периода (БВП) у пациенток со спонтанными ПР для исключения возможного фактора инфекционного генеза. Большая часть пациенток имели БВП до 24 часов – 71 пациентка, что составило 78,9%, до 48 часов – 19 пациенток и всего 4 пациентки со сроком БВП от 49 до 76 часов.

С целью проведения сравнительной оценки состояния микрофлоры половых путей у пациенток со спонтанными преждевременными и своевременными родами нами было оценено количество всех микроорганизмов по количественной ПЦР на ДНК всех прокариот. Известно, что нормальную микрофлору женских половых путей поддерживают лактобактерии, сохраняющие при большом их количестве нормоценоз (Machado A. et al, 2013; Nelson D.V. et al, 2014). Поэтому нами был проведен подсчет количества лактобактерий во влагалище и полости матки у пациенток со спонтанными преждевременными и своевременными родами.

Следующим этапом нашей работы было исследование отделяемого влагалища (сразу при преждевременном излитии вод) и матки (во время кесарево сечения) от 24-х произвольно отобранных пациенток со спонтанными ПР на наличие урогенитальной инфекции с помощью ПЦР в режиме реального времени. В этой части работы мы шли от обратного: сначала провели ПЦР отделяемого влагалища и матки, а затем их сопоставили с анамнестическими и акушерско-гинекологическими данными. В качестве группы сравнения использовали аналогичные образцы от 12 женщин со своевременными оперативными родами (СР) в сроке гестации 38-41 неделя.

Результатами нашего исследования явился выявленный дисбиоз матки в группе спонтанных ПР у 18 пациенток, что составило 75,0% и бактериальный вагиноз – у 11 пациенток (45,8%). В то время как у женщин из группы СР дисбиоз матки установлен лишь у трех пациенток (25,0%), а бактериальный вагиноз не был диагностирован ни одной из них. При этом важно подчеркнуть, что безводный промежуток у женщин из группы ПР минимально соответствовал 5.00 часам и максимально – 56.15 часам.

Кроме того, мы определили коэффициент дисбиоза влагалищной порции шейки матки со спонтанными преждевременными и своевременными родами. Как известно, коэффициент дисбиоза отражает соотношение бактериальной обсемененности и лактобактерий и равен разнице логарифмов концентраций ДНК указанных микроорганизмов. В норме (для небеременных женщин репродуктивного возраста) коэффициент дисбиоза не превышает 1. Чем более выражен дисбиоз, тем выше коэффициент. Коэффициент дисбиоза у пациенток со спонтанными ПР – 2,07, что в 3,39 раз выше по сравнению с данным показателем из группы своевременных родов – 0,61.

У пациенток со спонтанными ПР выявлен выраженный дисбиоз у 18 пациенток, что составило 75,0%; снижение лактобактерий у 9 из 18 человек (50,0%) сочеталась с условно-патогенной флорой. У другой половины женщин с дисбиозом условно-патогенная флора выявлена не была. В целом из 24-х обследованных пациенток с ПР условно-патогенная флора была выявлена у 11 пациенток: 9 с выраженным дисбиозом и у 4-х – с нормоценозом. У 2-х пациенток из 11 бактериальный дисбиоз вызван монокультурой *Gardnerella vaginalis*, у другой пациентки диагностирована бактериально-бактериальная ассоциация (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*), у одной пациентки выявлена бактериально-микотическая ассоциация (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*), у другой – микотическо-микотическая ассоциация (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*) и у последней – микотическая монокультура (*Mycoplasma hominis*). У пациенток с нормобиозом и выявленной условно-патогенной флорой: у двух из них была выявлена монокультура микотическая (*Ureaplasma parvum*) и у двух других – бактериально-микотическая ассоциация (*Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma parvum*). Таким образом, у 11 из 24 женщин (45,8%) с ПР была диагностирована условно-патогенная флора в матке, представленная преимущественно в виде бактериально-бактериальной и бактериально-микотической ассоциации. В сравнении с пациентками из группы СР у пяти из 12 (41,6%) условно-патогенная флора в матке выявлена не была. У пяти из семи, у которых была она диагностирована, была представлена монокультурой с низким титром.

Проанализировав существенную разницу в результатах, полученных с помощью ПЦР, мы сопоставили анамнестические и акушерско-гинекологические данные обеих групп. В группе спонтанных ПР у 19 пациенток в анамнезе было: 10 медицинских аборт, 2 самопроизвольных аборта, 3 неразвивающиеся беременности и 4 антенатальной гибели плода, потребовавших внутриматочных манипуляций (10), а также двое преждевременных родов в анамнезе и 1 пациентка с бесплодием после ЭКО. В группе СР (12 пациенток)

медицинских аборт в анамнезе было всего 3, внутриматочных манипуляций – всего 3, что в 3,3 раза меньше по сравнению с группой ПР. ОАА был выявлен у 19 пациенток (79,2%) из группы ПР и у 3-х (25%) из группы СР. Проведенное патоморфологическое исследование плаценты и ее оболочек выявило выраженные изменения воспалительного характера в группе со спонтанными ПР. Более чем в половине наблюдений были отмечены морфологические признаки, соответствующие восходящему распространению инфекционно-воспалительного процесса (хориоамнионит, мембранит, фуникулит). Наряду с этим у 40% наблюдений выявлены признаки, характерные для гематогенного инфицирования (децидуит, интервиллузит). Морфологические признаки сочетания обоих путей инфицирования диагностировано в трети исследования. В плацентах, где определяются морфологические признаки, свидетельствующие о сочетании гематогенного и восходящего инфицирования, определяются тромбозы межворсинчатого пространства, кровоизлияния различных размеров и форм, инфаркты, а также незрелость плаценты и ворсинчатого дерева с заметным увеличением числа клеток Кащенко-Гофбауэра.

Патоморфологическое исследование последов (в сочетании с ПЦР отделяемого женского полового тракта) показало значимость как восходящего, так и гематогенного инфицирования в развитии ПР. Выше изложенного позволяет сделать вывод о том, что одним из методов профилактики беременности и родов является диагностика характера микрофлоры для своевременного выявления и лечения вагиноза и дисбиоза матки. Следующим этапом нашей работы было определение иммуноферментного анализа С-реактивного белка (СРБ), а также уровня белков состояния маточно-плацентарного комплекса (АМНФ, ПАМГ и ТБГ), которые сопоставлялись с патоморфологическими изменениями в плаценте. Образцы амниотической жидкости, венозной материнской и пуповинной крови были получены во время кесарева сечения у тех же 24 пациенток со спонтанными ПР в сроке гестации 22-36,6 недель. Аналогичные образцы взяты у 12 пациенток со своевременными родами из группы сравнения. За референс-значения уровня белков на разных сроках гестации принимали показатели, представленные в инструкциях производителей наборов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, средние концентрации СРБ [Ме (Q1; Q3) мг/л] в сыворотке матери 4,5(1,55; 9,125), новорожденного 0,05(0,003; 0,475) и амниотической жидкости 0,05(0; 0,287) при спонтанных ПР превышали таковые при своевременных родах – 2,2(1,5; 5,0), 0,01(0; 0,045), 0,038(0,01; 0,12), соответственно, но различия не были статистически значимыми из-за значительной вариабельности

индивидуальных показателей. Превышение референс-значений нормы в материнской сыворотке выявлено у 25,0% пациенток со спонтанными ПР и у 8,0% пациенток при своевременных родах, в пуповинной крови – у 27,0% новорожденных после спонтанных ПР и у 7,0% новорожденных после своевременных родов, однако различия не были статистически значимы. Повышение концентрации СРБ в материнской сыворотке при преждевременных родах, может быть, обусловлено микробной инвазией амниотической жидкости и внутриамниотическим воспалением или их сочетанием, которые являются следствием преждевременного разрыва плодных оболочек.

Отличия показателей ТБГ материнской сыворотки от референсных значений для срока беременности были выявлены у 50,0% пациенток со спонтанными ПР (высокие – у 10,0%, низкие – у 40,0% родильниц), при своевременных родах аномальных показателей ТБГ не обнаружено. Доля аномальных для срока беременности показателей ТБГ в группе спонтанных ПР была статистически значимо больше, чем в группе своевременных родов ( $p=0,04$ ). Имеющиеся данные об отклонении /снижении уровня ТБГ у женщин на 28-34 неделях беременности с диагнозом угрожающих преждевременных родов и указывают на то, что преждевременные роды в 40% случаев сочетались с плацентарной дисфункцией.

Отличия показателей ПАМГ в материнской сыворотке от референсных значений для срока беременности были выявлены 36 % пациенток со спонтанными ПР (высокие – у 5,0% , низкие - у 31,0% родильниц этой группы), в то время, как при своевременных родах – у 8,0% пациенток. В литературе имеются данные о том, что увеличение содержания ПАМГ в сыворотке при угрозе прерывания беременности в сроках 28 – 34 недели (Чикин В. Г. и соавт., 2012) и в гомогенатах эндометрия при неразвивающейся беременности, обусловленной абсцедирующим базальным децидуитом (Фокина Т.В., 2008). При хроническом эндометрите у женщин с неразвивающейся беременностью выявлена тенденция к снижению эндометриальной продукции ПАМГ (Краснопольский В.И. и соавт., 2004).

При спонтанных ПР отличные от референс-значений показатели АМГФ в материнской сыворотке выявлялись в 43,0% пациенток (высокие – у 14%, низкие – у 29% родильниц), в группе своевременных родов - у 18 % родильниц, причем только превышающие норму. Однако статистически значимо доли аномальных показателей ПАМГ и АМГФ при преждевременных ПР и своевременных родах не различались ( $p=0,115$ ,  $p=0,219$ , соответственно).

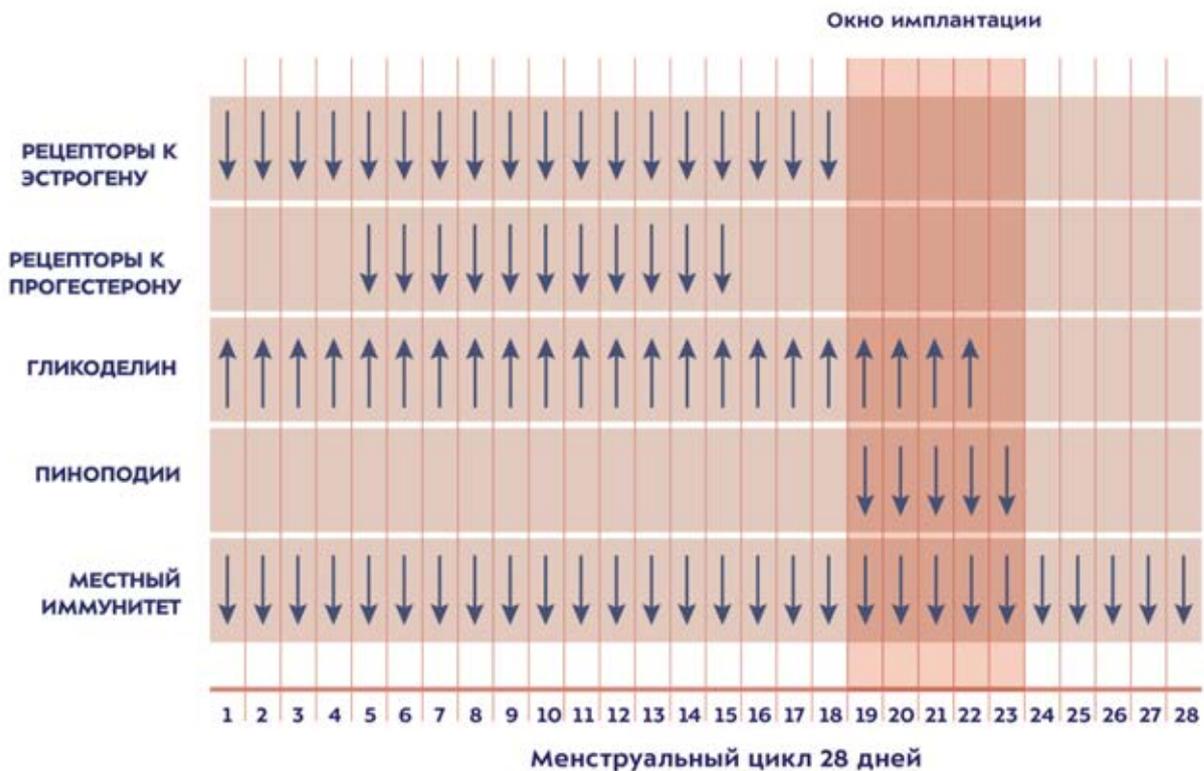
Известно, что уменьшение содержания АМГФ/гликоделина в сыворотке крови беременных при сверхранных преждевременных родах (Голендухина А.В., 2007), в

гомогенате эндометрия и сыворотке крови у пациенток с неразвивающейся беременностью, обусловленной подострым или хроническим париетальным и базальным децидуитом.

Уровень С-реактивного белка в сыворотке материнской крови пациенток со спонтанными преждевременными родами, по нашим данным, в два раза выше по сравнению с пациентками, родившими в срок. Эти результаты согласуются с патоморфологическими исследованиями плаценты, которые выявили инфекционно-воспалительные изменения, характеризующиеся различными путями инфицирования: в 40% наблюдений – восходящий, в 20% – гематогенный, 10% – прямой; в 30% – смешанный.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования показано, что одним из этиологических факторов аномального маточного кровотечения и бесплодия является хронический эндометрит и урогенитальная инфекция. У пациенток с бесплодием, ассоциированным хроническим эндометритом и урогенитальной инфекцией, снижены имплантационные свойства эндометрия, представленные на Рисунке 1.



**Рисунок 1** – Имплантационные свойства эндометрия у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом и урогенитальной инфекцией (уменьшение экспрессии к рецепторам половых гормонов, задержка и отсутствие созревания пиноподий, нарушение местного иммунитета, а также синтез и секреция гликоделина в период пролиферации и «окна имплантации»)

Во время беременности до 12 недель гестации у пациенток с урогенитальной инфекцией (уменьшение экспрессии к рецепторам половых гормонов, задержка или инфекцией выявлены значительные ультраструктурные изменения маточно-плацентарного ложа. При спонтанных преждевременных родах условно-патогенная флора диагностируется в матке у каждой второй пациентки, в три раза чаще выявляется дисбиоз матки, в 11 раз чаще – бактериальный вагиноз по сравнению со своевременными родами. Проведенное патоморфологическое исследование плаценты у пациенток со спонтанными преждевременными родами подтверждает их инфекционную этиологию, что коррелируется увеличенным в два раза уровня С-реактивного белка в сыворотке материнской крови. Воспалительные изменения в маточно-плацентарном комплексе у 36-50% пациенток со спонтанными преждевременными родами сочетаются с хронической плацентарной недостаточностью, подтвержденной как патоморфологически, так и нарушением белкового обмена (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ).

Перспективным является дальнейшая разработка темы профилактики осложнений беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (инструментальные вхождения в полость матки, замершая беременность, антенатальная гибель плода). С этой целью, наряду с разработкой клинических критериев, необходимо у пациенток исключать бактериальный вагиноз и дисбиоз матки как перед наступлением, так и во время беременности, а также проводить оценку уровня белков, характеризующих функциональное состояние маточно-плацентарного комплекса (С-реактивный белок, АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ).

## **ВЫВОДЫ**

1. Одним из существенных этиологических факторов аномального маточного кровотока и бесплодия является хронический эндометрит и урогенитальная инфекция. Частота хронического эндометрита у пациенток с аномальными маточными кровотечениями выявлена в 55,9% наблюдений, с бесплодием – в 56,9%, а урогенитальная инфекция - соответственно у 51,6% и 60,5% пациенток.
2. У пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом и/или урогенитальной инфекцией, снижены имплантационные свойства эндометрия за счет уменьшения экспрессии к рецепторам половых гормонов, задержки или отсутствия созревания пиноподий, нарушения местного иммунитета, а также синтеза и секреции гликоделина в период пролиферации и «окна имплантации».
3. У всех пациенток с урогенитальной инфекцией при беременности до 12 недель гестации с отягощенным акушерским анамнезом (инструментальные вхождения в полость

матки, замершая беременность, антенатальная гибель плода) имеют место значительные ультраструктурные изменения всех компонентов маточно-плацентарного ложа.

4. При спонтанных преждевременных родах, вне зависимости от срока прерывания беременности, условно-патогенная флора диагностируется в матке у каждой второй пациентки, в три раза чаще выявляется дисбиоз матки, в 11 раз чаще – бактериальный вагиноз по сравнению со своевременными родами.

5. Патоморфологическое исследование плаценты у пациенток со спонтанными преждевременными родами свидетельствует о наличии различных путей инфицирования: в 40,0% наблюдений – восходящий, в 20,0% – гематогенный, 10,0% – прямой; в 30,0% – смешанный.

6. Уровень С-реактивного белка в сыворотке материнской крови пациенток со спонтанными преждевременными родами в два раза выше по сравнению с пациентками, родившими в срок.

7. Воспалительные изменения в маточно-плацентарном комплексе у 36,0-50,0% пациенток со спонтанными преждевременными родами сочетаются с хронической плацентарной недостаточностью, выражающейся как патоморфологически, так и нарушением белкового обмена (АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ).

8. У пациенток с отягощенным акушерским анамнезом, а также аномальными маточными кровотечениями и бесплодием, в план обследования необходимо включать выявление хронического эндометрита и урогенитальной инфекции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всех пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями дисфункционального генеза и бесплодием следует обследовать для исключения хронического эндометрита и урогенитальной инфекции.

2. Тактический подход к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, должен базироваться на индивидуальной оценке рецептивности эндометрия, состояния зрелости пиноподий в период «окна имплантации», нарушения местного иммунитета, а также синтеза гликоделина в пролиферативной фазе менструального цикла и в период имплантационного окна.

3. Всем пациенткам с диагностированным хроническим эндометритом перед планируемой беременностью целесообразно выполнение ультразвукового исследования с доплерометрическим картированием для оценки необходимости прегравидарной подготовки.

4. Пациенткам с хроническим эндометритом и урогенитальной инфекцией следует осуществлять ПЦР для исключения дисбиоза матки и бактериального вагиноза вне и во время беременности.

5. У беременных с отягощенным акушерским анамнезом в качестве профилактики спонтанных преждевременных родов необходим контроль уровня С-реактивного белка в сыворотке крови.

6. При отборе пациенток для проведения прегравидарной подготовки необходимо учитывать бесплодие, аномальные маточные кровотечения, отягощенный акушерский анамнез (инструментальные вхождения в полость матки, замершая беременность, антенатальная гибель плода).

7. С целью профилактики осложнений беременности и родов проводить диагностику характера микрофлоры влагалища и цервикального канала и определять концентрацию белков (СРБ, АМГФ/гликоделин, ПАМГ и ТБГ) в сыворотке материнской крови.

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

1. Михалев, С.А. Морфологическая характеристика децидуальной ткани на ранних сроках беременности у женщин с хроническим эндометритом / Михалева Л.М., Черников В.П., Михалев С.А. // Сборник научных трудов.VIII Всероссийская конференция по патологии клетки. –М., 2010 г. - С.238-240.

2. Михалев, С.А. Морфофункциональное состояние эндометрия при хроническом эндометрите/ Старосветская Н.А., Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А. // Сборник научных трудов.VIII Всероссийская конференция по патологии клетки. – М., 2010 г. - С.240-242.

3. Михалев, С.А. Хронический эндометрит и бесплодие / Михалев С.А., Болтовская М.Н., Старосветская Н.А. // **Вестник Российского государственного университета.** - 2011. - №2, Специальный выпуск. - С.109-112.

4. Михалев, С.А. Патология репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом / Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Старосветская Н.А., Михалев С.А. // Успехи современного естествознания. – 2011. - №3. - С.53-54.

5. Михалев, С.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита / Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Старосветская Н.А., Михалев С.А. // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2011. - №1 (33). - С.423.

6. Михалев, С.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита / Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Старосветская Н.А., Михалев С.А. //Тезисы докладов XII Московской Ассамблеи «Здоровье столицы». – М., 2013. - С.216-217.
7. Михалев, С.А. Клинико-морфологическая диагностика бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом / Михалева Л.М., Болтовская Н.А., Старосветская Н.А., Михалев С.А. // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезда акушеров-гинекологов России. - М., 2013. – С.53-54.
8. Михалев, С.А. Ультраструктурные особенности маточно-плацентарной области на раннем сроке беременности с урогенитальной инфекцией / Михалев С.А., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Черников В.П. // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова**. – 2015. - №2. - С.13-20.
9. Михалев, С.А. Современный взгляд на проблему репродуктивной функции женщин с хроническим эндометритом / Михалев С.А., Латышкевич О.А., Караганова Е.Я., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Болтовская М.Н., Старосветская Н.А., Черников В.П. // Наука в современном информационном обществе (сборник статей). США. North Charleston. – 2015. - Т.2. - С.39-45.
10. Mikhalev, S. Evalyation of cyclic glycodelin production in endometrium of patients with chronic endometritis / L.Mikhaleva, S.Mikhalev, M.Boltovskay, N.Starosvetskaya. //27<sup>th</sup> European Congress of Pathology, 5-9 september 2015, Sava Centar, Belgrad, Serbia, Virkhows Archiv, European Journal of Pathology. – 2015. - Vol. 467, Supplement 1. - P.134.
11. Михалев, С.А. Электронно-микроскопическое исследование маточно-плацентарной области на раннем сроке беременности с урогенитальной инфекцией / Михалева Л.М., Латышкевич О.А., Караганова Е.Я., Михалев С.А., Бархина Т.Г., Черников В.П. // Материалы VIII Регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи. – 2015. - С.33-34.
12. Михалев, С.А. Особенности маточно-плацентарного ложа у женщин с урогенитальной инфекцией на раннем сроке беременности / Михалев С.А., Латышкевич О.А., Караганова Е.Я., Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Черников В.П. // **Клиническая и экспериментальная морфология**. – 2015. - №4(16). - С.15-19.
13. Михалев, С.А. Р.А. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом. Михалева Л.М., Болтовская М.Н., Михалев С.А., Бабиченко И.И., Вандышева Р.А. // **Архив патологии**. – 2017. – Т.79. - №6. - С.22-29.

14. Михалев, С.А. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки / Савельева Г.М., Михалев С.А., Коноплянников А.Г., Михалева Л.М., Бабиченко И.И., Болтовская М.Н. // **Клиническая практика.** – 2018. – Т.9. - №2. - С.36-41 .

15. Михалев, С.А. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов / Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпазян Н.К., Вандышева Р.А., Лологаева М.С., Нурахова Е.А., Джума Я.М. // **Проблемы репродукции.** – 2019. - №2. – С.86-92.