

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

САВЕЛЬЕВА

Наталья Александровна

**ВТОРИЧНОЕ БЕСПЛОДИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С НИШЕЙ РУБЦА
НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ**

3.1.4 - акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Курцер Марк Аркадьевич**

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Дефект рубца на матке после операции кесарева сечения и влияние жидкостного образования ниши на фертильность.....	13
1.2 Микробиом репродуктивного тракта и фертильность.....	27
1.3 Хронический эндометрит и нарушение имплантации эмбриона: патофизиологические аспекты.....	33
1.4 Предгравидарная подготовка пациенток с нишей рубца на матке после кесарева сечения.....	39
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Клинико-инструментальная диагностика.....	46
2.2.1 УЗИ органов малого таза, соногистерография ¹	46
2.2.2 МРТ органов малого таза	48
2.2.3 Клинико-anamнестическое обследование.....	49
2.3 Лабораторное исследование.....	50
2.3.1 Микробиологическое исследование.....	51
2.3.2 Морфологическое исследование.....	52
2.3.2.1 Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование.....	52
2.3.2.2 Гистологическое, иммуногистохимическое исследование.....	53
2.4 Эндоскопические методы диагностики и лечения.....	54
2.5 Объем проведенных исследований	56
2.6 Статистические методы обработки данных.....	57
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	59
3.1 Клиника и диагностика ниши рубца на матке после кесарева сечения	59
3.2 Шкала оценки выраженности ниши.....	81
3.3 Тактика ведения пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным	

¹ п. 2.2.1 и 2.2.2 предшествуют п. 2.2.3, так как разделение наблюдений на группы проводилось на основании инструментальных, а затем клинических данных.

с нишей рубца на матке после кесарева сечения	81
3.4 Репродуктивные исходы	90
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
ВЫВОДЫ.....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Кесарево сечение – наиболее распространенная акушерская операция, благодаря которой удастся существенно снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Согласно современным статистическим данным спецсерии Lancet , общемировой уровень оперативного родоразрешения за последние 15 лет удвоился до 21% и ежегодно увеличивается на 4% [217]. Несмотря на рекомендации ВОЗ и FIGO по оптимальной частоте кесарева сечения [51], в странах Европы распространенность операции варьирует в диапазоне 16,1-56,9% [259], а в странах Азии и Латинской Америки превышает 60-70% [181]. В 2020г. в Российской Федерации этот показатель составил 30,3%, в Москве – 26,4% [24], при этом, в среднем, в стационарах города Москвы ежедневно выполняется около 77 операций кесарева сечения. В некоторых клинических учреждениях России частота выполнения кесарева сечения превышает 35% [25, 33]

Большая частота кесарева сечения приводит к росту пациенток репродуктивного возраста с рубцом на матке, планирующих повторную беременность [2]. Отчасти, благодаря совершенствованию разрешающих возможностей аппаратов ультразвуковой диагностики и мультиспиральной компьютерной томографии, врачи УЗД и рентгенологи стали чаще описывать дефекты в области рубца (с формированием ниши или без таковой), отчасти, за счет растущей потребности, с которой столкнулись в своей практической работе врачи-клиницисты.

Фактическая частота встречаемости патологии рубца на матке неизвестна, но по оценкам разных авторов может варьировать от 24% до 70%, при этом прослеживается тенденция: чем выше число оперативных родов в анамнезе у пациентки, тем больше риск формирования дефекта [118, 179].

Истончение рубцовой ткани по внешнему контуру, зачастую асимптоматично, истончение по внутреннему контуру – ниша, может

ассоциироваться с гинекологическими и акушерскими осложнениями: аномальное маточное кровотечение, вторичное бесплодие, риск беременности в рубце, вращение плаценты, разрыв матки во время беременности или родов [16].

В метаанализе Gurol-Urganci I. и соавт. отмечено, что частота беременностей и живорождений у женщин после оперативного родоразрешения была на 10% ниже [ОР 0,91; 95% ДИ 0,87-0,95], чем у женщин, родивших естественным путем [109]. Сходные данные представлены в систематическом обзоре и метаанализе Riemma G. и соавт. [194], где отмечено снижение частоты живорождений после программы ВРТ у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения [ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99].

Патофизиологические причины, по которым операция кесарева сечения может привести к снижению фертильности – неясны. Высказывались предположения, что накопление геморрагического компонента и слизи в нише рубца на матке может, с одной стороны, способствовать культивированию микроорганизмов, с другой – поддерживать персистенцию и экспансию воспалительной реакции в эндометрии, что в свою очередь может повлечь за собой вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию [15].

Актуальной проблемой настоящего времени является и то, что не определены наиболее информативные диагностические критерии состоятельности рубца, и, как следствие, не разработана эффективная предгравидарная тактика ведения пациенток с нишей рубца на матке в достижении репродуктивных задач.

Также остаются открытыми вопросы о возможностях реконструктивной хирургии в восстановлении репродуктивного потенциала женщин на этапе предгравидарной подготовки.

Степень разработанности

За последние 20 лет увеличилось количество публикаций, посвященных проблеме рубца на матке после кесарева сечения, большинство из которых

сосредоточено на обсуждении терминологических аспектов, визуализации и описании дефекта, а также показаниях к проведению и технике метропластики.

Отмечено, что ниша может являться причинным фактором для накопления внутриматочной жидкости, при этом количество жидкостного содержимого коррелирует с объемом и формой ниши и обратно пропорционально толщине резидуального миометрия [53, 227, 21].

В доступной литературе ограничены данные по изучению маточной формы вторичного бесплодия у пациенток с нишей. Высказывались предположения, что нарушение имплантации эмбриона после перенесенного КС связано с нескоординированной сократительной активностью матки, обусловленной дефектом миометрия передней стенки [63]. Прослеживалось сходство известного отрицательного эффекта внутриматочной жидкости у пациенток с гидросальпингсом и пациенток с нишей рубца на матке [239]. Отмечено, что наличие слизи и крови в нише приводит, с одной стороны, к нарушению проникновения сперматозоидов, их взаимодействию с цервикальной слизью [150, 239], с другой стороны, длительное скопление геморрагического компонента в нише может способствовать деградации гемоглобина, что приводит к более высокой концентрации железа, которое, как известно, является эмбриотоксичным и может снижать скорость акросомной реакции сперматозоидов [15, 234].

Однако на сегодняшний день отсутствуют клинические и экспериментальные исследования, подтверждающие или опровергающие вышеперечисленные постулаты о влиянии жидкостного содержимого ниши на процесс имплантации, развитие эмбриона (эмбриотоксичность), качество и выживаемость сперматозоидов (сперматоксичность), что подчеркивает актуальность исследования.

В систематическом обзоре и мета-анализе Vitale S. и соавт. сообщалось о многообещающих результатах восстановления фертильности после хирургического лечения: в 85,00% (75,05-92,76%) после гистероскопической коррекции, в 92,77% (85,53-97,64%) после лапароскопической / роботизированной коррекции и в 82,52% (67,53-93,57%) после вагинальной коррекции [242].

В когортном исследовании Vissers J. и соавт. отмечено снижение числа пациенток, у которых через 6 месяцев после метропластики визуализировалось жидкостное содержимое ниши. Репродуктивные исходы также были многообещающими: среди 40,2% пациенток, которые имели неоднократные неэффективные попытки ВРТ, более чем у половины пациенток зачатие произошло естественным путем после проведения метропластики, со средним сроком планирования беременности 3 месяца [240]. Аналогичные результаты продемонстрированы и в исследованиях Tanimura S. и соавт., Vervoort A. и соавт., где отмечено, что жидкостное образование ниши может играть важную роль в нарушении фертильности после кесарева сечения [222, 235]

Таким образом, становится очевидной острая потребность в проведении клинических исследований, подтверждающих / опровергающих вышеупомянутые гипотезы и систематизирующие тактику ведения пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после операции кесарева сечения.

Цель исследования

Повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у пациенток с нишей рубца на матке после кесарева сечения и вторичным бесплодием.

Задачи исследования

1. Оценить значимость ультразвуковых методов исследования (соногистерографии) и магнитно-резонансной томографии в выявлении и характеристике основных параметров ниши рубца на матке, визуализации жидкостного содержимого в ее проекции.

2. Изучить распространенность вторичного бесплодия среди пациенток с нишей рубца на матке и характерные клинические симптомы в зависимости от выраженности и наличия жидкостного содержимого ниши.

3. Выполнить сравнительную оценку микробиома влагалища и ниши рубца на матке после кесарева сечения в основной и контрольной группе.

4. Определить целесообразность и согласованность данных цитологического, иммуноцитохимического и гистологического, иммуногистохимического методов исследования при выявлении воспалительных изменений в эндометрии у пациенток с вторичным бесплодием и наличием ниши с жидкостным содержимым.

5. Разработать балльную шкалу оценки выраженности ниши на основании клинических данных и объективной оценки (толщины остаточного миометрия и объема), определить ее значимость при выборе тактики ведения пациенток на предгравидарном этапе.

6. Уточнить показания к различным вариантам хирургического лечения (гистероскопическое ремоделирование ниши / лапароскопическая метропластика).

7. Оценить эффективность предлагаемых методов лечения на основании изучения репродуктивных исходов.

Научная новизна

В результате комплексного клинического и инструментального обследования разработана балльная шкала оценки выраженности ниши.

Выполнено исследование микробиома эндометрия и жидкостного содержимого области ниши рубца на матке после кесарева сечения.

Доказано наличие воспалительных изменений в эндометрии у пациенток с вторичным бесплодием и наличием ниши с жидкостным содержимым.

Продемонстрирована целесообразность использования цитологического, иммуноцитохимического исследования для верификации хронического эндометрита.

На основании балльной оценки ниши предложена комплексная предгравидарная тактика ведения пациенток для восстановления репродуктивной функции и стандартизированы показания к хирургическому лечению.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что при наличии рубца на матке в сочетании с вторичным бесплодием может наблюдаться выраженная ниша с жидкостным содержимым, ассоциированная с хроническим эндометритом и урогенитальной инфекцией.

Предложенная балльная шкала выраженности ниши, основанная на клинико-anamnestических и неинвазивных инструментальных данных (контрастной соногистерографии или магнитно-резонансной томографии), способствует объективной оценке и классификации ниши по клинической значимости, что имеет определяющее значение в выборе тактики ведения пациенток на предгравидарном этапе.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности современных методов диагностики, хирургического и восстановительного лечения вторичного бесплодия, ассоциированного с нишей рубца на матке после КС. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа проведена с использованием клинических, инструментальных, микробиологических, морфологических, иммунохимических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ниша рубца на матке после кесарева сечения в сочетании с жидкостным содержимым может являться причиной маточного фактора бесплодия.
2. Диагноз ниши рубца на матке после кесарева сечения устанавливается на основании характерных клинических жалоб, данных ультразвуковых методов диагностики и магнитно-резонансной томографии.
3. Вторичное бесплодие у пациенток с жидкостным образованием в проекции ниши ассоциировано с хроническим эндометритом, в генезе которого ведущую роль играет инфекционный фактор.

4. Цитологическое исследование эндометрия, дополненное иммуноцитохимическим исследованием, является объективным методом лабораторной оценки хронического эндометрита, учитывая высокую корреляцию с данными гистологического и иммуногистохимического исследования.

5. Целесообразно классифицировать ниши рубца на матке после кесарева сечения по предложенной балльной шкале.

6. Эффективным методом лечения вторичного бесплодия в сочетании с критической нишей является лапароскопическая метропластика, при умеренно выраженной – гистероскопическое ремоделирование ниши.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных данных подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование ($n = 243$), использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, корректной статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации последовательно и логично вытекают из полученных результатов, представленных таблицами и рисунками.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: XXI и XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва 2020, 2021); XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2022); XXVIII Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, врачей ГБУЗ «Центр планирования семьи и

репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 9 от 17.05.2022).

Личный вклад автора

В процессе выполнения данной работы автором осуществлено планирование научного исследования: формирование методологической структуры, анализ медицинской документации, подбор тематических пациенток, сбор биологического материала, обобщение и статистическая обработка полученных данных, публикация результатов исследования. Автор принимала непосредственное участие в разработке балльной шкалы оценки выраженности ниши, определении персонифицированной тактики ведения, лично участвовала во всех этапах обследования и лечения тематических пациенток.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений лечения бесплодия, гинекологических и консультативных отделений клинических баз кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: ГБУЗ «ЦПСиР» ДЗМ (главный врач – к.м.н. Латышкевич О.А.), Клинического Госпиталя «Лапино» (главный врач – к.м.н. Спиридонова Е.И), Клинического Госпиталя «MD Group» (главный врач – Нормантович Т.О). Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, включающего 264 источника: 33 – отечественных, 231 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 27 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Дефект рубца на матке после операции кесарева сечения и влияние жидкостного образования ниши на фертильность

Кесарево сечение (КС) – наиболее распространенная акушерская операция, при выполнении которой по медицинским показаниям удается предотвратить материнскую и перинатальную смертность и заболеваемость.

В 1985 году группа экспертов Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) основываясь на ограниченных данных, доступных на то период времени, пришла к выводу, что нет никаких разумных оснований для того, чтобы в каком-либо регионе частота КС превышала 10–15%. С годами эта цитата стала повсеместно встречаться в научной литературе, интерпретируя ее как идеальную норму КС. Хотя этот эталонный диапазон был предназначен для «населения», которое определяется геополитическими границами, во многих случаях он ошибочно использовался в качестве меры для медицинских учреждений, независимо от их уровня [51].

В спецсерии Lancet отмечено, что глобальный уровень КС удвоился за последние 15 лет до 21% и ежегодно увеличивается на 4%. В то время как на юге Африки КС используется менее чем в 5%, в некоторых частях Латинской Америки - этот показатель составляет почти 60% [217, 181]. На Всемирном конгрессе гинекологов и акушеров (FIGO) было отмечено, что из 6,2 миллионов необоснованных КС, выполняемых каждый год, половина приходится на Бразилию и Китай [217].

По данным Euro-Peristat, частота КС в Европе варьирует в диапазоне от 16,1 до 56,9%, достигая максимальных значений на территории Кипра (56,9%), Румынии (46,9%) Болгарии (43,0%) и минимальных значений в Норвегии (16,5%), Финляндии (16,4%), Исландии (16,1%). Для ряда европейских стран представилось возможным сравнить показатели частоты КС для каждой группы пациенток, согласно классификации Robson (Рисунок 1.1) [259, 238].



Рисунок 1.1 – Частота КС в некоторых европейских странах, согласно классификации Robson (2021г.)

В Российской Федерации происходит ежегодный прирост частоты КС на 1%, в 2020г. этот показатель составлял 30,3%, достигая в крупных перинатальных центрах 35–50% [14, 24, 25]. Согласно отчету главного внештатного специалиста по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения г. Москвы – частота КС в столице составила 26,4% [24]. Показатели частоты КС (данные по Москве за 2020г.) для каждой группы пациенток по классификации Robson представлены на Рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 – Частота КС в Москве, согласно классификации Robson (2020г.)

Несмотря на широкое использование классификации Robson, радикально снизить частоту оперативного родоразрешения не удалось. Ситуация усугубляется тем, что общемировые причины роста числа КС до конца не ясны,

отчасти это представляется сложным многофакторным лабиринтом, где задействованы системы здравоохранения стран (в том числе, административный персонал медицинских учреждений), медицинский персонал, менталитет общества, а также веяния моды и информации в СМИ.

Во многом данная тенденция связана с расширением показаний к первому оперативному родоразрешению, повышением числа первородящих женщин позднего репродуктивного возраста, высоким уровнем ложноположительных результатов интранатального мониторинга частоты сердечных сокращений плода, боязнь повреждения тазового дна матери во время вагинальных родов и резкое снижение частоты родов через естественные родовые пути с рубцом на матке [2, 217, 15]. В ряде случаев операции предотвратимы, например, когда речь идет о плановом КС, выполненном по настойчивому желанию женщины либо из-за риска судебных разбирательств, связанных с отсутствием нормативной поддержки и страхования профессиональной деятельности медицинских работников.

Снижение частоты КС не должно быть самоцелью, важно чтобы КС проводилось тем женщинам, которые действительно в нем нуждаются.

Прямо пропорционально росту оперативного родоразрешения соотносится частота отдаленных послеоперационных осложнений, одним из которых является ниша рубца на матке (cesarean scar niche), известная также как дефект рубца (cesarean scar defect), истмоцеле (isthmocoele), маточный дивертикул (uterine diverticulum), маточно-перитонеальная фистула (uteroperitoneal fistula), несостоятельность рубца (deficient scar), неполноценный рубец на матке (incomplete uterine scar), истончение рубца на матке (thinning of uterine scar) (Рисунок 1.3).



Рисунок 1.3 (Разработан автором) - Ниша рубца на матке после КС

Единого общепринятого термина, описывающего данное патологическое состояние вне беременности, на сегодняшний день нет, данный терминологический диссонанс присутствует в науке и практике, как среди отечественных, так и среди зарубежных авторов. После публикации Najі О. и соавт. от использования понятия «несостоятельность рубца» большинство авторов отказались, поскольку термин носит только описательный характер и абсолютно неприменим к описанию функционального состояния матки с рубцом после КС вне беременности [21, 175].

AbdullGaffar В. и соавт., провели гистологический анализ резецированных тканей при гистерорезектоскопической метропластике, предложили классификацию ниш в зависимости от преобладающей выстилающей слизистой: на эндоцервикально-истмоэндоцервикальные (низкие, когда ниша выстлана слизистой эндоцервикса) и эндометриально-истмические (высоко-промежуточные, когда ниша выстлана преимущественно эндометрием) [36].

Классификация возможных этиологических факторов для формирования ниши была представлена в систематическом обзоре Bij de Vaate и соавт., где наиболее обсуждаемым фактором явилась хирургическая техника при выполнении операции КС [52]

Для изучения влияния различных факторов хирургической техники было проведено два масштабных рандомизированных исследования (CAESAR, 2010 г. и CORONIS, 2013 г.) с участием 3033 и 15 935 и пациенток соответственно [59, 34]. В работах сравнивались техники ушивания разреза на матке: однорядный с двурядным, с перитонизацией или без перитонизации, экстериоризация и интраабдоминальное ушивание матки, кетгут или полиглатин-910. При этом не было выявлено никаких статистически значимых различий в хирургической технике при анализе материнских и младенческих исходов в первые 6 недель послеоперационного периода. Важно иметь в виду, что в данных исследованиях оценивались только краткосрочные исходы, при этом долгосрочные, в том числе риск разрыва матки по рубцу во время беременности и в родах, а также вероятность формирования ниш не изучались. Напротив, международное открытое рандомизированное контролируемое исследование CORONIS 2016, проведенное с участием 13 153 женщин, сравнивало отдаленные исходы (через 3 года) после различных методик КС, но также не было выявлено никаких превосходств какой-либо методики [35]. Несмотря на наличие вышеприведенных масштабных исследований, в частных работах при изучении отдаленных исходов перманентны дискуссии апеллирующие в пользу какой-либо техники операции. Так, в исследовании Roberge S. и соавт. авторы пришли к выводу, что двурядный шов на матке, где первый ряд выполнен в непрерывной технике без захлеста и захвата эндометрия, является наиболее благоприятным для заживления раны, способствует лучшей кооптации краев раны, по сравнению с однорядным непрерывным швом по Reverden, проходящим через все слои. Авторы объясняют это тем, что использование непрерывного шва без захлеста, с биологической точки зрения, может снизить давление в рубце, что уменьшит, в свою очередь, странгуляцию тканей и будет менее негативно влиять на процессы

неоваскуляризации. Таким образом, не будет отрицательного влияния ишемии на процессы репарации [197]. К такому же выводу пришли в систематическом обзоре и метаанализе Qayum K. и соавт., отмечая, что при использовании двухрядного шва впоследствии отмечается большая толщина резидуального миометрия и более низкая частота дисменореи, чем при однорядной технике [190]. Vervoort A. и соавт. также рекомендовали использование двурядного шва и обращали внимание на необходимость совершать проколы под прямым углом с захватом эндометрия, так как тангенциальные швы и использование эндометрий-щающей техники увеличивает риск формирования ниш [236]. Напротив, Stegwee S. и соавт. отмечали, что распространенность ниши была на 4,7% выше после использования двухрядного шва, а время операции было на 3,9 минуты больше [213, 216]. Sholapurkar S. и соавт. рекомендовали использовать однорядную технику для тонких краев миометрия, особенно при повторном КС [209].

Также заслуживает внимание теория, что низкий разрез во время КС (то есть почти в области шейки матки) увеличивает риск формирования ниши в отдаленном послеоперационном периоде, так как эта ткань содержит мукозопродуцирующие железы, чей секрет отрицательно влияет на процессы репарации. Авторы аргументируют её тем, что клинически, при низком расположении разреза на матке, женщин часто беспокоят влагалищные выделения коричневого цвета, так как ниши заполнены мукозным содержимым, которое очень похоже на содержимое ретенционных кист шейки матки (наботовых кист) [236].

Независимыми факторами риска развития ниши были предшествующее КС (ОШ 3,14; 95% ДИ 1,90-5,17; $p < 0,001$), наличие гестационного диабета в анамнезе (ОШ 1,73; 95% ДИ 1,02–2,92; $p = 0,042$), большой индекс массы тела (ИМТ) матери (ОШ 1,06; 95% ДИ 1,01–1,11; $P = 0,012$), где каждая дополнительная единица ИМТ увеличивала риск истмоще на 6% [44, 244]. Резекция зоны рубца на матке под контролем ультразвука во время повторных КС снижает скорость рубцевания и увеличивает толщину резидуального миометрия

по данным УЗИ через 6-9 месяцев после операции [205]. Частота двойных рубцов снизилась с 42,9% до 7,1% (35,8%; 95% ДИ 13,2 - 54,5; $p = 0,002$).

По данным Osseer O. и соавт. частота встречаемости дефектов рубца в зависимости от количества операций КС были 61%, 81% и 100% среди женщин, перенесших одну, две и три и более операции. При этом, частота встречаемости глубокой ниши составляла 14%, 23% и 45% соответственно [179]. По данным Calzolari S и соавт. распространенность симптомных ниш колеблется в диапазоне в диапазоне от 19,4% до 88% [63], однако, точная частота неизвестна, ввиду наличия не только терминологического диссонанса, а также отсутствия четких критериев диагностики при использовании различных методов визуализации.

На сегодняшний день для **оценки состояния рубца на матке**, возможно, использовать следующие методы: 2D / 3D УЗИ, в том числе – контрастную соногистерографию (СГГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), гистеросальпингографию, гистероскопию.

В клинической практике ультразвуковые методы имеют основополагающее значение, однако, может присутствовать вариабельность субъективных измерений при проведении исследования разными операторами. Согласно международному консенсусу Delphi, специалистами по ультразвуковой диагностике был сделан важный шаг к стандартизации номенклатуры и ультразвуковых измерений в оценке ниши [118]. Большинство экспертов (83%) согласились с тем, что нишу следует определять как углубление в проекции рубца, глубиной ≥ 2 мм, при этом важно описывать форму ниши, наличие/отсутствие ветвей. Критическими значениями истончения миометрия считают $\leq 2,2$ мм по данным трансвагинального УЗИ, по данным СГГ $\leq 2,5$ мм. Клинически значимые измерения ниши включают: длину, глубину, ширину, толщину остаточного миометрия (ТОМ), толщину прилежащего миометрия (ТПМ), расстояние между вершиной ниши и пузырно-влагалищной складкой, расстояние между нижним краем ниши и наружным маточным зевом. Специалисты согласились, что измерения ниши должны проводиться в сагиттальной плоскости (длина, глубина, ТОМ) и поперечной плоскости (ширина,

наличие ответвлений), а использование контрастных веществ (геля или физиологического раствора) повышает достоверность измерений параметров ниши: за счет объемного воздействия СГГ обладает более высокой точностью, способствует лучшему объективному измерению ТОМ, оценке формы и краев дефекта. По данным Bij de Vaate A. и соавт. диагностическая точность УЗИ в детекции ниши рубца на матке составляет 24% [53], Robertge S. и соавт. - 37% [198], van der Voet L. и соавт. – 49,6% [232], Rasheedy R. и соавт. – 59,8% [193], а при проведении СГГ этот показатель возрастал до 56% - 59%- 64,5%- 70,5% соответственно в каждом исследовании. Кроме того, СГГ отличается более высокой воспроизводимостью, более однородными характеристиками при проведении исследования различными специалистами, что является наиболее важным фактором, влияющим на клиническую тактику [43, 53, 58, 193, 198, 199, 206, 232].

Авторами высказано предположение, что 3D УЗИ в сочетании СГГ более предпочтительно для оценки ТОМ и ширины ниши, по сравнению с 2D УЗИ в сочетании с СГГ [43].

Bij de Vaate A. и соавт. предложили классификацию **ниши по форме**: треугольник, полукруг, прямоугольник, круг, капля и кисты [53].

В работе Gubbini G. и соавт. была предпринята ультразвуковая оценка **площади ниши**, поскольку авторы считали, что форма ниши соответствует равнобедренному треугольнику. Авторы предлагали производить расчет по формуле: глубина ниши * длина ниши / 2. Согласно приведенным данным, ниша была классифицирована следующим образом: 1 степень (площадь < 15 мм²); 2 степень (площадь от 16 до 25 мм²), 3 степень (площадь > 25 мм²) [106].

В работах Ludwin A. и соавт. была предпринята УЗ-оценка **объема ниши** путем трехмерной контрастной СГГ и программного обеспечения для автоматического подсчета объема SonoAVC (Рисунок 1.4) [152, 153].

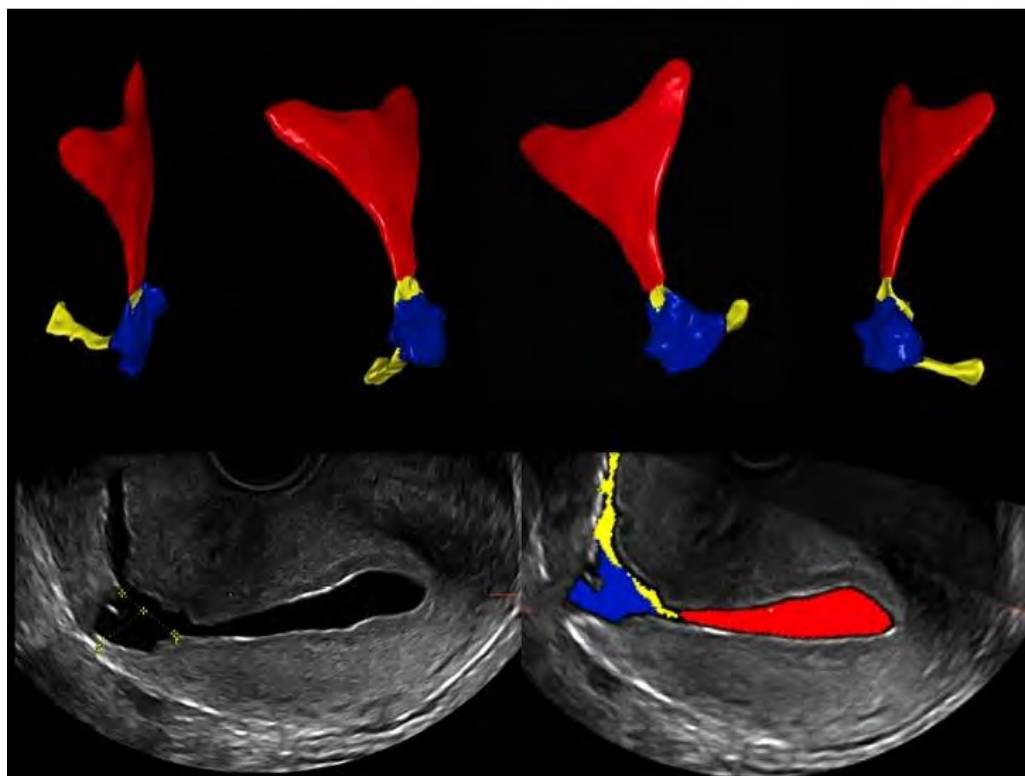


Рисунок 1.4 - 3D- соногистерография с использованием программного обеспечения SonoHysteroAVC. Оценка объема полости матки (красный), ниши (синий) и полости перешейка с цервикальным каналом (желтый) по данным Ludwin A. и соавт. [152]

MPT облегчает принятие клинических решений благодаря более высокой разрешающей способности и большему полю зрения по сравнению с УЗИ [48, 138, 199, 252]. К недостаткам метода относится высокая стоимость и отсутствие повсеместной доступности. Кроме того, из-за незнания радиологами клинического значения дефекта рубца на матке, зачастую данная патология не описывается с должным пристрастием [16].

В исследовании Zhu Q. и соавт. была предложена номограмма прогностической модели эффективности гистероскопической резекции ниши, опираясь на данные MPT [264].

По данным Satpathy G. и соавт. диагностическая точность MPT в диагностике патологии рубца на матке составила 90%, СГГ - 96,7%, однако по сравнению с УЗ-методами, где достоверность полученных данных зависит от опыта специалиста, MPT является более объективным методом, дает возможность

анализировать томограмму ретроспективно и оценивать эффект проведенного хирургического лечения [203].

Таким образом, многими исследователями высказывается позиция в качестве первой линии диагностики использовать ультразвуковые методы исследования (предпочтительно выполнение СГГ), а МРТ использовать в качестве второй линии диагностики [16].

Гистерография выполняется путем введения рентгенконтрастного вещества в полость матки и создании серии рентгеновских снимков. Возможно определение локализации рубца на матке и классификации ниши по форме. По данным Roberge и соавт. разрешающая способность в диагностике ниши составляет 58% (от 33 до 70) [198], что сопоставимо с результатами УЗИ. Однако, недостатком этого метода является невозможность измерения ТОМ в проекции ниши, рентгенологическая нагрузка. Несмотря на то, что по оценкам исследователей радиогенетические риски невелики, тем не менее, это ионизирующий диагностический метод, используемый в зоне репродуктивных органов, со всеми возможными стохастическими последствиями как по отношению к женщине, так и к будущему потомству [220]. В связи с этим гистерография является дополнительным методом диагностики и используется в ограниченных наблюдениях.

Гистероскопия является окончательным методом верификации ниши рубца, а также может являться лечебной манипуляцией [107, 260]. Для диагностики дефекта рубца возможно проведение офисной гистероскопии, что упрощает процедуру отсутствием госпитализации и анестезиологического пособия. Операция проводится после соответствующей подготовки пациентки, в I фазу цикла. Оцениваются следующие параметры ниши: глубина, наличие жидкостного образования, выраженность сосудистого рисунка, наличие карманов, кистозные изменения в области рубца, наличие полиповидных структур в области рубца, а также выполняется визуальная диагностика состояния эндометрия на предмет наличия воспалительных изменений [4, 79]. Однако, в большинстве исследований

гистероскопия была использована именно как один из этапов лечения пациенток, для диагностики – отдавалось предпочтение неинвазивным методам.

Детекция ниши может быть как случайной диагностической находкой, так и ассоциироваться с **клиническими симптомами**, такими как: постменструальные кровяные выделения из половых путей (15,2–82,0%), тазовые боли, начало которых ассоциировано с операцией КС (4,5–11,0%), диспареуния (3,4–9,6%) [15, 20, 229, 232, 244]. Слабая сократительная способность миометрия вокруг перешейка, вызванная наличием фиброзной ткани, может вызвать дефицит дренажа крови с накоплением крови во время менструального цикла на уровне рубца и последующими мажущими кровянистыми выделениями, обычно в течение первой недели цикла. Частая ассоциация ниши с положением матки *retroflexio*, спаечным процессом в полости малого таза, может объяснить болевой синдром [63]. Однако, для большинства пациенток характерна комбинация вышеуказанных жалоб. Помимо гинекологических симптомов, ниши могут влиять на фертильность [15, 16, 22, 132, 239, 260].

Гипотетически, возможно провести параллели между известным отрицательным эффектом внутриматочной жидкости у пациенток с гидросальпинксом, при котором создается градиент давления между дном и шейкой матки, отрицательно влияющий на внутриматочную перистальтику и создающий токи рефлюкса, которые могут влиять на место имплантации эмбриона [15, 42, 97, 154, 208, 218, 219].

В исследовании Murphy D. и соавт., включающем 14 541 пациентку, подчеркнуто, что механизмы, лежащие в основе ассоциации между КС и последующим бесплодием, неясны и, возможно, связаны с инфекцией, образованием спаек или нарушением васкуляризации, что, в свою очередь, может зависеть от показаний к КС [171].

В мета-анализе Gurol-Urganci I. и соавт., включающем 591 850 женщин, показано, что у пациенток, перенесших КС, частота наступления беременности была ниже на 9% [ОР 0,91; 95% ДИ (0,87, 0,95)] и на 11% [ОР 0,89, 95% ДИ (0,87, 0,92)] снизилась частота родов после операции КС в анамнезе [109].

В своих работах Kjerulff K. и соавт., включающих 52 498 и 2423 пациенток, пришли к аналогичному выводу, что после КС снижаются шансы на последующее живорождение, по сравнению с женщинами, родоразрешенными через естественные родовые пути [132, 133].

Friedenthal J. и соавт. отметили, что КС в анамнезе снижает последующую эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), подчеркивая важность регулирования частоты первичного КС на национальном уровне [102].

Wang Y. и соавт. показали, что частота наступления беременности (40,28% против 54,22%) и частота имплантации (24,01% против 34,67%) были значительно ниже ($P < 0,05$) после оперативного родоразрешения, а соотношение трудностей переноса эмбрионов (ПЭ) было значительно выше по сравнению с контрольной группой, родоразрешенных через естественные родовые пути [247].

К аналогичным данным в своем исследовании, включающем 1317 женщин после программы ВРТ, пришли и Vissers J. и соавт. В анализ был включен перенос одного эмбриона, причем качество эмбрионов не различалось между группами. Частота живорождения в группе с рубцом на матке была 15,9%, против 23,3% для контрольной группы [240]. Авторы приходят к выводу, что более низкий уровень клинической беременности на перенос указывает на нарушение имплантации эмбриона после КС.

В исследовании Wang L. и соавт., где анализировались репродуктивные исходы у 1793 женщин в программе ВРТ, 796 из которых имеют КС в анамнезе. Частота имплантации составила (32,9% против 37,1%), частота клинической беременности (42,4% против 46,8%), частота родов (30,1% против 38,1%) и частота прерывания беременности (25,9% против 17,5%) между группой пациенток с рубцом после КС и без него, соответственно [245]. В ранее опубликованном обзоре, включающем 310 пациенток, группа авторов отмечала более низкий уровень клинической беременности в группе пациенток с КС, у которых диагностирована ниша рубца на матке в сочетании с жидкостным содержимым (12,5%) по сравнению с контрольной группой (54,8%) [247].

Ряд авторов постулируют, что наличие крови в шейке матки может вызвать нарушение взаимодействия сперматозоидов со слизью, а скопление крови в проекции ниши может приводить к деградации гемоглобина в полости матки, что приводит к более высокой концентрации железа, которое, как известно, является эмбриотоксичным [15, 55, 234, 239]. Высокое содержание железа способствует развитию окислительного стресса, что приводит к макромолекулярному окислительному повреждению. Разрыв связей в молекуле ДНК может повлечь за собой глубокие изменения генетического аппарата клеток, развитие мутаций [15]. Также высокая концентрации железа, которое может снижать скорость акросомной реакции сперматозоидов (заключительной стадии реакции капацитации) [46]. Сперматозоиды в условиях влияния геморрагического содержимого полости ниши могут испытывать дефицит фермента супероксиддисмутазы, играющего ключевую роль в нейтрализации свободных радикалов, образованных в результате расщепления полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембраны сперматозоидов. Избыток супероксидов накапливается и процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) продолжается. Отмечено, что реакция Хебера-Вайса во многом зависит от наличия микроэлементов, из которых железо наиболее важный для продолжения процесса ПОЛ и накопления гидроксильных радикалов [113].

Кроме того, само наличие ниши может являться физическим барьером для ПЭ. Глубокая ниша в сочетании с сильно ретрофлексированной маткой и / или неправильной по форме нишей может препятствовать установке катетера для ПЭ [15]. В редких наблюдениях даже под контролем УЗИ невозможно попасть в полость матки. Систематический обзор и метаанализ Phillips J. и соавт. сообщили о более низких показателях клинической беременности после сложного ПЭ [187], поскольку зачастую требуется выраженная манипуляция катетером, что может отрицательно сказаться на имплантации. В ряде исследований сообщалось, что ПЭ у женщин, перенесших КС в анамнезе, по сравнению с женщинами, перенесшими роды через естественные родовые пути, занимал больше времени и с большей вероятностью имел кровь или слизь на катетере [15, 186, 247, 240].

Несмотря на рекомендацию Lawrenz В. и соавт. остается неизвестным влияние эвакуации внутриматочной жидкости непосредственно перед переносом эмбриона у пациенток с нишей на репродуктивные исходы [142].

В исследовании Najі О. и соавт., включающем 380 пациенток, авторы пришли к выводу, что ниша влияет на место имплантации эмбриона. Имплантация очень близко к нише или в ней приводила к выкидышу в 87,5% наблюдениях. Также, в группе женщин, имеющих КС в анамнезе, имплантация плодного яйца была наиболее частой в области задней стенки матки и, в среднем, на 8,7 мм ниже, чем в группе женщин без рубца на матке, у которых, имплантация плодного яйца чаще была в фундальной области [174].

Также считается, что одной из предпосылок для нарушения имплантации после операции КС может являться нескоординированная сократительная активность матки, обусловленная дефектом миометрия передней стенки. В норме вне беременности сократительная активность миометрия наблюдается на протяжении всего менструального цикла. Эти волнообразные модели активности происходят в субэндометриальном миометрии и контролируются стероидными гормонами [60]. Сократительные волны от дна к шейке матки преимущественно наблюдаются в фолликулярной фазе и исчезают после овуляции или введения ХГЧ. В лютеиновой фазе картина по существу обратная [200]. Возможно, что у пациенток с нишей нарушается нормальный волновой паттерн, что может привести к снижению частоты имплантации [15].

Кроме того, существует гипотеза, что накопление жидкости и слизи в области ниши рубца может способствовать росту микроорганизмов, снижая шансы на успешное зачатие [71, 165]. Примечательно, бактериальный рост напрямую связывают с исходами ЭКО. Так, если наблюдался рост бактерий после культивирования кончиков катетеров, используемых для ПЭ во время ЭКО, ставки на успех программы были ниже [15, 99].

По литературным данным не фигурируют какие-либо клинические исследования, посвященные оценке микробиома ниши и его влияния на эндометрий. Baranowski W. и соавт., отмечали, что у пациенток с нишей рубца на

матке вторичное бесплодие является следствием нарушения рецептивности эндометрия, вызванного аномальным рН (более кислым) в полости матки и воспалением в проекции ниши [47]. Патофизиологически, в условиях персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом, аккумулярованным в области ниши, возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию всей слизистой оболочки полости матки [15], в связи с чем кажется перспективным более детально остановиться на проблеме сравнительной оценке микробиома репродуктивного тракта и его влиянии на фертильность.

1.2. Микробиом репродуктивного тракта и фертильность

Интерес и понимание человеческого микробиома заметно выросли за последние годы. Достижения молекулярной биологии в сочетании с расширенными компьютерными технологиями произвели сдвиг существующей парадигмы XX века о стерильности матки, об этом свидетельствует экспоненциальный рост числа публикаций, описывающих состав и структуру, а иногда и функцию микробиологических сообществ, населяющих репродуктивный тракт женщины. Эта быстрая эволюция области знаний сопровождалась определенным терминологическим диссонансом, используемым для описания различных аспектов этих сообществ, методов детекции.

Первоначальные структурированные попытки для выбора корректной терминологии были высказаны в журнале «Microbiome» в 2015г, где был приведен глоссарий, согласно которому распространенный термин «микрофлора» имеет место для использования в популярной литературе для широкой публики, но не в научной и медицинской литературе [155]. Аналогичная позиция была представлена в рамках проекта «MicrobiomeSupport», опубликовав в этом же журнале статью, датированную 2020г, где более сотни экспертов различных областей знаний также предложили четкие терминологические определения и варианты стандартизации исследований микробиома. Таким образом, по мнению кворума, «микробиотой» справедливо считать совокупность живых

микроорганизмов, присутствующих в определенной среде и принадлежащих к разным царствам живого. Поскольку фаги, вирусы, плазмиды, прионы, вирионы и свободная ДНК обычно не считаются живыми микроорганизмами, они не относятся к микробиоте [50].

Термин микробиом, как он первоначально был предложен Whipps J. и соавт. [250], включает не только сообщество микроорганизмов, но и продукты их жизнедеятельности. В совокупности это весь спектр молекул, продуцируемых микроорганизмами, включая их структурные элементы (нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полисахариды), метаболиты (сигнальные молекулы, токсины, органические и неорганические молекулы) и молекулы, продуцируемые сосуществующими хозяевами и структурированные условия окружающей среды. Следовательно, все мобильные генетические элементы, такие как фаги, вирусы, «реликтовая» и внеклеточная ДНК, должны быть включены в термин микробиом, но не являются частью микробиоты.

По состоянию на июнь 2022 года на <https://clinicaltrials.gov> зарегистрировано 115 клинических исследований, которые включают поисковые запросы «бесплодие» и «микробиом», что подтверждает актуальность и научную заинтересованность коллег по всему миру. Однако, консенсуса в отношении нормального состава микробиома и его влияния на фертильность до настоящего времени еще не достигнуто [18]

Несмотря на многочисленные исследования, определяющие «здоровую микробиоту», границы между эубиозом и дисбактериозом все еще остаются серьезной проблемой на будущее [100, 151]. Высказана интересная интерпретация взаимодействий микробов с хозяевами - это так называемый «принцип Анны Карениной» [257]. В нем говорится, параллельно изречению Л. Н. Толстого, что «все счастливые семьи похожи друг на друга; каждая несчастная семья несчастлива по-своему», пациентки с дисбиозом больше различаются по составу микробного сообщества, чем здоровые люди.

В фундаментальном проекте «Human Microbiome» подробно описано физиологическое состояние микробиома влагалища, которое достаточно

динамично, характеризуется колебаниями видового состава и численности бактерий в зависимости от этнической принадлежности, возраста женщины, фазы менструального цикла, уровня эстрогенов, сексуальной активности и гигиены [230].

Широко известно, что в период овуляции на фоне эстрогенной насыщенности вагинальный микробиом характеризуется доминированием *Lactobacillus spp.* и максимальной кислотностью среды. Во время менструации снижение концентрации гликогена, связанное с падением уровня эстрогенов, приводит к повышению pH и риску дисбиотических нарушений [28, 70].

Женщины с бактериальным вагинозом и аэробным вагинитом могут иметь проблемы с зачатием, ранними потерями беременности и имеют риск преждевременных родов [56, 87, 90, 103, 151]. Более того, дисбактериоз влагалища снижает местную защиту от ИППП, а распространение патогенов по фаллопиевым трубам может повлиять на состояние маточных труб [103].

У 23 супружеских пар исследован микробиом спермы и проведено сравнение с микробиомом влагалища до и после полового акта. Показано, что сообщества бактерий в сперме были значительно разнообразнее, но с более низкими общими бактериальными концентрациями, чем во влагалище [1, 173].

Naahr T. и соавт. продемонстрировали взаимосвязь микробиома влагалища в день ПЭ с частотой имплантации [110], которая была наиболее высокой при доминировании *L. crispatus*. Наличие *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* связывают со снижением частоты наступления беременности в программах ВРТ [103]. Схожие данные были представлены и в исследовании Koedooder R. и соавт. где выявлено, что частота наступления беременности была более низкой в группе женщин с дефицитом *Lactobacillus spp.* [134]. Авторы предложили алгоритм, использующий метод секвенирования IS-pro, для прогнозирования успешности ЭКО на основе состава вагинальной микробиоты. Модель имела точность 94%, специфичность, но чувствительностью была на уровне 26%. Эти результаты показывают, что более глубокие знания о микробиоме влагалища, могут помочь при его сравнительной оценке с микробиомом эндометрия (полости матки),

учитывая, что именно исследование последнего является приоритетной задачей специалистов репродуктивной медицины для достижения максимальных результатов программ ВРТ [166].

В научной литературе до настоящего время остаются дискуссионным вопросы: является ли микробиом эндометрия транзитным из шейки матки и влагалища, либо он является уникальным? Для оценки идентичности микробиологического пейзажа важно оценивать только качественные характеристики, вне зависимости от количественных соотношений, либо количество – и есть признак уникальности каждой среды? Имеет ли право на существование сочетанная точка зрения, допускающая возможность, как транзитного механизма, так и содержания независимого микробиома?

Mitchell С. и соавт. придерживаются точки зрения, что микробиота различных биотопов организма может мигрировать между собой [161]. При этом колонизация верхних отделов половых путей микроорганизмами осуществляется исключительно восходящим путем из влагалища. Невозможно отрицать и механизм наличия перистальтических маточных контракций, которые способствуют как захвату сперматозоидов из влагалища, так и, соответственно, попаданию микроорганизмов из влагалища в полость матки [134, 251]. С другой стороны, рядом исследователей доказан гематогенный путь попадания бактерий в различные отделы генитального тракта, либо из ротовой полости, либо из кишечника [251]. Другие, более очевидные пути попадания микроорганизмов в полость матки и верхние отделы генитального тракта включают в себя любые инвазивные манипуляции, процедуры ПЭ в циклах ВРТ.

Напротив, в исследовании Moreno I. и соавт. примерно у 20% проанализированных женщин сообщество бактерий, выявленных в эндометрии, сильно отличалось от сообщества во влагалище, что позволяет предположить, что микробиота эндометрия и влагалища не идентичны [165].

Kitaya К. и соавт. в своей работе отметили, что виды бактерий в эндометриальной жидкости и во влагалище похожи между собой у одного и того

же индивида, но в эндометриальной жидкости большее разнообразие, чем во влагалище [124]

По данным российских коллег при сравнении микробиоты полости матки и цервикального канала было отмечено, что у 87,9% пациенток эти два биотопа различались качественным составом, что не исключает возможности формирования самостоятельной микробиоты в полости матки, которая содержит меньшее видовое разнообразие по сравнению с микробиотой цервикального канала [9]. Шалепо К.В и соавт. отмечают, что только в 32% наблюдениях обнаружена одинаковый состав микроорганизмов в полости матки и влагалище (соответственно, в 78% - состав отличный) [32].

Характеристика микробиома матки является особенно сложной задачей, в основном из-за низкой численности бактерий в полости матки и возможного заражения во время трансвагинального отбора проб. Даже при работе в строгих стерильных условиях и с использованием проводников при заборе биоматериала, контаминанты, по-прежнему, очевидны, а возможные источники загрязнения, описанные в литературе, включают растворы, реагенты, приборы и наборы молекулярной биологии, используемые в анализе (так называемый kitome) [49, 75, 166]

Важно подчеркнуть, что различия между эндометриальной и вагинальной флорой наблюдались независимо от метода сбора образцов эндометрия - трансцервикального или во время операции на матке, что подтверждает существование местных микробиота эндометрия и поддерживает вагинально-цервикальный канал как безопасный путь для взятия проб из полости матки для анализа микробиома [18, 166].

Относительно фазы менструального цикла, в которую следует производить забор биоматериала: ряд авторов полагает, что гормональные колебания, особенно уровень эстрогенов, влияют на изменение микробиома [111], другие – в своих исследованиях подчеркивают, что не отмечают разницы в микробном пейзаже между разными фазами цикла [41, 165]. Однако, стимуляция овуляции и

прогестероновая поддержка в циклах ВРТ могут влиять на биоразнообразие как во влагалище, так и в эндометрии [66].

Ряд исследователей предполагает, что в структуре микробиома эндометрия и влагалища в основном преобладают *Lactobacillus spp.*, другие авторы придерживаются позиции, что палочки доминируют во влагалище, но не доминируют в эндометрии, причем их концентрация снижается от нижнего маточного сегмента к верхнему [68].

Поскольку низкий уровень колонизации микроорганизмов (10^3 – 10^5 КОЕ / мл) в эндометрии не приводит к активации маркеров воспаления, рядом отечественных авторов сделано предположение, что он, вероятно, не является патологическим и не влияет на частоту наступления беременности в исследуемой когорте [9]. Напротив, другой группой авторов было высказано предположение, что даже небольшой воспалительный ответ в эндометрии может поставить под угрозу имплантацию эмбриона [164].

Установлено, что риск развития хронического эндометрита (ХЭ) и нарушения имплантации многократно увеличивается при персистенции некоторых микроорганизмов в полости матки, таких как *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* / *Ureaplasma*, *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium* и грибы (виды *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida*) [29, 73, 75, 78, 126, 147, 151, 162, 178]. Наличие *Ureaplasma* увеличивало риск развития ХЭ в 4,5 раза (ОШ = 4,483; 95% ДИ 1,003–20,029), персистенция *Atopobium vaginae* и *Staphylococcus spp.* – в 7 раз (ОШ = 6,959; 95% ДИ 0,856–56,602) и 2,5 раза (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,034–6,043) соответственно [29, 32, 69, 151, 243].

Отмечено, что микробиота полости матки также может служить источником летучих органических соединений (ЛОС), которые являются эмбриотоксичными. Некоторые ЛОС связываясь с ДНК-клеток с одной стороны, влияют на рост и развитие эмбриона, с другой стороны индуцируют фермент Р450, что влечет за собой нарушение васкуляризации и клеточный апоптоз [12].

Вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, цитомегаловирус [96, 101, 159] также могут быть возможными этиологическими агентами при ХЭ, но данная патофизиологическая связь пока остается неопределенной. Некоторые авторы считают, что первичной патофизиологической основой ХЭ будет взаимодействие между микроорганизмами и локальным иммунитетом эндометрия, и не будет ограничиваться только наличием микроорганизмов в эндометрии [96, 189]

1.3 Хронический эндометрит и нарушение имплантации эмбриона: патофизиологические аспекты

Несмотря на расширение мирового опыта использования передовых репродуктивных технологий, большинство попыток ВРТ не приводят к успешной беременности, в первую очередь из-за неудачной имплантации. Хотя наши знания о молекулярных механизмах, которые управляют этими ранними взаимодействиями эмбриона и эндометрия, значительно расширились за последние годы, тем не менее, процесс имплантации остается ключевым ограничивающим этапом ВРТ. Согласно международным данным из Европы, Америки и Австралии / Новой Зеландии, клиническая беременность на один перенос составляет 30–35% [136]. Это основано, в среднем на 2 циклах переноса эмбрионов (диапазон: 1–4). Показатели клинической беременности сопоставимы с 32%, о которых ранее сообщали Boomsma и соавт. [54].

Общемировая тенденция к увеличению числа операций КС в долгосрочной перспективе может усугубить эту проблему. Согласно данным Wang L и соавт. женщины с КС в анамнезе чаще имеют неэффективные программы ВРТ, при наличии успешных программ в анамнезе и имеют более низкую частоту имплантации (32,9% vs 37,1%), клинической беременности (42,4% vs 46,8%), живорождения (30,1% vs 38,1), по сравнению с группой пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути [245]. Более низкие коэффициенты репродуктивных исходов в данной группе пациенток неуклонно

ассоциируют с нишей рубца на матке в сочетании с жидкостным содержимым [15, 17, 18, 239].

Diao J. и соавт. отметили, что наличие рубца на матке без дефекта не снижает частоту имплантации и живорождений после ВРТ. Напротив, наличие ниши рубца на матке у женщин, особенно молодых женщин (возраст ≤ 35 лет), значительно снижает шансы на последующую беременность [86].

Высказано предположение, что накопление жидкости и слизи в области ниши рубца может способствовать культивированию микроорганизмов в проекции ниши, возникновению воспалительной реакции эндометрия, снижая шансы на успешное зачатие [18].

Попытки к оценке распространенности хронического эндометрита (ХЭ) при дефекте рубца были предприняты Глуховым Е.Ю. и соавт. [4], однако, в работе авторы развивают гипотезу, что высокая частота ХЭ (52%) свидетельствует о его возможной роли в патогенезе дефекта рубца на матке, то есть фокус работы был к причине, а не следствию.

В настоящее время не существует универсального определения ХЭ, а также общепризнанного «золотого стандарта» или универсальных критериев его диагностики [62, 96, 122, 156]. Отсутствие данного консенсуса может объяснить высокую вариабельность эпидемиологических данных о ХЭ, как в исследованиях, где использовался один и тот же диагностический метод, так и в исследованиях, в которых использовались различные диагностические подходы [17].

В рамках поперечного обсервационного исследования, где были опрошены 262 международных эксперта с помощью анонимного электронного опроса, был выявлен широкий спектр пробелов в вопросах понимания патофизиологии ХЭ, его клинических проявлениях и в понимании методологии / методов, позволяющих диагностировать ХЭ [156].

Была предложена патофизиологическая модель ХЭ, согласно которой возможная микробная инфекция полости эндометрия или дисбактериоз будут вызывать аберрантную экспрессию провоспалительных молекул, вызывая необычные иммунные ответы в эндометрии. Такие иммунные ответы

обеспечивают аномальное микроокружение для рекрутирования циркулирующих В-клеток в стромальном компартменте эндометрия и притяжения этих лимфоцитов к участкам желез. Кроме того, часть накопленных В-клеток эндометрия может дифференцироваться в стромальные плазматические клетки (ПК) эндометрия *in situ* [96, 146], что приводит к увеличению присутствия антител в слизи оболочке [127], потенциально отрицательно влияющих на процесс имплантации эмбриона [61, 123, 125, 135, 140, 169].

Buzzaccarini G. и соавт. был проведен систематический обзор данных о патофизиологии ХЭ и возможной ассоциации с бесплодием [62]. Авторы отметили, что при ХЭ иммуносупрессия, необходимая для правильной имплантации полуаллогенного переноса эмбриона, превращается в иммунореакцию, которая препятствует имплантации эмбриона. Кроме того, нарушается васкуляризация эндометрия, происходят выраженные изменения кровеносных сосудов эндометрия, обусловленные изменением процессов ангиогенеза и регенерации ткани, описано появление новых кровеносных сосудов капиллярного типа с плотным расположением, сопровождающееся существенным увеличением экспрессии проангиогенного фактора VEGF в структурах эндометрия [27, 62, 158, 249]. Заметно уменьшается резерв эндометриального кровотока, а именно - отмечается неравномерная плотность, утолщение просвета и тромбоз сосудов.

Более того, изменения сократительной способности матки как в средне-лютеиновой, так и в перiovуляторной фазах, снижение ретроградной сократимости фаллопиевых труб влияют на фертильность [81, 168, 188]. Это изменение перистальтики, вызванное наличием ХЭ, может также способствовать появлению таких симптомов, как дисменорея и тазовая боль.

Касательно лабораторной части исследования, забор эндометрия обычно выполняется с помощью устройства для аспирационной биопсии, которое вводится через шейку матки для получения небольшого кусочка ткани эндометрия. Как правило, это простая, хорошо переносимая и легко выполняемая процедура, которая проводится в амбулаторных условиях [91, 231].

Многими исследователями подчеркивается диагностическая значимость гистологического метода диагностики, о чем свидетельствует большинство публикаций, как в отечественной [4, 5, 11, 23, 26, 27, 31], так и зарубежной литературе [62, 76, 122, 129, 139, 143, 151, 160, 184, 189, 221, 258, 263]. В российской науке распространена позиция о существовании как «полного» симптомокомплекса, где отмечена развернутая картина ХЭ (воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и плазмочитов; фиброз стромы; склероз стенок спиральных артерий эндометрия), так и «неполной» картины ХЭ, характеризующейся наличием только воспалительных инфильтратов при непродолжительном характере процесса [27]

Диагностика ХЭ, по-видимому, зависит от лабораторных тестов и используемого контроля качества, разведения, времени инкубации, температуры, толщина срезов эндометрия, количества и площади исследованных срезов [120, 224], а также от фазы менструального цикла, в которой выполняется биопсия. Так, в секреторной фазе 15% взятых образцов показывают ПК только в базальном слое стромы, которые могут остаться незамеченными, если они не будут включены в биопсию. Многие другие исследования показали большую распространенность ХЭ при исследовании в пролиферативной фазе, чем в секреторной. Становится очевидным, что при планировании исследования необходимо учитывать день цикла и объем образцов биопсии эндометрия для лучшей диагностики ХЭ [128, 210].

Зачастую, используя обычное окрашивание гематоксилином и эозином, даже опытному морфологу бывает трудно отличить ПК от моноцитов и фибробластов стромы эндометрия, поэтому вопрос о достоверности диагностики достаточно субъективен [96]. Общеизвестно, что иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание на CD138 улучшает чувствительность и повышает точность идентификации ПК [5, 6, 11, 26, 33, 62, 76, 98, 105, 112, 115, 125, 131, 139, 143, 144, 160, 185, 195, 211, 221, 237, 248, 254, 263], однако, этот метод также не стандартизирован [146]. Нет и консенсуса, какое количество ПК достаточно для постановки диагноза. В метанализе с участием 1879 пациенток было отмечено,

что критерии (≥ 1 ПК на срез и ≥ 5 ПК на HPF) использовались исследовательскими группами чаще всего [115, 116], однако, в каждом из вариантов не исключен риск как гиподиагностики, так и гипердиагностики.

С 1985-1998гг. разные исследовательские группы предлагают использовать жидкостную цитологию эндометрия как альтернативу гистологическому исследованию [180]. Необходимо понимать, что при традиционном (классическом) цитологическом исследовании могут возникать сложности интерпретации результатов из-за высокого уровня загрязнения образцов: наличия слизи, большого количества элементов крови, структур из плохо просматриваемых клеток при неправильном приготовлении препарата. В связи с этим в настоящее время все более широкое признание и распространение получает метод жидкостной цитологии, основанный на технологии приготовления стандартных тонкослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Эти слайд-препараты при необходимости можно использовать для проведения морфометрии, цитохимических, иммуноцитохимических исследований [8, 45, 114]. К весовым преимуществам данного метода относят более низкую стоимость, достаточно высокую согласованность между наблюдателями, возможность одномоментного выполнения ПЦР исследования и секвенирования [39, 40, 183]. К очевидным ограничениям исследования относятся то, что цитологическое исследование не дает четкого представления о гистологической структуре эндометрия, исследуется поверхностная часть функционального слоя эндометрия, следовательно, могут быть недиагностированные патологические изменения.

Следует отметить, что представленное разнообразие моноклональных антител, используемых для иммунохимической диагностики, едино для цитологии и гистологии [3].

Ряд авторов отмечает, что дополнительное включение в диагностическую панель маркеров CD 68 (маркер макрофагов), CD 56 (маркер больших гранулярных лимфоцитов), CD20 (В-лимфоцитов) повышает диагностические возможности при изучении воспалительного компонента эндометрия [26, 27, 192]

В 2007г. было проведено исследование, включающее 917 женщин, где оценивалась согласованность данных между цитологическим и гистологическим методом в диагностике патологий эндометрия. Полная согласованность была достигнута в 519 наблюдениях (57%), при этом чувствительность цитологического метода составила 96%, специфичность - 98%, прогностическая ценность положительного результата - 86%, прогностическая ценность отрицательного результата - 99%. Авторы пришли к выводу, что цитологическое исследование эндометрия может быть эффективным методом диагностики [57].

Учитывая, что ХЭ может возникать по всему эндометрию или ограничиваться локальным участком, место и количество собранной ткани могут повлиять на обнаружение воспалительных элементов [263]. При этом становится очевидным, что гистероскопия является полезным диагностическим инструментом, который определяет локализацию ХЭ и предоставляет получить высококачественные образцы эндометрия. Cicinelli E и соавт. описали гистероскопические критерии ХЭ: микрополипоз (множественные небольшие разрастания размером <1 мм с соединительно-сосудистой осью), симптом «земляничного поля» (цветная и перегруженная поверхность эндометрия с белыми центральными точками) и отек стромы (толстый и бледный вид) в пролиферативной фазе (обычное явление в секреторной фазе) [79]. Liu H и соавт., а также Tsonis O. и соавт., отмечают, что использование стандартизированной гистероскопической системы оценки для диагностики ХЭ может уменьшить вариабельность между наблюдателями. [145, 226]

Zhang Y. и соавт. предлагают сочетанное использование гистероскопии, биопсии эндометрия и ИГХ-окрашивания для повышения качества диагностики [263]. В своем исследовании, авторы использовали традиционное окрашивание гематоксилином-эозином в качестве стандарта, при этом чувствительность и специфичность гистероскопии в диагностике ХЭ составила 83,33% и 89,91% соответственно, а при оценке чувствительности и специфичности ИГХ в диагностике ХЭ выявлены еще более высокие значения - 94,02% и 96,55% соответственно.

В исследовании Song D и соавт., напротив, отмечено, что точность гистероскопии в диагностике ХЭ составляет только 67%, тем самым подчеркнуто, что хирургическое вмешательство не может использоваться вместо морфологического исследования или в качестве предпочтительного диагностического инструмента [211]

Микробиологические культуры используются для идентификации возможных патогенов и для непосредственного назначения наиболее подходящего лечения. Методы молекулярной биологии, такие как секвенирование следующего поколения (NGS) рибосомных субъединиц 16S и / или сфокусированная полимеразная цепная реакция в реальном времени (RT-PCR) открыли путь к познанию возможной взаимосвязи между инфекционной патологией и ее участием в ХЭ [100, 165, 167].

1.4. Предгравидарная подготовка пациенток с нишей рубца на матке после кесарева сечения

В последние годы было предложено значительное количество методов лечения симптомов, связанных с нишами, однако, систематического подхода к тактике ведения группы пациенток с вторичным бесплодием не существует. Необходимо принимать во внимание, что целью лечения является не только восстановление фертильности, но и создание условий способствующих благоприятному и безопасному течению беременности.

Хирургическими методами коррекции ниши на предгравидарном этапе являются:

1. Внутриматочные

– гистероскопическая электрохирургическая резекция краев ниши с коагуляцией эндометрия в зоне дна дефекта (*далее по тексту* - гистероскопическое ремоделирование ниши) [80, 106, 107, 172, 222, 228, 233]

2. Реконструктивные:

- лапароскопическая метропластика [13, 19, 25, 222]
- лапаротомическая матропластика;

- трансвагинальная метропластика [7],
- робот-ассистированная метропластика.

Гистероскопическое ремоделирование ниши с иссечением дистального края способствует оттоку внутриматочной жидкости, в то время как коагуляция субэндометриальных желез, теоретически, может снизить выработку внутриматочной жидкости. Отмечено, что даже временное уменьшение накопления жидкостного компонента может привести к появлению имплантационного окна [239]

В отличие от гистерорезектоскопической техники, реконструктивная метропластика предполагает увеличение толщины резидуального миометрия в зоне нового рубца и, следовательно, повышает прочность стенки матки [21]. С целью улучшения визуализации краев дефекта некоторыми авторами предлагается введение катетера Фолея и наполнение его манжеты в зоне ниши [261]. Также предложены модифицированные внутриматочные манипуляторы с желобом для облегчения наложения швов [19].

В систематическом обзоре и мета-анализе Vitale и соавт., было подтверждена целесообразность оперативного лечения только при наличии симптомных ниш. В отношении асимптомных ниш - было подчеркнуто отсутствие необходимости предгравидарного хирургического вмешательства с позиции улучшения фертильности или снижения риска акушерских осложнений. Исследование продемонстрировало устранение клинической симптоматики и улучшение репродуктивных исходов в 85,00% (75,05-92,76%) после гистероскопической коррекции, в 92,77% (85,53-97,64%) после лапароскопической / роботизированной коррекции и в 82,52% (67,53-93,57%) после вагинальной коррекции [242].

В когортном исследовании 159 женщин с симптоматическими нишами, перенесшими лапароскопическую метропластику, внутриматочная жидкость первоначально наблюдалась у 40% пациенток, но через 6 месяцев после вмешательства общее число снизилось до 7,5%. Это указывает на нишу как на причинный фактор накопления жидкости. Показатели наступления беременности

также были многообещающими: 40,2% пациенток имели неудачу в предыдущем цикле ЭКО; через 2 года наблюдения в 52% - зачатие произошло естественным путем, средний срок планирования беременности составил 3 месяца после прекращения приема контрацептивных средств [240].

Помимо оперативного лечения, на послеоперационном этапе необходимо учитывать такие важные аспекты как воздействие на этиотропный возбудитель (антибактериальное, противовирусное, антимикотическое лечение), реабилитационные мероприятия, психологическую помощь. Касательно последней – в обзоре Stegwee и соавт., оценивающем качество жизни пациенток с симптоматическими нишами, чаще всего женщинами сообщалось о непредсказуемости появления мажущих кровянистых выделений во время менструального цикла, что заставляет женщин чувствовать себя неуверенными, нечистоплотными, избегать половых контактов [214, 215]. В своей работе авторы отмечали, что после проведения метропластики большинство параметров, включенных в пункты опросника качества жизни (физическая, психическая и болевая сферы), были скорректированы. Однако, при абдоминальных доступах для метропластики как время ожидания операции, так и время, необходимое для репарации рубца на матке (обычно рекомендуется минимум 6 месяцев после проведения операции), влияют на психологический настрой пары для зачатия. В данном случае, возможно, рекомендовать консультацию медицинского психолога.

Gurbuz A. и соавт. сообщили о новом подходе неинвазивного лечение симптомных ниш (Non-Invasive Isthmoceale Treatment, NIIT) перед циклами BPT – пациенткам рекомендовали депо-форму агониста гонадотропин-рилизинг гормона (3,75 мг; Lucrin Depot, Abbott, Стамбул, Турция) в течение 3 месяцев перед циклами криопереноса эмбриона (ПЭ). Предложенная терапия в течение не менее 3 месяцев снижает накопление крови в проекции ниши и явления эндометриоза рубца [108].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор М. А. Курцер). Клинические наблюдения осуществлялись в ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «ЦПСиР» ДЗМ, главный врач – к.м.н. О. А. Латышкевич), Клиническом госпитале «Лапино» (главный врач – к.м.н. Спиридонова Е.И), Клиническом госпитале «MD Group» (главный врач – Нормантович Т.О).

Проведение исследовательской работы было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России (выписка из протокола заседания №190 от 18.11.2019 и экспертного заключения от 15.11.2021г)

Проводимое исследование включало в себя два основных этапа: ретроспективный (2018г) и проспективный (2019 – 2022гг).

На ретроспективном этапе исследования был выполнен анализ медицинских карт ($n = 54$), изучение распространенности вторичного бесплодия в группе пациенток с диагностированной нишей рубца на матке после кесарева сечения (КС), анализ врачебной тактики ведения для решения репродуктивных задач и поиска позиций для повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи данной когорте пациенток.

На проспективном этапе осуществлялась маршрутизация пациенток ($n = 259$) из женских консультаций, гинекологических отделений и отделений лечения бесплодия города Москвы на специализированные приемы, проводимые в ЦПСиР ДЗМ, КГ «Лапино-1», КГ «MD Group», по вопросу планирования и вынашивания беременности, преодоления проблемы бесплодия у пациенток с диагностированной нишей рубца на матке после КС.

Все пациентки были ознакомлены с целью, задачами и методами проводимого исследования и подписали информированные согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 18-43 года
- Ниша рубца на матке после операции КС
- Интервал от КС до включения в исследование не менее 2-х лет
- Отсутствие спонтанного наступления беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 12 месяцев (при возрасте женщины до 35 лет) или в течение 6 месяцев (при возрасте женщины 35-43 года) у пациенток с жидкостным образованием в области ниши (для основной группы «А»)
- Неэффективность 3-х и более программ ВРТ/ПЭ хорошего качества - для женщин моложе 35 лет, 2-х и более программ - для женщин 35 лет и старше у пациенток с жидкостным образованием в области ниши, имеющих исходное показание к ВРТ: абсолютный трубный фактор (для основной группы «Б»)
- Отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 месяцев до включения в исследование.
- Отсутствие изменения функции яичников (нормативные значения ФСГ, АМГ; КАФ в яичниках) - для основной группы

Критерии исключения:

- Рубец на матке после корпорального, истмико-корпорального разреза матки
- Беременность на момент обследования
- Метропластика на предгравидарном этапе в анамнезе
- Гистопатический разрыв матки во время беременности в анамнезе
- Другие известные формы женского бесплодия: ановуляторное (эндокринное); иные формы маточного бесплодия; бесплодие цервикального происхождения; бесплодие неясного генеза; а также мужское бесплодие.
- Пороки развития репродуктивной системы
- Изменения кариотипа супругов

- Моногенные и хромосомные патологии эмбриона в программе ВРТ (по данным ПГТ)
- Женщины с установленными противопоказаниями к применению методов ВРТ.

Для дальнейшего исследования было отобрано 243 пациентки, соответствующие критериям включения в основную (n=138) и контрольную (n=105) группы. Каждая из групп были соответственно разделены на подгруппы А и Б, где оценивался способ планирования беременности: естественным путем (подгруппа А) или путем программы ВРТ, при наличии исходного показания: абсолютный трубный фактор (подгруппа Б). Распределение пациенток по группам и дизайн исследования представлены в Таблицах 2.1-2.2.

Таблица 2.1 - Распределение пациенток между основной и контрольной группой

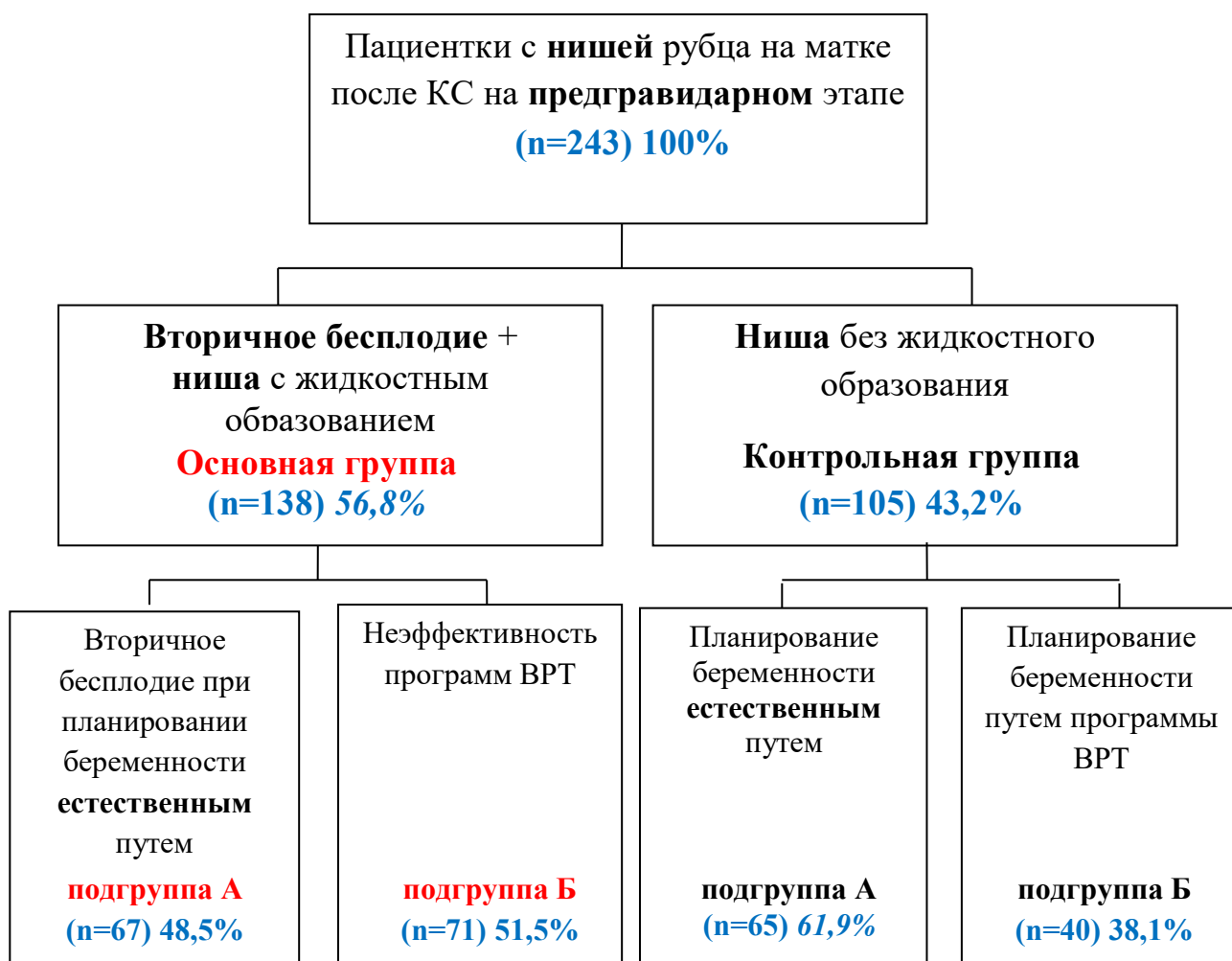
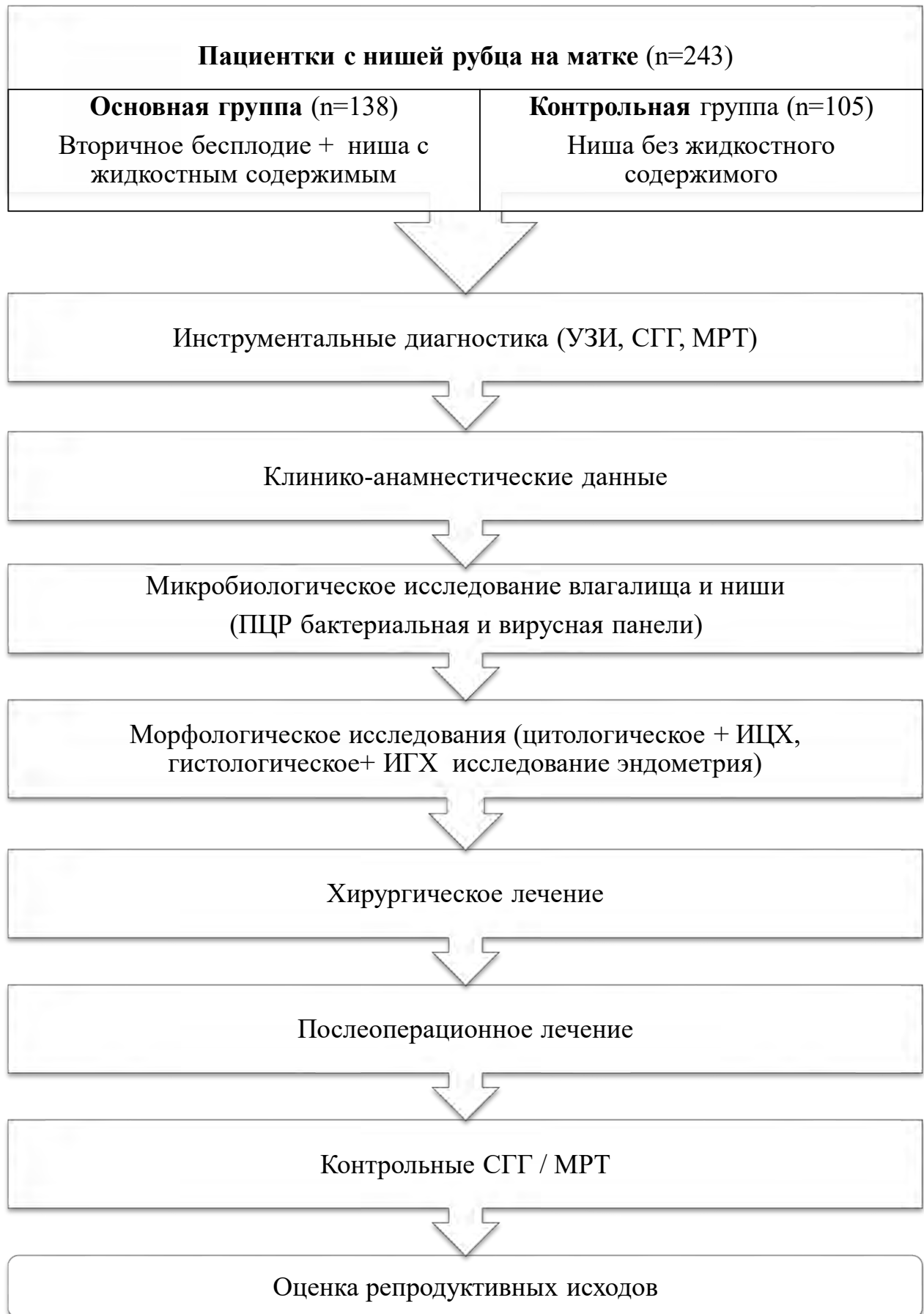


Таблица 2.2 – Дизайн диссертационного исследования



2.2. Клинико-инструментальная диагностика

2.2.1 УЗИ органов малого таза, соногистерография

Всем пациенткам было выполнено 2D УЗИ с помощью аппарата Voluson E6 (General Electric, USA), для исключения патологии матки и оценки количества антральных фолликулов в яичниках. Затем была выполнена контрастная соногистерография (СГГ) на 7-9 день м.ц. После визуализации рубца изображение увеличивалось, чтобы область рубца занимала не менее 75% картинки для обеспечения последовательных и точных измерений, затем трансцервикально производилась инстиляция 20,0-40,0 мл стерильного 0,9% раствора NaCl через Cook-катетер. В сагиттальной плоскости изучались локализация рубца относительно внутреннего зева, наличие локальных истончений миометрия по внутреннему контуру в виде ниши, размеры ниши (длина, глубина), перпендикулярно серозной оболочке измерялась толщина остаточного миометрия (ТОМ) в проекции рубца (эндометрий и периметрий не учитывались), толщина миометрия, прилежащего к рубцу (ТПМ), в аксиальной плоскости – измерялась ширина ниши, учитывалось наличие ответвлений; также оценивалось наличие гипер - и анэхогенных включений. Форма ниши (треугольная, полукруглая, прямоугольная, круглая, каплевидная, с наличием кистозных включений) была определена в соответствии с классификацией Bij de Vaate и соавт. [53]. При наличии многочисленных ответвлений – форма ниши была расценена как неправильная. Оценка объема ниши осуществлялась автоматическим способом, путем перемножения размеров ниши: длины, ширины и глубины (в см) на коэффициент 0,523 [152]

На Рисунке 2.1 представлены правила измерения ниши в сагиттальной и поперечной плоскости. На Рисунках 2.2-2.3 отражено измерения основных параметров ниши в сагиттальной плоскости при проведении контрастной СГГ.

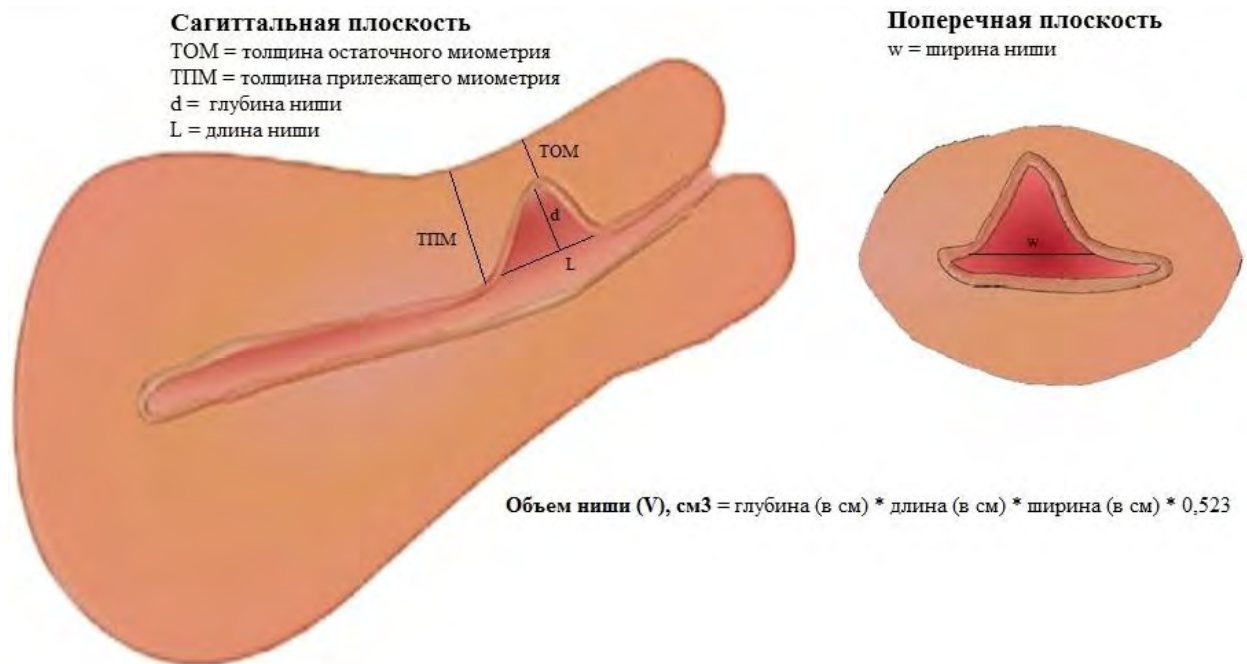


Рисунок 2.1 – Измерение параметров ниши (авторская модификация изображения Jordans I.P и соавт. [118])



Рисунок 2.2 – Измерение параметров ниши по данным СГГ в сагиттальной плоскости. Обозначения: D1 – глубина ниши, D2 – длина ниши. D3 - ширина ниши (была ранее измерена в аксилярной плоскости, на текущем изображении не представлена). Об = объем ниши (в см³)



Рисунок 2.3 – Измерение толщины остаточного миометрия ниши по данным СГГ в сагиттальной плоскости

2.2.2 МРТ органов малого таза

МРТ органов малого таза выполняли на томографе Siemens Magnetom Aera 1.5 Тесла (Germany) на базе клинических госпиталей ГК «Мать и дитя». Перед процедурой всем пациенткам были выданы стандартные рекомендации для подготовки к исследованию, которое выполняли на 7-9 день м.ц. Установку блока срезов осуществляли по костным ориентирам головок бедренных костей и крыльям подвздошных костей. Уровень сканирования располагался от тела позвонка L4 до уровня шейки мочевого пузыря. По изображениям в сагиттальной плоскости позиционировали последующие T2-ВИ в других плоскостях, соответственно анатомическому положению тела матки. Изображения в корональной плоскости ориентировались вдоль тела матки, в аксиальной плоскости - перпендикулярно телу матки (толщина среза 2-3мм). Позиционирование перпендикулярно телу матки обеспечивало детальный анализ

области рубца, ТОМ, ТПМ, оценивали локализацию ниши относительно внутреннего зева, а также глубину, ширину, длину, объем и форму дефекта. На Т1-ВИ оценивали наличие жидкостного содержимого в проекции ниши. На Рисунке 2.4 отражены измерения основных параметров ниши в сагиттальной плоскости при проведении МРТ.

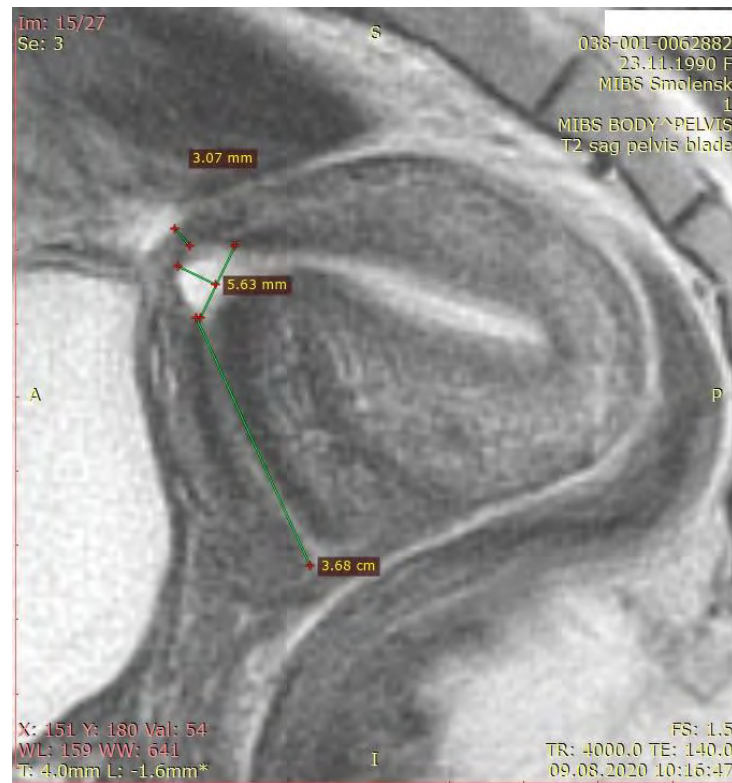


Рисунок 2.4 – Измерение параметров ниши по данным МРТ в сагиттальной плоскости

По каждой пациентке производилось сравнение данных СГГ и МРТ исследования касательно длины, глубины, ширины ниши, ТОМ в проекции рубца, объема ниши, наличию/отсутствию жидкостного содержимого.

2.2.3 Клинико-anamнестическое обследование

Сбор анамнеза осуществлялся по стандартному протоколу, с акцентом на ведущие жалобы (длительность бесплодия/количество неэффективных попыток ПЭ хорошего качества (для основной группы), менструальную функцию (возраст менархе, регулярность, продолжительность и болезненность менструаций), наличие хронической тазовой боли, диспареунии; гинекологические заболевания (в том числе данные о перенесенных ИППП, ВЗОМТ), количество операций

кесарева сечения в анамнезе, результаты предшествующего лечения (в том числе хирургического), наличие соматических заболеваний, прием лекарственных препаратов, хронические интоксикации. Выполнялся общий и гинекологический осмотр, оценка овуляторной функции и овариального резерва (уровень АМГ, ФСГ на 2-5 день цикла). Для супругов пациенток основной группы была рекомендована консультация врача-androлога.

2.3 Лабораторное исследование

Микробиологическое исследование влагалища и ниши было выполнено методом ПЦР в реальном времени 56 пациенткам основной и 25 пациенткам контрольной группы.

Морфологическое исследование включало в себя цитологическую и иммуноцитохимическую (ИЦХ) оценку жидкостного образования ниши и эндометрия, а также гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия.

Цитологическое и ИЦХ-исследование было проведено 56 пациенткам основной и 25 пациенткам контрольной группы; **гистологическое и ИГХ-исследование** выполнялось среди этой же выборки пациенток, однако, количество исследований было меньшим: 30 пациенток основной и 8 пациенток контрольной группы.

Забор материала для микробиологического и морфологического анализа осуществляли на 7-9 день м.ц, перед проведением исследования с пациентками были обсуждены стандартные рекомендации по подготовке к исследованию.

Отделяемое влагалища получали из области заднего свода уrogenитальным зондом типа F (цитощетка), материал помещали в пробирку №1 с транспортной средой BD ShurePath.

Затем, после соответствующей санации влагалища, под визуальным контролем в цервикальный канал вводили прозрачный проводник из поливинилхлоридного материала диаметром 3 мм; через проводник выполнялась аспирация жидкостного содержимого ниши и эндометрия с помощью кюретки

Pipelle de Cornier (France), под контролем абдоминального датчика УЗИ. Образец помещали в пробирку №2 транспортной средой BD ShurePath, фиксация материала консервирующей жидкостью осуществлялась не менее 18 часов [176], после чего образец передавали в цитологическую лабораторию КГ «Лапино-1».

Материал для проведения гистологического и ИГХ-исследования у пациенток контрольной группы (n=8) также был получен путем аспирационной пайпель-биопсии эндометрия с помощью кюретки Pipelle de Cornier (France). Образец дополнительно фиксировали в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине, осуществляли соответствующую маркировку и безотлагательно передавали в патогистологическую лабораторию КГ «Лапино-1».

Материал для гистологического и ИГХ-исследования у пациенток основной группы (n=30) был получен впоследствии интраоперационно, перед выполнением оперативного лечения, путем выполнения диагностического выскабливания эндометрия.

2.3.1 Микробиологическое исследование

Для исследования микробиома влагалища и ниши применяли набор реагентов для идентификации **бактерий**: *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* (parvum +urealyticum), *Mycoplasma hominis*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida* spp. и **вирусов**: Human herpesvirus I, II, Human herpesvirus IV, Human herpesvirus VI, Human papillomavirus (high oncogenic risk). Исследование проводили в амплификаторе с определением результатов в режиме реального времени детектирующим амплификатором CFX Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

2.3.2 Морфологическое исследование

2.3.2.1 Цитологическое, иммуноцитохимическое исследование

Для выполнения стандартного цитологического исследования эндометрия проводили последовательное центрифугирование и суспендирование для достижения муколиза и гемолиза и создания обогащенного образца клеток. Система BD PrepStain Slide Processor (USA) использовалась для автоматизированной обработки и равномерного окрашивания образцов по Папаниколау.

Для выполнения ИЦХ исследования автоматизированное окрашивание выполнялось системой Dako AutostainerLink 48 (Dako Denmark A/S, Denmark) с использованием моноклональных (мышинных) антител к человеческим CD138, клон M15, Ready-to-Use; CD 68, клон PG-M1, Ready-to-Use; CD 56, клон 123C3, Ready-to-Use; CD 20cy, клон L26, Ready-to-Use; Vascular endothelial growth factor (VEGF), Clone VG1 (Dako Denmark A/S, Denmark).

Для оценки стандартного цитологического и ИЦХ исследования жидкостного образования ниши и эндометрия использовали многоголовочный микроскоп Leica DM3000 (Germany). В микропрепаратах оценивали: соответствие фазе менструального цикла, состояние железистых и эндометриальных клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение. При оценке состояния стромы учитывали наличие соединительно-тканного компонента, воспалительную инфильтрацию.

Экспрессию CD 138, CD68, CD56, CD20, оценивали путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400 (при подсчете не менее 10 полей зрения). Экспрессию VEGF определяли в эпителии, строме эндометрия и в эндотелии сосудов. Активность проявлялась в виде окрашивания мембраны и цитоплазмы эпителиальных и эндотелиальных клеток. Результаты оценивали полуколичественно, по общепринятой методике.

2.3.2.2 Гистологическое, иммуногистохимическое исследование

Для гистологического исследования образцы эндометрия, фиксированные в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине, заливали в парафин. Суммарное время фиксации и заливки материала не превышало 24 часов. Затем с каждого блока готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выполнения ИГХ исследования последовательно депарафировали срезы в ксилоле и дегидратировали в серии спиртов нисходящей концентрации. Проводили демаскировку антигена. После этого парафиновые срезы промывали (3 × 3 мин) в фосфатно-солевом буфере pH=7,6 (PBS), а затем блокировали 3% перекисью на метаноле при комнатной температуре для удаления эндогенной пероксидазы. Далее – промывка в двух сменах дистиллированной воды по 5 минут. Инкубация с первичными антителами. Плазматические клетки визуализировали с помощью антител моноклональных мышинных к человеческому CD138, клон M115, Ready-to-Use (Dako Denmark A/S, Denmark), с применением автоматизированной системы детекции Leica Bond III (Germany). Срезы докрашивали гематоксилином и заключали под покрывное стекло.

Для оценки гистологического и ИГХ исследования эндометрия использовали многоголовочный микроскоп Leica DM 3000 (Germany). В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, их соответствие фазе менструального цикла. При оценке состояния стромы учитывали наличие и характер фиброза, воспалительной инфильтрации, количество и калибр спиральных артерий, толщину их стенок. Экспрессию CD 138 оценивали путем подсчёта позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400 (при подсчете не менее 10 полей зрения).

Диагноз неполная форма ХЭ был установлен при наличии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазмоцитов, макрофагов, лимфоцитов. [17, 27, 65, 82].

Диагноз полная (развернутая) форма ХЭ был установлен при наличии выраженных стромальных изменений (фиброза строма, склероза сосудов), как при наличии воспалительных инфильтратов, как и в отсутствии таковых [17, 27]

Учитывая, что присутствие любой формы ХЭ требует внимания и соответствующей терапии со стороны врача-клинициста, при анализе частоты ХЭ наблюдения неполной и полной формы ХЭ суммировались.

2.4 Эндоскопические методы диагностики и лечения

Диагностическая гистероскопия

Диагностическая гистероскопия проводилась с применением аппаратуры «Karl Storz» (Germany) по общепринятой методике. В ходе гистероскопии оценка рубца проводилась по следующим критериям: глубина ниши, наличие жидкостного содержимого, выраженность сосудистого рисунка, наличие карманов, кистозных изменений и полиповидных структур в области рубца.

Пациенткам основной группы (n=30), как упоминалось ранее, проводилось диагностическое выскабливание эндометрия, полученные ткани фиксировали в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине, осуществляли соответствующую маркировку и безотлагательно передавали в патогистологическую лабораторию КГ «Лапино».

Гистероскопическое ремоделирование ниши

Для проведения операции использовали гистерорезектоскоп «Karl Storz» (Germany) с наружным диаметром 8 мм и оптикой 0 или 12 градусов. Хирургическая тактика при заключается в ремоделировании краев ниши (чаще - резекции дистального края ниши), по показаниям - коагуляции (аблации) шаровым электродом патологических сосудов и эндометриоидных гетеротопий в области дна ниши.

На Рисунке 2.5а представлен эндометрий области ниши; на Рисунке 2.5б – рубцовая ткань области ниши [206]

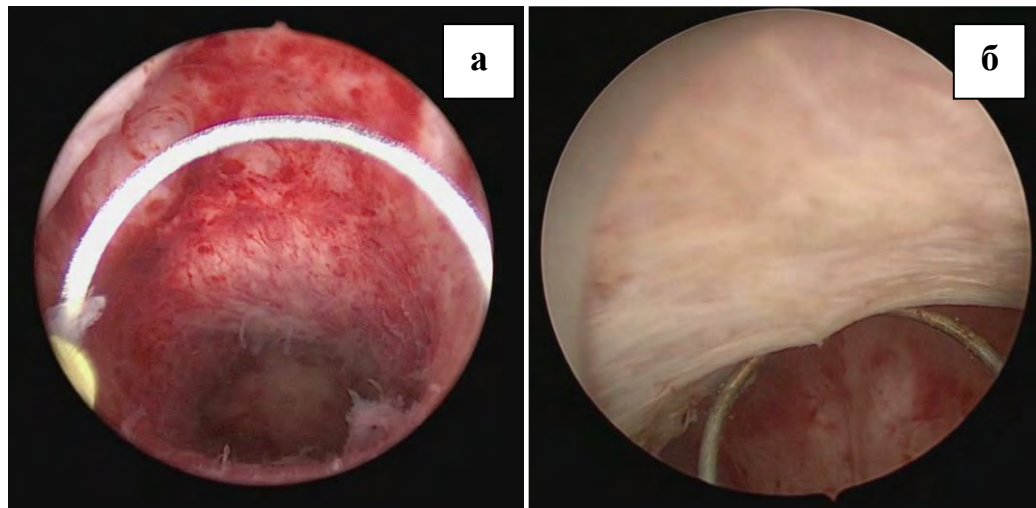


Рисунок 2.5 – Гистероскопия. Эндометрий области ниши (а), Рубцовая ткань области ниши (б) по данным Setubal и соавт. [206]

Лапароскопическая метропластика

Лапароскопию выполняли в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой стандартной методике в положении Тренделенбурга. В работе использовали оборудование и инструменты фирмы «Karl Storz» (Germany). Хирургическая тактика при лапароскопической метропластике заключается в иссечении рубца (Рисунок 2.6), ушивании стенки матки двумя рядами отдельных швов.

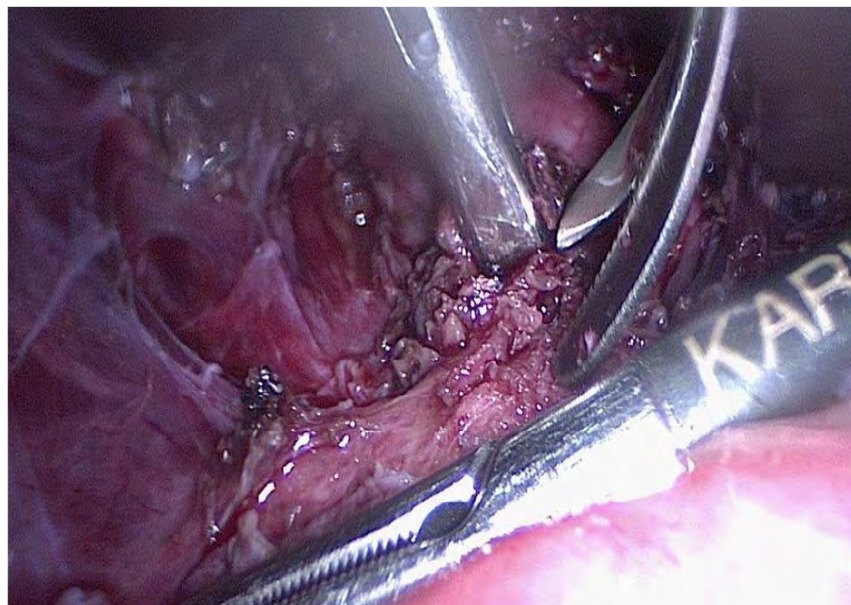


Рисунок 2.6 – Лапароскопическая метропластика. Иссечение рубца с использованием ножниц по данным Setubal и соавт. [206]

В послеоперационном периоде проводился курс терапии, с учетом результатов микробиологического исследования.

После гистероскопической метропластики была рекомендована контрацепция 2 месяца, после лапароскопической метропластики – в течение 6 месяцев, после чего выполняли контрольные УЗИ/СГГ и/или МРТ.

По назначению врача физиогинеколога рекомендовали курс физиотерапевтического лечения (ФТЛ).

2.5 Объем проведенных исследований

Таблица 2.3 - Методы и объем проведенных исследований

Методы обследования и лечения	Количество, N
УЗИ органов малого таза + Соногистерография (до/после метропластики)	340
МРТ органов малого таза (до/после метропластики)	300
Гормональное исследование (ФСГ, АМГ)	138
ПЦР-исследование отделяемого влагалища (бактериальная + вирусная панель)	162
Аспирационная пайпель биопсия ниши (под ультразвуковой навигацией)	89
ПЦР-исследование ниши (бактериальная + вирусная панель)	162
Цитологическое исследование ниши + ИЦХ	81
Диагностическое выскабливание эндометрия	30
Гистологическое исследование эндометрия + ИГХ	38
Гистероскопическое ремоделирование ниши	40
Лапароскопия, метропластика	57
Итого	1437

2.6 Статистические методы обработки данных

Для статистической обработки использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M(SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$, где Me — медиана, а $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ — нижний и верхний квартили. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t -критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U -критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе исследования, применяли парный критерий Стьюдента для 2-х зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод — T -критерий Вилкоксона. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (χ^2), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат Пирсона (использовался Z -критерий (аналог t -критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% - с поправкой для конечных точек. В работе рассчитывалось отношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал. Для оценки изменения дихотомических показателей в

ходе исследования использовали критерий Мак-Нимара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Для анализа альфа-разнообразия рассчитывались индексы Шеннона (характеризует разнообразие и выравненность в структуре сообществ) и Симпсона (характеризует степень выраженности доминирования определенных видов в структуре сообществ).

Для анализа бета-разнообразия рассчитывались индексы Жаккара (качественный индекс сходства видового состава) и Серенсена-Чекановского (количественный индекс сходства видового состава).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 243 пациентки, из них 138 пациенток (56,79%) было включено в основную группу и 105 пациенток (43,21%) в контрольную группу. Каждая группа были соответственно разделены на две подгруппы «А» и «Б», где оценивался способ планирования беременности: естественным путем (подгруппа А) или путем программы ВРТ (подгруппа Б). Так, в основную группу (подгруппу А) было включено 67 женщин (48,55%), в основную группу (подгруппу Б) – 71 женщина (51,45%), в контрольную группу (подгруппу А) – 65 женщин (61,9%), в контрольную группу (подгруппу Б) – 40 женщин (38,1%). Для анализа ключевых клинико-инструментальных и лабораторных данных подгруппы А и Б были объединены.

3.1 Клиника и диагностика ниши рубца на матке после кесарева сечения

Согласно дизайну исследования, мы сочли возможным начать анализ с полученных инструментальных данных о характере выраженности дефекта рубца и наличии/отсутствии жидкостного образования в области ниши по данным УЗИ/СГГ и МРТ. Основные положения представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Характеристика ниши по данным УЗИ/СГГ и МРТ

Группы Параметры ниши	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 105	p
Наличие жидкостного содержимого в проекции ниши	138 (100%)	-	-
ТОМ по данным УЗИ/СГГ, мм	2,17 (1,0; 2,8)	4,43 (3,1; 5,2)	< 0,001
ТОМ по данным МРТ, мм	2,0 (0,8; 2,6)	4,21 (2,9; 5,2)	< 0,001
Объем ниши, см ³	0,93 (0,61; 1,4)	0,08 (0,02; 0,4)	< 0,001

Продолжение Таблицы 3.1

Параметры ниши	Группы	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 105	p
Форма ниши		треугольная, прямоугольная, округлая или неправильной формы	-	-

Толщина резидуального миометрия (ТОМ) определялась статистически значимо меньшей, как по данным СГГ, так и по данным МРТ, в основной группе ($p < 0,001$), наличие жидкостного содержимого и больший объем ниши также был выявлен у данной группы пациенток ($p < 0,001$). Были определены превалирующие формы ниши у пациенток основной группы.

Наблюдалась высокая степень согласованности данных ТОМ в протоколах СГГ и МРТ: коэффициент конкордации Кендалла $\tau = 0,9380$, $Z = 20,17$, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,919; 0,952); данные оценки согласованности результатов парных измерений ТОМ с помощью МРТ и СГГ также представлены на диаграмме Блэнда-Алтмана (Рисунок 3.1): средняя абсолютная погрешность (bias) – 0,028 (95% ДИ – 0,0067; – 0,0501); верхняя граница bias +0,340 (95% ДИ 0,302; 0,378); нижняя граница bias – 0,283 (95% ДИ – 0,321; – 0,246). Средняя разность между измерениями (Bias) равна 0,028, что говорит об отсутствии систематического расхождения, стандартное отклонение разностей составило 0,15, что невелико по сравнению с самими значениями. Также отсутствует зависимость разности измерений от величины ТОМ.

Ранговый коэффициент корреляции Спирмена между измерениями, выполненными обоими способами, составил $R = 0,995$ (95% ДИ 0,993; 0,996), $p < 0,001$. Коэффициент корреляции Пирсона также составил $r = 0,995$ (95% ДИ 0,993; 0,996), $p < 0,001$ (Рисунок 3.2). Высокое значение коэффициента корреляции говорит о тесной связи между измерениями. Таким образом, измерения, полученные способами СГГ и МРТ, хорошо согласуются друг с другом.

Чувствительность метода СГГ по сравнению с МРТ составила 83,25% (95% ДИ 77,60%; 87,71%).

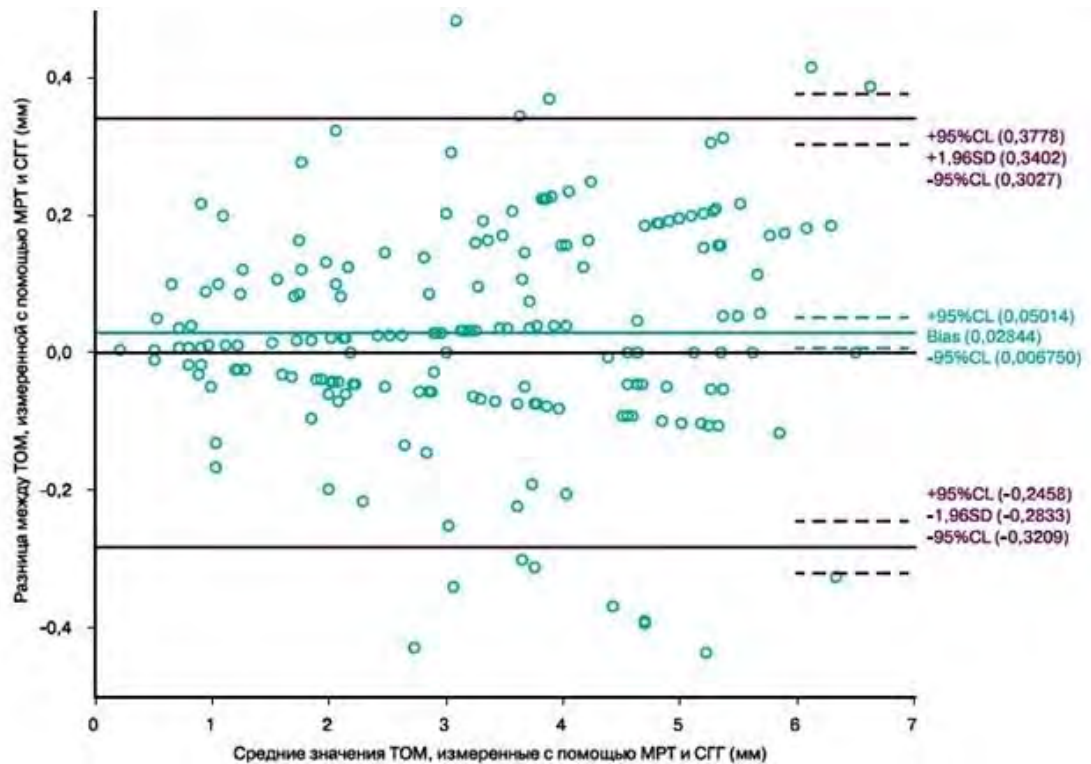


Рисунок 3.1 – Сравнение измерений ТОМ по данным СГГ и МРТ (диаграмма Блэнда-Алтмана)

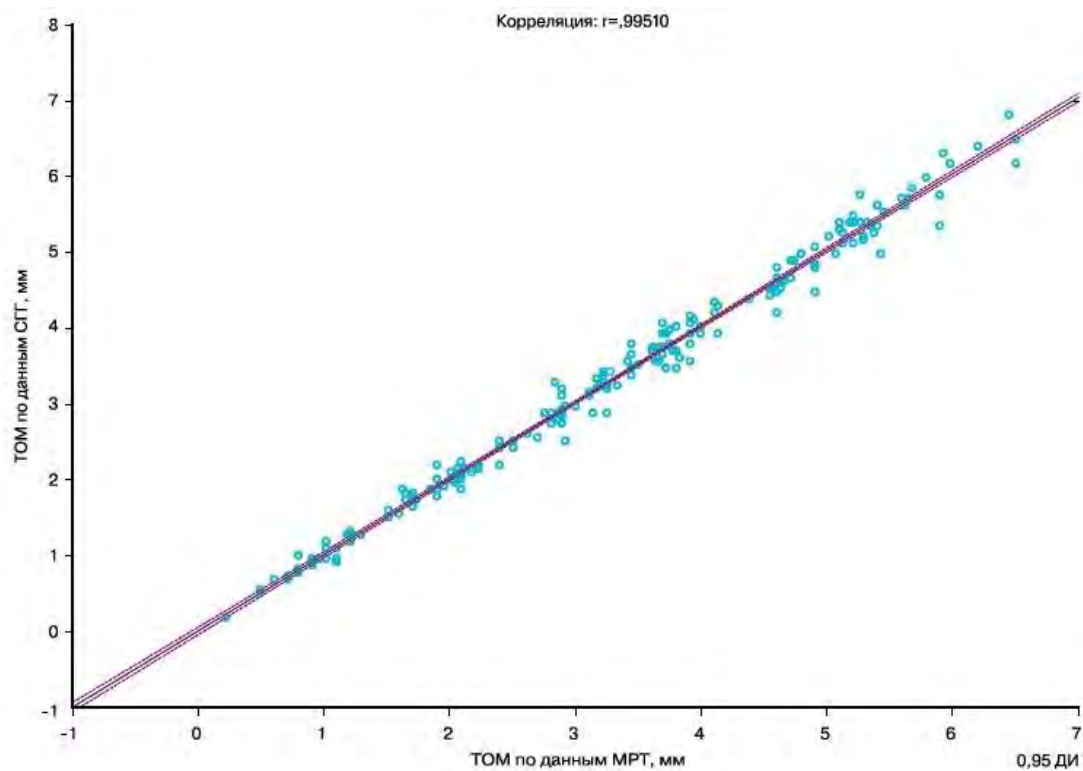


Рисунок 3.2 – Корреляционный анализ Пирсона

На Рисунках 3.3-3.4 представлено клиническое наблюдение, синхронно выполненное методом СГГ и МРТ.



Рисунок 3.3 – Ниша рубца на матке после КС по данным СГГ

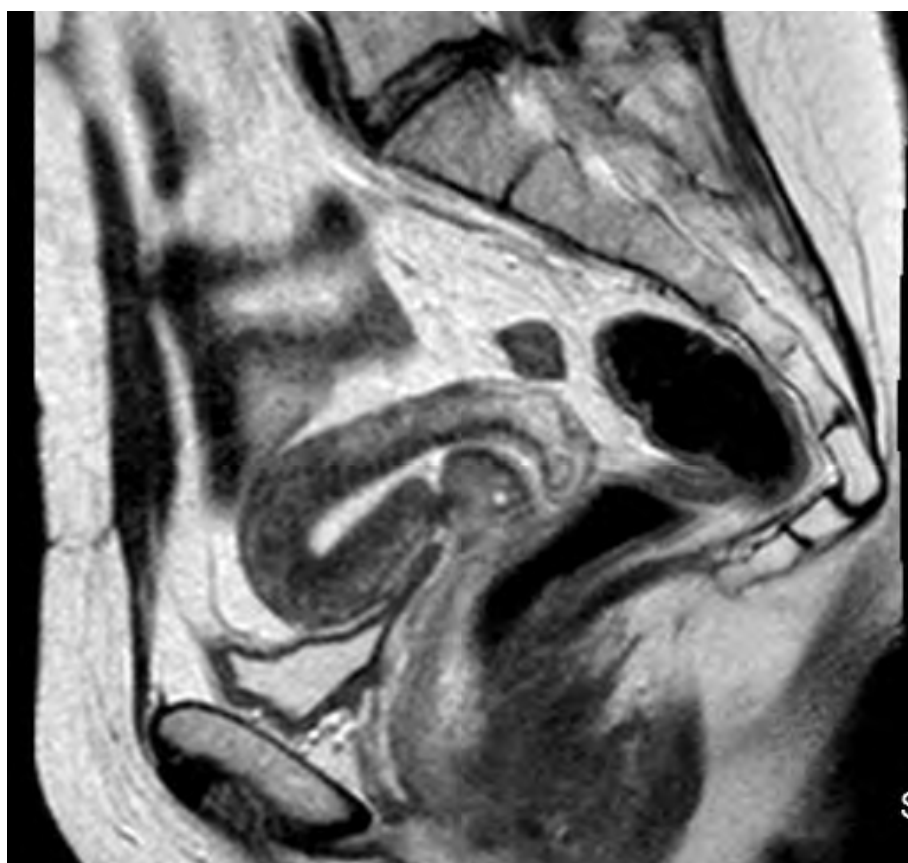


Рисунок 3.4 – Ниша рубца на матке после КС по данным МРТ

Клинико-анамнестические данные пациенток основной и контрольной группы представлены в Таблицах 3.2-3.3.

Таблица 3.2 – Распространенность клинических жалоб

Жалобы	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 105	p
Длительность бесплодия, лет (А) / количество неэффективных переносов эмбриона (Б)	3 (1 - 5) для подгруппы А / 4 (2 - 6) для подгруппы Б	-	-
Постменструальные кровяные выделения	133 (96,4%)	3 (2,9 %)	<0,001
Хроническая тазовая боль, начало которой ассоциировано с операцией КС	6 (4,35%)	-	-
Диспареуния	4 (2,9%)	-	-

Учитывая, что основную группу составляют пациентки с бесплодием, а контрольную группу – при отсутствии таковых жалоб, сравнение данных о длительности бесплодия/количестве неэффективных программ ВРТ между группами было невозможно.

Отмечено статистически значимое увеличение распространенности жалоб на постменструальные кровяные выделения ($p < 0,001$). Значимого различия между основной и контрольной группами пациенток среди жалоб на хроническую тазовую боль и диспареунию не было выявлено.

Таблица 3.3 – Клинико-анамнестические данные

Данные	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 105	p
Возраст	35,34 ± 3,62	36,01 ± 3,96	0,267

Продолжение Таблицы 3.3

Группы Данные	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 105	p
ИМТ	23,1 (20,5 - 26,8)	22,4 (18,8 - 24,6)	0,436
Количество операций КС в анамнезе:			
1	81 (58,7 %)	81 (77,1 %)	0,019
2	44 (31,9 %)	20 (19 %)	0,020
3	13 (9,4 %)	3 (2,9 %)	0,028
4	0 (0 %)	0 (0 %)	-
5	0 (0 %)	1 (1 %)	-
ФСГ	7,6 (4,7 – 9,5)	-	-
АМГ	1,8 (1,2 – 3,1)	-	-

Статистически значимого различия по возрасту, ИМТ между пациентками основной и контрольной группами - не было выявлено ($p > 0,05$).

Прослеживается тенденция, что у пациенток основной группы частота оперативного родоразрешения в анамнезе была выше: достоверно чаще встречается две (31,9% vs 19%, $p = 0,02$) и три (9,4% vs 2,9%, $p = 0,028$) операции КС в анамнезе. Напротив, пациентки контрольной группы чаще имеют одну операция КС в анамнезе (58,7% vs 77,1% $p = 0,019$).

Уровни ФСГ и АМГ среди пациенток с бесплодием и нишей рубца на матке в сочетании с жидкостным содержимым были в пределах нормативных значений.

Сравнительная характеристика микробиома влагалища и ниши

Исследование было проведено 56 пациенткам (40,58%) основной группы и 25 пациенткам (23,81%) контрольной группы.

Результаты микробиологического исследования были положительны в 82,72%, в 17,28% - изучаемые микроорганизмы не были идентифицированы.

Количественное соотношение выявленных вирусов в структуре как вагинального, так и микробиома ниши, оказалось статистически незначимым, $p > 0,05$.

В образцах отделяемого влагалища наиболее часто (более 50 % наблюдений) как в основной группе, так и в контрольной группе обнаруживались *Lactobacillus* spp., однако, их уровень был статистически значимо выше в контрольной группе (60,71% и 96% соответственно), $p < 0,0001$.

В образцах из ниши наиболее часто определялись условно-патогенные микроорганизмы, такие как: *Enterobacteriaceae* (51,79%) $p < 0,0001$, *Streptococcus* spp. (42,86%) $p < 0,0001$, *Staphylococcus* spp. (46,43%) $p < 0,0001$, *Gardnerella* spp. (23,21%) $p = 0,0065$ - у пациенток основной группы и *Lactobacillus* spp. (72,0%) $p = 0,008$ - у пациенток контрольной группы.

Результаты анализа количественного содержания микроорганизмов представлены на Рисунках 3.5-3.8.

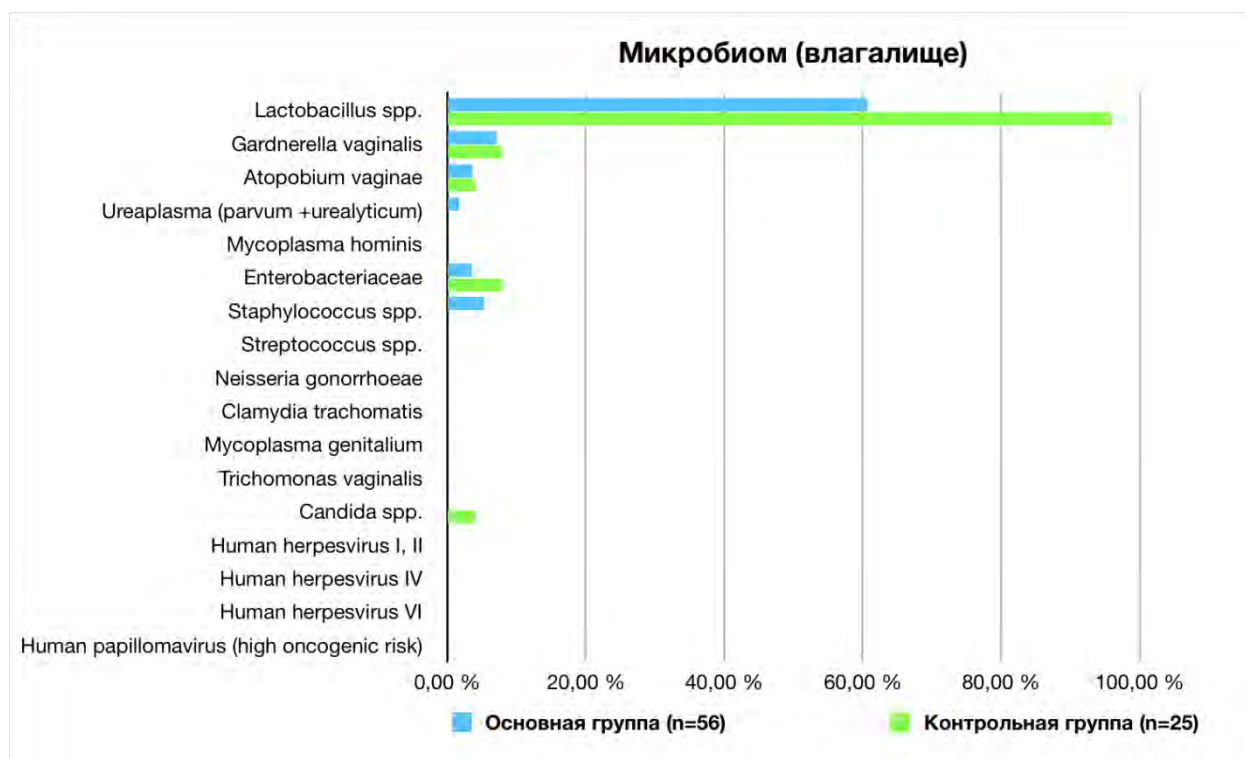


Рисунок 3.5 – Профиль микроорганизмов, выявленных в образцах из влагалища среди пациенток основной и контрольной группы

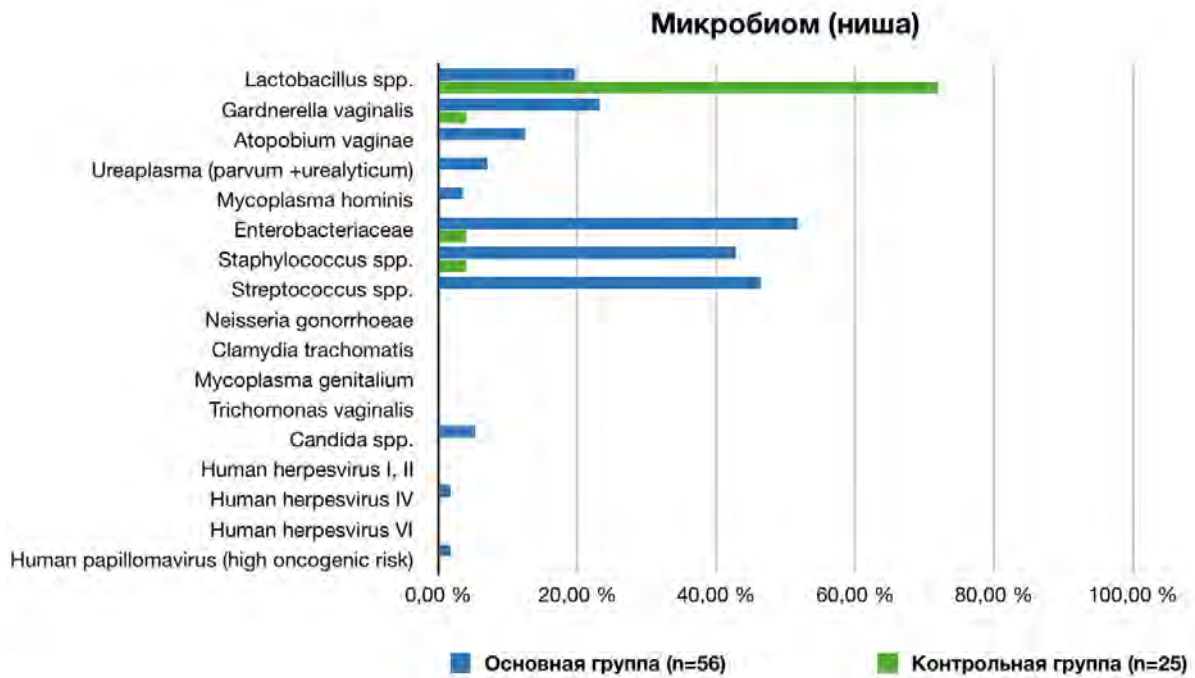


Рисунок 3.6 – Профиль микроорганизмов, выявленных в образцах из ниши среди пациенток основной и контрольной группы

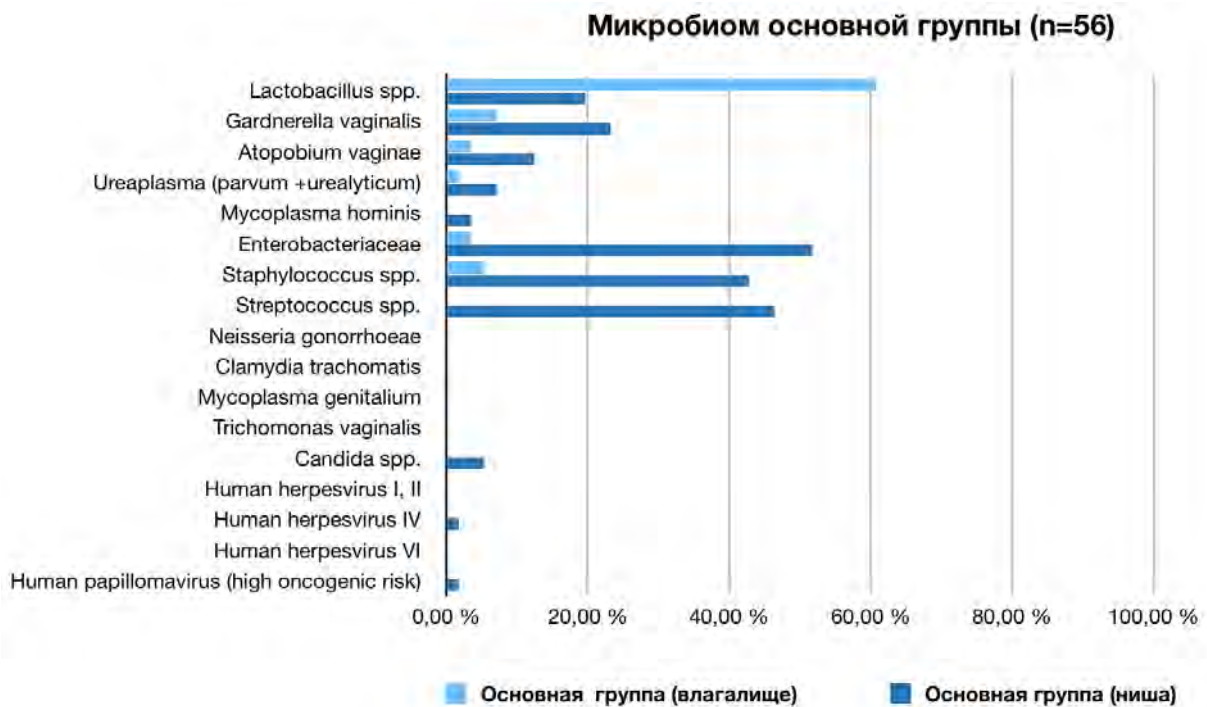


Рисунок 3.7 – Сравнение профилей микроорганизмов, выявленных в образцах из влагалища и ниши среди пациенток основной группы

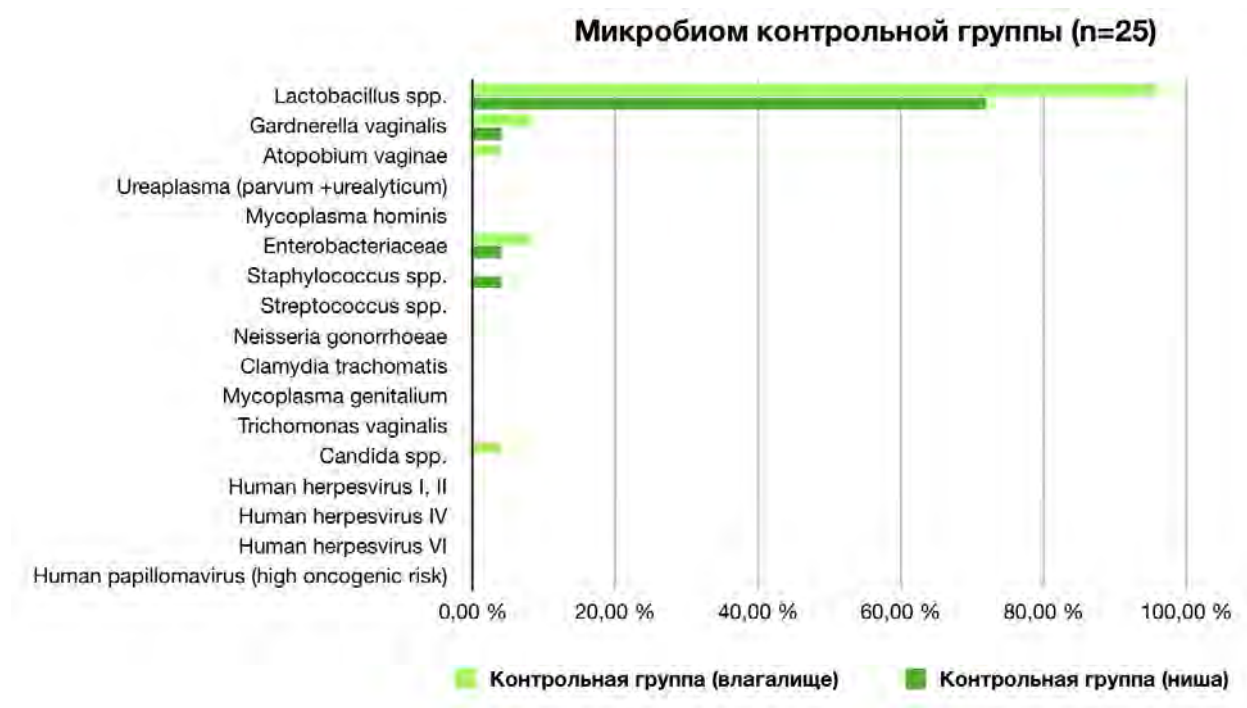


Рисунок 3.8 – Сравнение профилей микроорганизмов, выявленных в образцах из влагалища и ниши среди пациенток контрольной группы.

Проведена оценка альфа- и бета-разнообразия в образцах отделяемого влагалища между основной и контрольной группами, согласно которой выявлены статистически значимые отличия, $p < 0,05$ (Таблица 3.4):

Таблица 3.4 – Индексы альфа - и бета-разнообразия в образцах отделяемого влагалища

Индекс Группы	Индекс Симпсона	Индекс Шеннона	Индекс Жаккара	Индекс Сёрнсена-Чекановского
Основная группа	0,337	$2,017 \pm 0,093$	0,687	0,764
Контрольная группа	0,792	$1,060 \pm 0,044$		
p	0,014	0,012		

Индекс Симпсона статистически значимо выше в контрольной группе, что свидетельствует о доминировании определенных микроорганизмов (*Lactobacillus* spp.), $p = 0,014$. Индекс Шеннона также достоверно выше в основной группе, что подтверждает более высокое биоразнообразие, $p = 0,012$.

Качественный индекс сходства видового состава Жаккара между двумя группами составил 0,687 (видовой состав сходный на 68,7%). Количественный индекс сходства видового состава Сёренсена-Чекановского составил 0,764 (видовой состав сходный на 76,4%).

При изучении альфа - и бета-разнообразия в образцах из ниши между основной и контрольной группами выявлены статистически значимые различия, $p < 0,05$ (Таблица 3.5):

Таблица 3.5 – Индексы альфа - и бета-разнообразия в образцах ниши

Индекс Группы	Индекс Симпсона	Индекс Шеннона	Индекс Жаккара	Индекс Сёренсена- Чекановского
Основная группа	1,109	$3,448 \pm 0,267$	0,444	0,224
Контрольная группа	0,439	$1,020 \pm 0,040$		
p	0,004	$< 0,0001$		

Индекс Симпсона статистически значимо выше в основной группе, что подтверждает сильное доминирование определенных микроорганизмов (*условно-патогенных*), $p = 0,004$. Индекс Шеннона также выше в основной группе, что может свидетельствовать о более высоком биоразнообразии, по сравнению с контрольной группой, $p < 0,0001$

Качественный индекс сходства видового состава Жаккара между двумя группами составил 0,444 (видовой состав сходен на 44,4%). Количественный индекс Сёренсена-Чекановского между двумя группами составил 0,224 (видовой состав сходен на 22,4%).

Выполнена оценка альфа- и бета-разнообразия в основной группе между образцами отделяемого влагалища и ниши выявлены статистически значимые отличия, $p < 0,05$ (Таблица 3.6):

Таблица 3.6 – Сравнение индексов альфа - и бета-разнообразия в образцах отделяемого влагалища и ниши для пациенток основной группы

Индекс Область	Индекс Симпсона	Индекс Шеннона	Индекс Жаккара	Индекс Сёренсена-Чекановского
Влагалище	0,337	$2,017 \pm 0,93$	0,700	0,326
Ниша	1,109	$3,448 \pm 0,267$		
р	0,0103	0,0202		

Индекс Симпсона статистически значимо более высокий в образцах из ниши, где отмечается выраженное доминирование определенных микроорганизмов (*условно-патогенных*), $p = 0,0103$. Внутри основной группы более разнообразный состав также о образцах из ниши (т.к $3,448 > 2,017$) $p=0,0202$ по сравнению с образцами из влагалища (согласно индексу Шеннона).

Качественный индекс сходства видового состава Жаккара между двумя областями составил 0,700 (видовой состав сходен на 70,0%). Количественный индекс Сёренсена-Чекановского составил 0,326 (видовой состав сходен на 32,6%).

При изучении альфа- и бета-разнообразия в контрольной группе между образцами отделяемого влагалища и ниши, статистически значимых различий в биоразнообразии не выявлено, $p > 0,05$ (Таблица 3.7)

Таблица 3.7 – Сравнение индексов альфа - и бета-разнообразия в образцах отделяемого влагалища и ниши для пациенток контрольной группы

Индекс Область	Индекс Симпсона	Индекс Шеннона	Индекс Жаккара	Индекс Сёренсена-Чекановского
Влагалище	0,792	$1,060 \pm 0,044$	0,428	0,754
Ниша	0,439	$1,020 \pm 0,040$		
р	0,057	0,688		

Качественный индекс сходства видового состава Жаккара между двумя областями составил 0,428 (видовой состав сходен на 42,8%). Количественный индекс Сёренсена-Чекановского составил 0,754 (видовой состав сходен на 75,4%).

Таким образом, выявлено, что среди пациенток основной группы в образцах отделяемого ниши отмечалось выраженное доминирование условно-патогенных микроорганизмов, $p < 0,05$ (согласно индексу Симпсона), более высокое биоразнообразие, $p < 0,05$ (согласно индексу Шеннона). При этом качественный и количественный состав микроорганизмов в образцах отделяемого влагалища и ниши основной группы был различным (согласно индексам Жаккара и Сёренсена-Чекановского).

Состояние эндометрия и жидкостного образования ниши по данным цитологического и иммуноцитохимического исследования

Исследование было проведено 56 пациенткам (40,58%) основной группы и 25 пациенткам (23,81%) контрольной группы.

В результате проведенного цитологического исследования жидкостного образования ниши и эндометрия у пациенток основной группы отмечался выраженный воспалительный компонент: в большинстве заключений описывалась ярко-выраженная макрофагально-гистиоцитарная инфильтрации; обнаруживались скопления гемосидерина, эритроцитов; при описании фрагментов эндометрия отмечалась лимфоцитарная инфильтрация стромы с проникновением в эпителий желез, примесь нейтрофильных лейкоцитов, плазматических клеток. В ряде наблюдений описывалось наличие соединительно-тканного компонента (очаговый фиброз стромы), тканевых фрагментов эндометрия с очагами микрожелезистой гиперплазии.

Иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование выполнялось с использованием панели антител к CD 138 (плазматические клетки), CD 68 (макрофаги), CD 56 (большие гранулярные лимфоциты), CD 20 (В-лимфоцитов), VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста).

Данные ИЦХ, дополняющие картину стандартного цитологического исследование в оценке местного иммунитета представлены в Таблице 3.8 и на Рисунке 3.9.

Таблица 3.8 – Характеристика местного иммунитета области ниши

Группы Маркер	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 56	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 25	p
CD 138	3 (0;5)	0 (0;0)	0,0015
CD 68	7 (5; 9)	0 (0;0)	< 0,0001
CD 56	3 (1;5)	0 (0;3)	0,0011
CD 20	4,5 (3;5)	0 (0;5)	0,0083

Выявлена статистически значимая тенденция к повышению экспрессии маркеров CD 138 (плазматические клетки), CD 68 (макрофаги), CD 56 (большие гранулярные лимфоциты), CD 20 (В-лимфоцитов) в основной группе ($p < 0,05$).

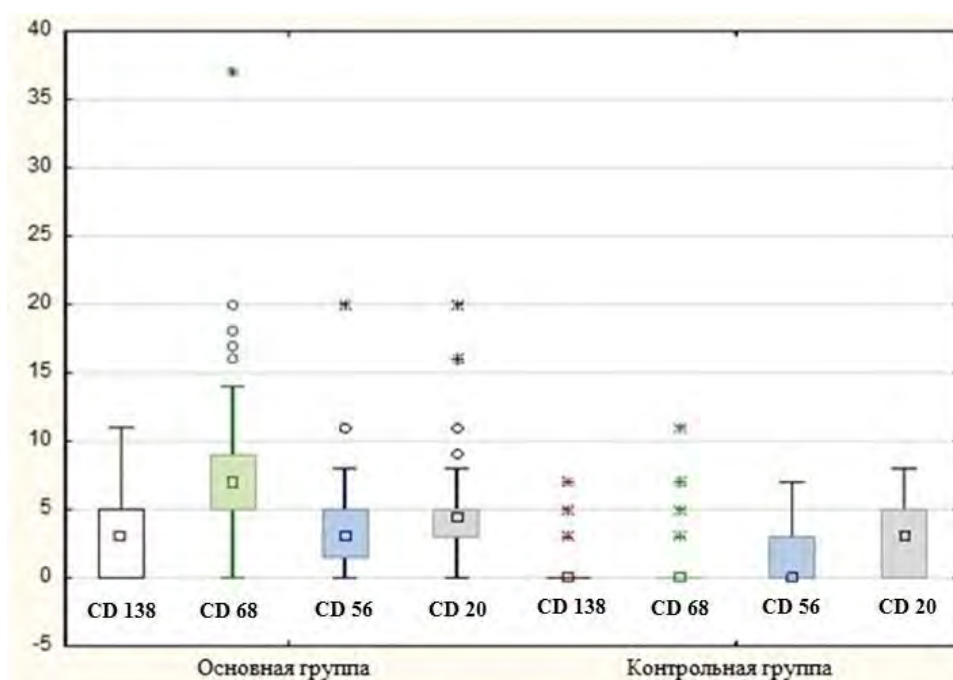


Рисунок 3.9 – Характеристика местного иммунитета области ниши (где ° – умеренные выбросы, * – экстремальные выбросы)

Выполнена оценка выраженности васкуляризации эндометрия ниши по данным мембранной экспрессии VEGF (сосудисто-эндотелиального фактора роста), результаты представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Оценка экспрессии маркера VEGF по данным ИЦХ

Группы VEGF	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 56	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 25	p
Слабо	22 (39,3%)	23 (92%)	< 0,001
Умеренно	32 (57,1%)	2 (8%)	< 0,001
Выражено	2 (3,6%)	0 (0%)	0,809

Отмечена тенденция слабо выраженной экспрессии маркера VEGF для контрольной группы ($p < 0,001$), и, напротив, среди основной группы отмечалась умеренно выраженная экспрессии маркера ($p < 0,001$), что может косвенно свидетельствовать о повышении процессов ангиогенеза.

Таким образом, в основной группе отмечалась статистически значимая более высокая распространенность ХЭ ($p < 0,001$). По данным цитологического и ИЦХ исследования диагноз был верифицирован в 91,07% наблюдений, нормальная цитологическая картина зафиксирована в 8,93%. В контрольной группе распространенность ХЭ составила 16,0%, нормальная цитологическая картина зафиксирована в 84,0% наблюдений (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Распространенность ХЭ по данным цитологического, ИЦХ исследования

	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 56	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 25	P
ХЭ	51 (91,07%)	4 (16,0%)	< 0,001
Норма	5 (8,93%)	21 (84,0%)	< 0,001

Состояние эндометрия у пациенток с нишей по данным гистологического и иммуногистохимического исследования

Исследование было проведено 30 пациенткам (21,7%) основной группы и 8 пациенткам (7,6%) контрольной группы.

В результате проведенного патоморфологического исследования эндометрия среди пациенток основной группы была отмечена неравномерная (от слабой до выраженной) инфильтрация лимфоидными элементами, среди которых определялись единичные клетки, не позволяющие исключить их плазмочитарную природу. У 15 (50%) пациенток основной группы в строме эндометрия отмечался очаговый фиброз различных размеров, формирующий «завихрения» вокруг эндометриальных желез и кровеносных сосудов. В этой же выборке пациенток также обращали на себя внимание и морфологические изменения со стороны кровеносных сосудов в виде умеренных склеротических изменений их стенок.

Для уточнения плазмочитарной природы клеточных элементов в лимфогистиоцитарных инфильтратах, была проведена иммуногистохимическая реакции с антителами к CD 138 (маркер плазматических клеток). При ИГХ CD138 выявлялся в виде окрашивания клеток в коричневый цвет при увеличении 400 (анализ 10 полей зрения), количество плазматических клеток среди пациенток основной группы в среднем составляло 4 (2-7). Во всех образцах, где требовалось уточнение плазмочитарной природы клеток, реакция на CD 138 была положительной, что позволило подтвердить наличие классического ХЭ.

Таким образом, в основной группе распространенность ХЭ по данным гистологического и ИГХ исследования с антителами к CD 138 (плазматические клетки) составила 80%, из них: в 37,5% была диагностирована неполная морфологическая картина ХЭ (в виде диффузной и очаговой моноклеарной инфильтрации стромы), а в 62,5% - выявлена полная морфологическая картина ХЭ (в виде умеренно выраженного склероза сосудов, очагового фиброза и фибропластических изменений стромального компонента). В контрольной группе ХЭ диагностирован не был, нормальная морфологическая картина выявлялась в 100% анализируемых данных (Таблица 3.11)

Таблица 3.11 – Распространенность ХЭ по данным гистологического, ИГХ исследования

	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 30	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n = 8	P
ХЭ	24 (80%)	0 (0%)	< 0,001
Норма	6 (20%)	100%	< 0,001

Оценить согласованность данных цитологического и гистологического методов исследования представилось возможным по 38 пациенткам: 30 – основной группы, 8 – контрольной группы (Рисунок 3.10)

В основной группе распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ (маркер CD 138) исследования составила 90%, нормальная цитологическая картина зафиксирована в 10%; распространенность ХЭ по данным гистологического и ИГХ исследования (маркер CD 138) – 80%, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 20%.

При анализе морфологических данных для основной группы выявлена статистически значимая высокая согласованность цитологического и гистологического исследований, $p = 0,1493$. Диагноз ХЭ был подтвержден в 95,8%, согласованность в отрицании диагноза установлена в 33,3%. В 66,7% диагноз был подтвержден по данным цитологического и ИЦХ-исследования, но не установлен по данным гистологии и ИГХ, и, напротив, в 4,2% подтвержден по данным гистологического и ИГХ-исследования, но не установлен по цитологии и ИЦХ.

В контрольной группе распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ исследования составила 12,5%, нормальная цитологическая картина зафиксирована в 87,5%; по данным гистологического и ИГХ исследования – ХЭ не был диагностирован, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 100%.

При анализе морфологических данных для контрольной группы диагноз ХЭ был опровергнут в 87,5%, в 12,5% диагноз был подтвержден по данным цитологического и ИЦХ исследования, но не установлен по данным гистологии и ИГХ.



Рисунок 3.10 – Согласованность цитологического и гистологического метода в диагностике хронического эндометрита

При анализе морфологических данных для **общей выборки**, включающей пациенток основной и контрольной группы, выявлена статистически значимая высокая согласованность лабораторных данных, $p = 0,0001$. Диагноз ХЭ был подтвержден в 95,8% наблюдений, согласованность в отрицании диагноза установлена в 64,3%. В 35,7% диагноз был подтвержден по данным цитологического и ИЦХ исследования, но не установлен по данным гистологии и ИГХ, и, напротив, в 4,2% подтвержден по данным гистологического и ИГХ, но не установлен по цитологического и ИЦХ исследования.

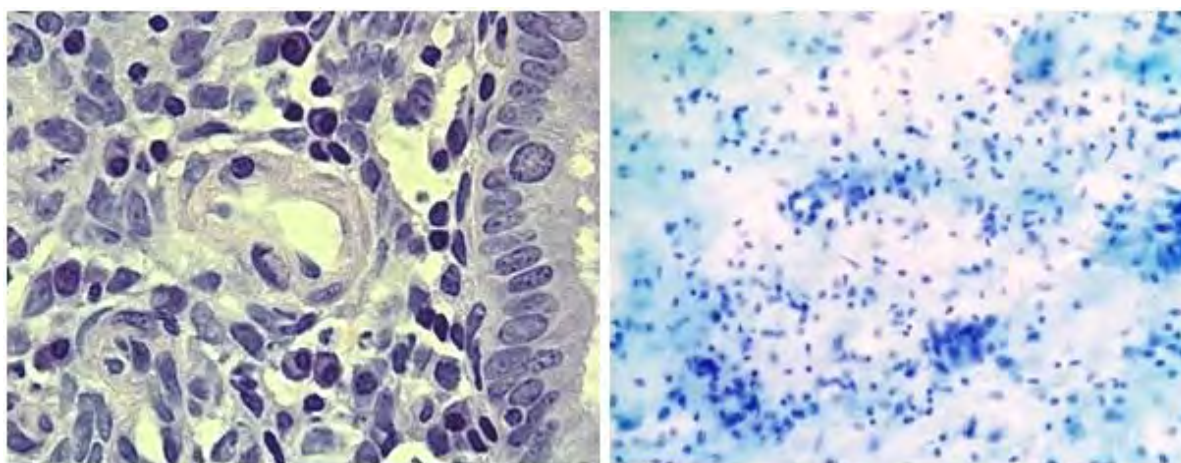
Показатели информативности цитологического метода диагностики по сравнению с гистологическим отражены для каждой из исследуемых групп и в совокупности в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Критерии информативности цитологического метода исследования по сравнению с гистологическим

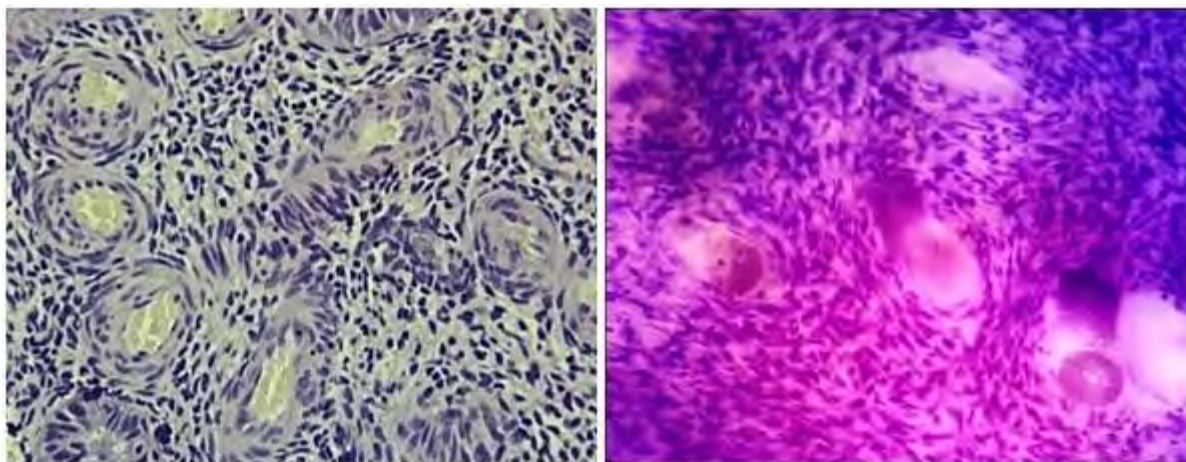
	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (95% ДИ)	Асс, % (95% ДИ)
Основная группа (n=30)	95,83 (79,76-99,26)	33,33 (9,68-70)	85,19 (67,52-94,08)	66,67 (20,77-93,85)	83,33 (64,59-93,20)
Контрольная группа (n=8)	-	87,50 (52,91-97,76)	-	100,00 (64,57-100)	87,50 (50,46-97,96)
Общая выборка (n=38)	95,83 (79,76-99,26)	64,29 (38,76-83,66)	82,14 (64,41-92,12)	90,00 (59,58-98,21)	84,21 (68,06-93,03)

Обозначения: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительное прогностическое значение, NPV – отрицательное прогностическое значение, Асс – точность, ДИ – доверительный интервал.

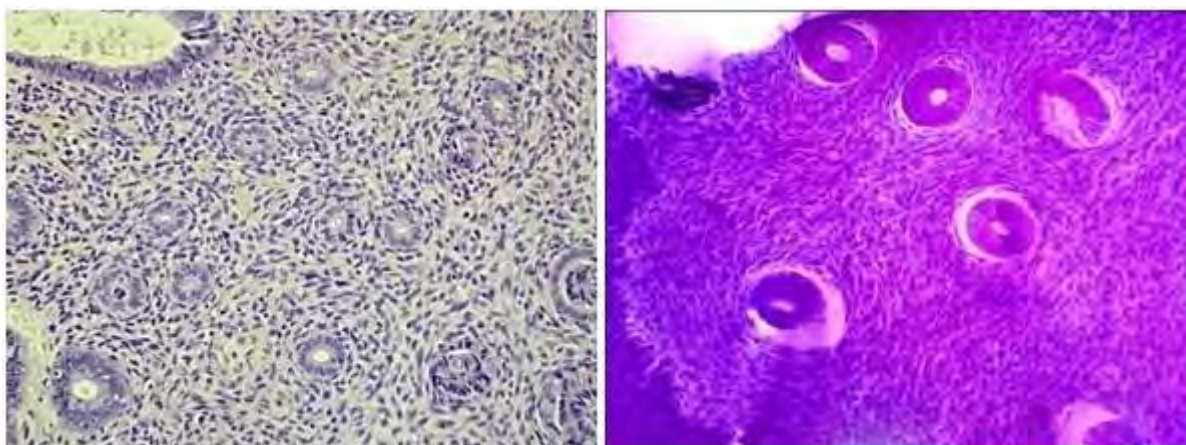
Морфологическая характеристика эндометрия у пациенток с бесплодием в сочетании с жидкостным образованием ниши рубца на матке после КС представлена на комплексе Рисунков 3.11 – 3.19



**Рисунок 3.11- Мононуклеарная инфильтрация в эндометрии по данным гистологического (справа) и цитологического исследования (слева).
Окрашивание гематоксилин-эозин. Ув. 1000 (справа).
Окрашивание по Папаниколау. Ув. 200 (слева)**



**Рисунок 3.12 - Периваскулярный очаговый фиброз стромы эндометрия по данным гистологического (справа) и цитологического исследования (слева).
Окрашивание гематоксилин-эозин. Ув. 400 (справа).
Окрашивание по Папаниколау. Ув. 400 (слева)**



**Рисунок 3.13 - Перигландулярный фиброз стромы эндометрия по данным гистологического (справа) и цитологического исследования (слева).
Окрашивание гематоксилин-эозин. Ув. 200 (справа).
Окрашивание по Папаниколау. Ув. 200 (слева)**

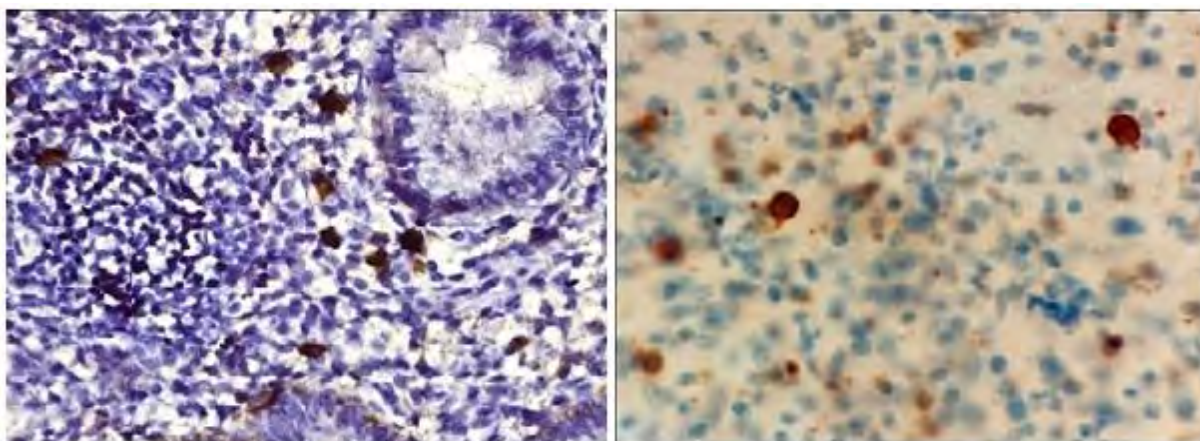


Рисунок 3.14– Иммуногистохимическая (слева) и иммуноцитохимическая (справа) реакция в эндометрии к плазматическим клеткам (CD138). Ув. 400.

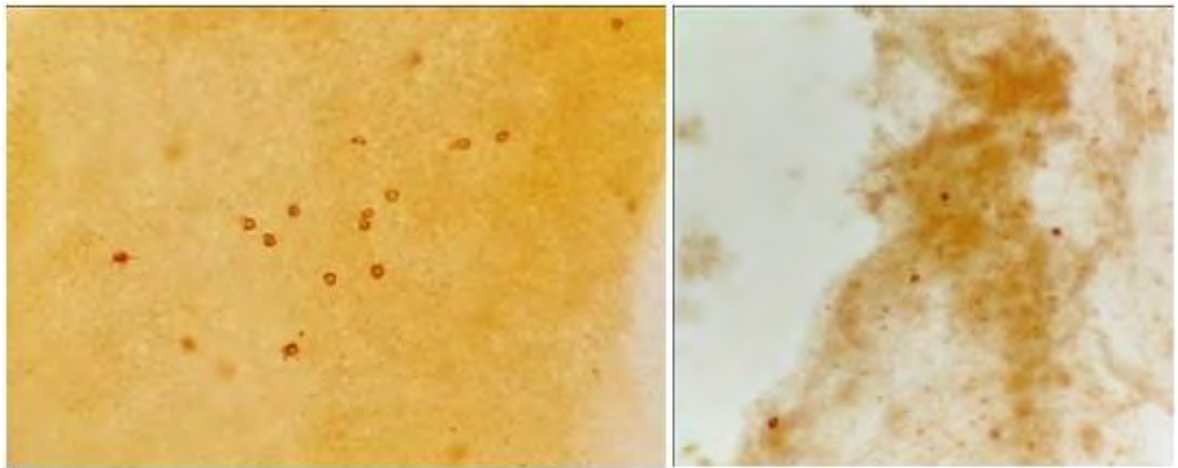


Рисунок 3.15 - Иммуноцитохимическая реакция к макрофагам (CD68) в эндометрии и жидкостном образовании области ниши. Ув. 200.

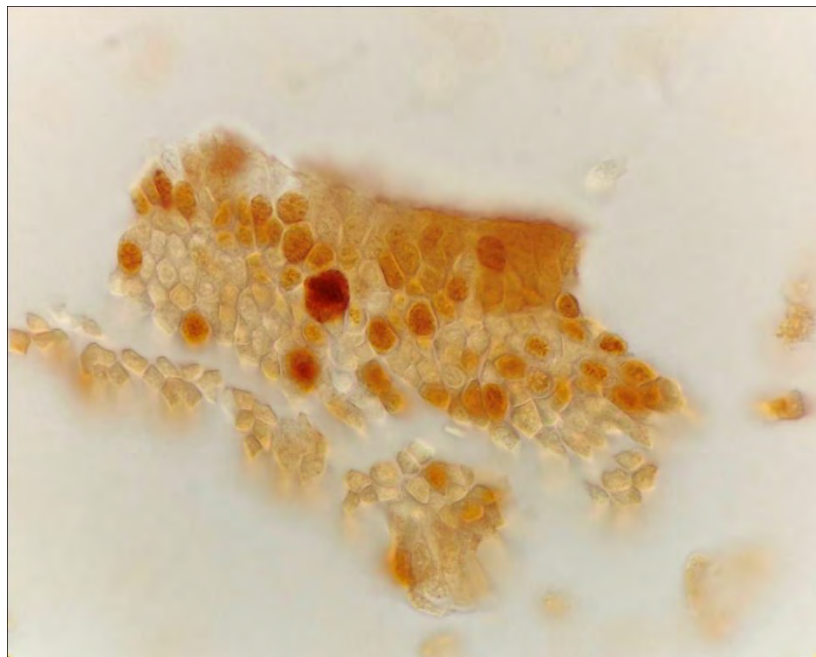


Рисунок 3.16 – Иммуноцитохимическая экспрессия VEGF (сосудисто-эндотелиального фактора роста) в эндометрии области ниши. Ув. 1000

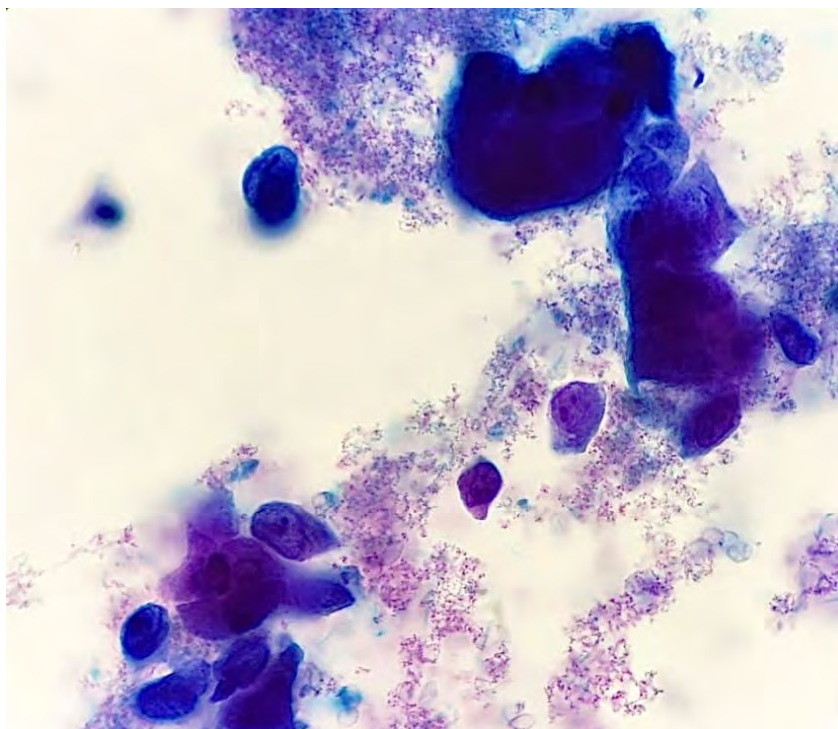


Рисунок 3.17 - Фрагменты желез эндометрия, полученного из ниши. Стандартное цитологическое исследование эндометрия. Окрашивание по Папаниколау. Ув. 400.

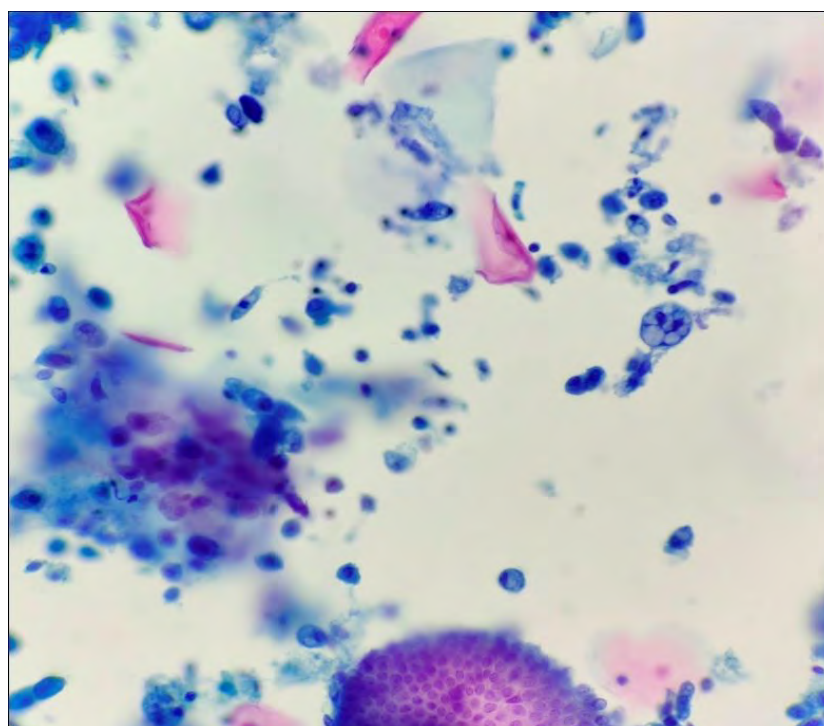


Рисунок 3.18 - Макрофагально-гистиоцитарная инфильтрация жидкостном образовании и эндометрии области ниши. Стандартное цитологическое исследование эндометрия. Окрашивание по Папаниколау. Ув. 400.

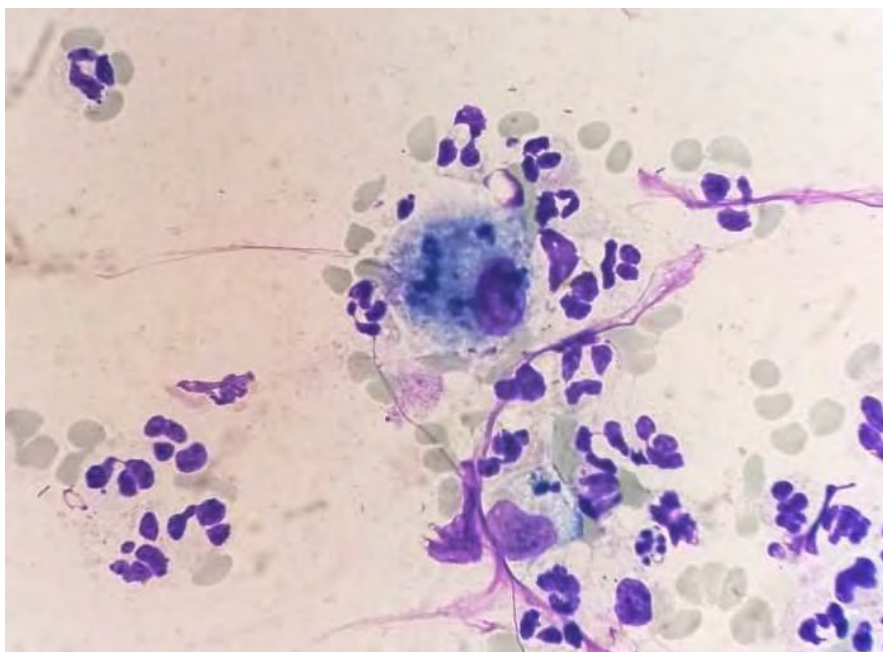


Рисунок 3.19 – Скопления гемосидерина, фрагменты желез эндометрия, полученного из ниши. Стандартное цитологическое исследование эндометрия. Окрашивание по Папаниколау. Ув. 1000.

Таким образом, жидкостное образование в полости ниши вызывает воспалительную реакцию в эндометрии, что подтверждается как по данным цитологического, так и по данным гистологического исследования, дополненных проведением соответствующих иммунохимических тестов по оценке местного иммунитета (Рисунок 3.20).

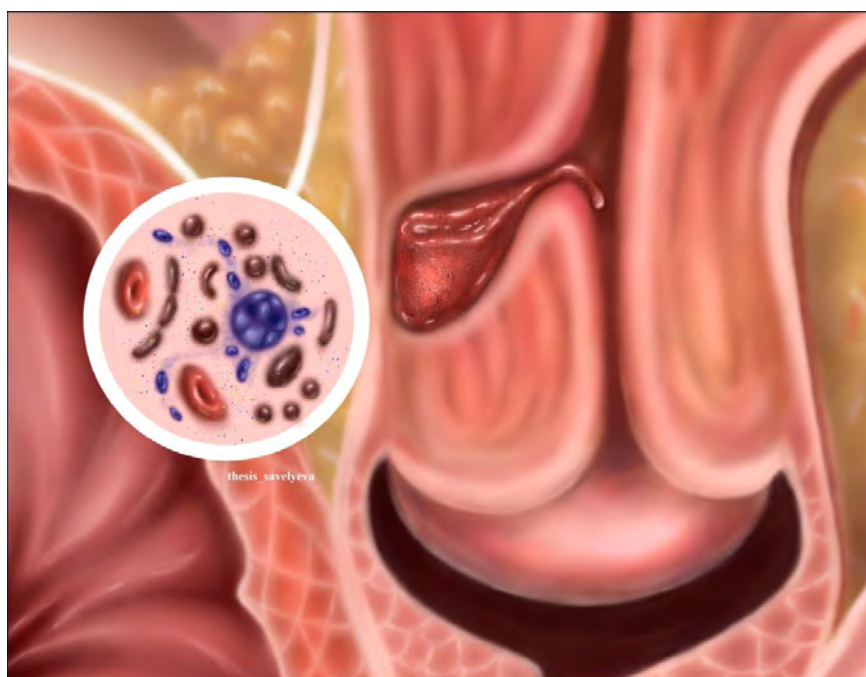


Рисунок 3.20 (Разработан автором) – Жидкостное образование ниши рубца на матке после КС

3.2 Шкала оценки выраженности ниши

На основании проведенного инструментального и клинического обследования пациенток с нишей рубца на матке после операции кесарева сечения нами была предложена шкала оценки выраженности ниши (Таблица 3.13)

Таблица 3.13 – Шкала оценки выраженности ниши

Клинико-инструментальные данные	Баллы		
	0	1	2
Клинические жалобы (Бесплодие II, АМК)	-	-	+
Толщина остаточного миометрия в проекции ниши (по данным СГГ/ МРТ), мм	> 3	2 - 3	< 2
Объем ниши, см ³	< 0,1	0,1 - 1,0	> 1,0

Интерпретация результатов:

0 - 2 балла – клинически малозначимая ниша

3 - 4 балла – умеренно выраженная ниша

5 - 6 баллов – критическая ниша

3.3 Тактика ведения пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения

Согласно представленной шкале выполнена оценка выраженности ниши для каждой группы пациенток (Таблица 3.14)

Таблица 3.14 – Оценка выраженности ниши.

Группы Выраженность ниши	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n=105
Клинически малозначимая ниша (0 - 2 балла)	0 (0%)	105 (100%)

Продолжение Таблицы 3.14

Группы Выраженность ниши	Основная группа (ниша с жидкостным содержимым + вторичное бесплодие), n = 138	Контрольная группа (ниша без жидкостного содержимого), n=105
Умеренно выраженная ниша (3 - 4 балла)	58 (42%)	0 (0%)
Критическая ниша (5 - 6 баллов)	80 (58%)	0 (0%)

Отмечено, что среди пациенток основной группы (как подгруппы А, так и Б) превалировала умеренно выраженная и критическая ниша, напротив, среди пациенток контрольной группы (как подгруппы А, так и Б) в 100% отмечалась клинически малозначимая ниша.

Показания к метропластике и хирургическая тактика при нишах различной выраженности

Пациенткам с **клинически малозначимой нишей** (n = 105) предложена консервативная тактика ведения, исключая оперативное вмешательство на предгравидарном этапе. Было рекомендовано планирование беременности (пациенткам подгруппы А) путем регулярной половой жизни без контрацепции в течение 12 месяцев (для группы пациенток в возрасте до 35 лет), в течение 6 месяцев (для группы пациенток в возрасте старше 35 лет), либо вступление в программу ВРТ (пациенткам подгруппы Б).

Пациенткам с **умеренно выраженной нишей** (n = 58) рекомендовано на предгравидарном этапе выполнить гистероскопическое ремоделирование ниши. Из 58 пациенток – 40 (68,97%) были прооперированы, 18 (31,03%) – отложили выполнение операции. Хирургическая тактика заключается в ремоделировании краев ниши (чаще - резекции дистального, выступающего края ниши), по показаниям - коагуляции (аблации) шаровым электродом патологических сосудов и эндометриоидных гетеротопий в области дна ниши (Рисунок 3.21а – 3.21б).

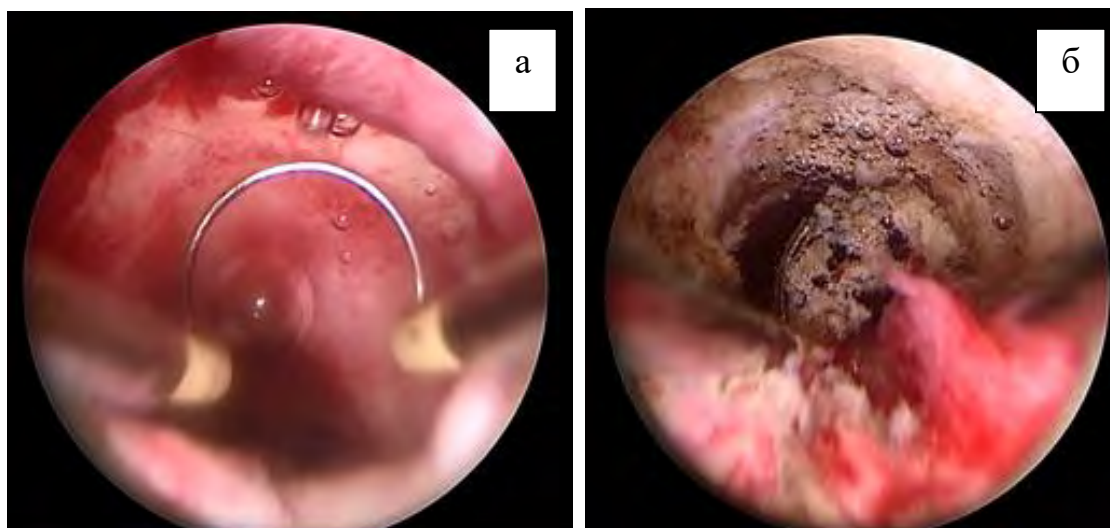


Рисунок 3.21 – Пациентка А., 36 лет. Умеренно выраженная ниша до проведения гистероскопического ремоделирования (а), обзор после проведения гистероскопического ремоделирования ниши (б)

Пациенткам с **критической нишей** ($n = 80$) рекомендовано на предгравидарном этапе выполнить лапароскопическую метропластику. Из 80 пациенток – 57 (71,25%) были прооперированы, 23 (28,75%) – отложили выполнение операции.

Пациенткам старше 38 лет перед лапароскопической метропластикой было рекомендовано вступить в протокол стимуляции суперовуляции и пункции фолликулов с целью последующей криоконсервации ооцитов/эмбрионов, чтобы снизить влияние временного фактора, необходимого для восстановительных репаративных процессов.

Лапароскопическую метропластику выполняли под эндотрахеальным наркозом в первую фазу цикла. Устанавливали троакары, проводили диагностическую гистероскопию с использованием 5 мм диагностического или 3,9 мм офисного гистероскопа по кольпоскопической методике без расширения цервикального канала.

Одним из сложных этапов операции являлась диссекция мочевого пузыря. Для удобства мобилизации и профилактики повреждения мочевого пузыря в полость матки вводили расширитель Гегара №8 и использовали его в качестве манипулятора путем постоянной тракции вперед. Диссекцию начинали латерально со вскрытием паравезикальных пространств, свободных от спаечного

процесса. После диссекции мочевого пузыря, для оценки дистального и проксимального края, диагностики самой глубокой части ниши использовали метод «Rendez-vous» (диафаноскопии), когда трансабдоминально при сниженном освещении лапароскопа видны истонченные стенки ниши, подсвеченные гистероскопом. Ниша вскрывалась монополярной иглой в области самой истонченной части, механическими ножницами иссекался весь истонченный миометрий, включая все соединительно-тканые структуры. Разрез на матке ушивался двумя рядами отдельных швов, используя моно- или полифиламентный шовный материал (монокрил, викрил 2,0). Первый ряд швов накладывался с обязательным захватом слизистой оболочки. При этом узлы не завязывались, пока не были наложены все швы первого ряда. Второй ряд швов – отдельные или 8-образные. Перитонизация проводилась непрерывным монокриловым (1/0) швом. При выраженной ретрофлексии матки проводили дополнительное укорачивание круглых связок по методу Baldy, используя длительно рассасывающийся шовный материал, чтобы временно перевести матку в позицию anteversio и, тем самым, в течение первых недель уменьшить нагрузку на область послеоперационной раны. После ушивания разреза на матке проводили контрольную гистероскопию, при которой оценивали адекватность проведенной метропластики.

На Рисунках 3.22 – 3.25 представлены этапы лапароскопической метропластики.

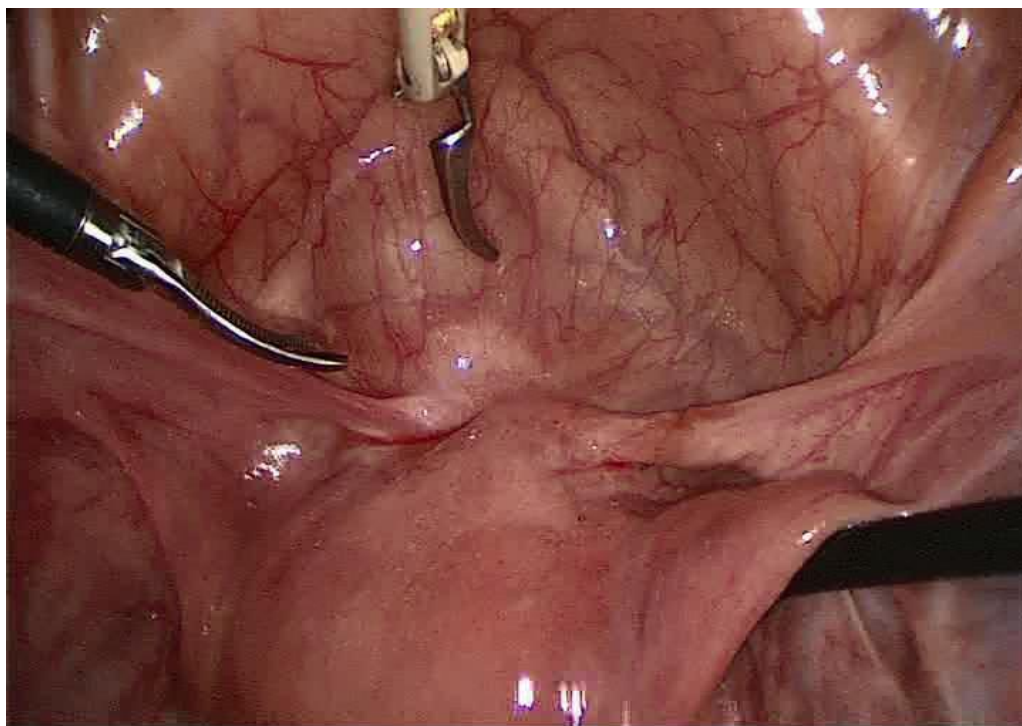


Рисунок 3.22 – Критическая ниша (6 баллов по шкале). Спаечный процесс между пузырно-маточной складкой и маткой (фото до проведения лапароскопической метропластики)

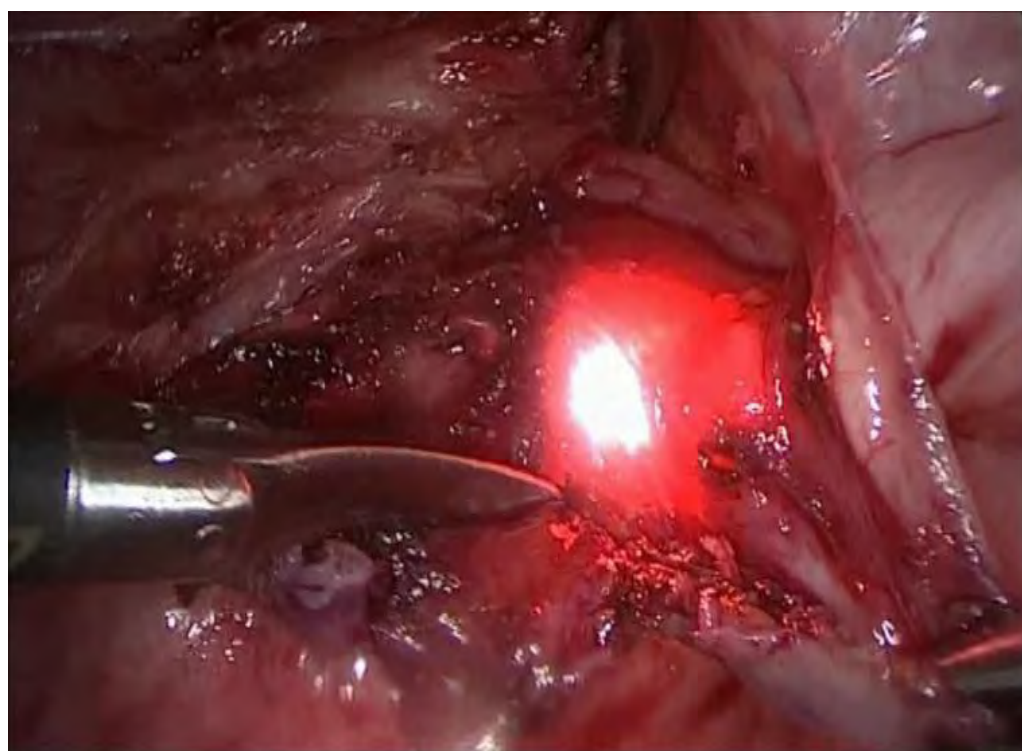


Рисунок 3.23 –Метод «Rendez-vous» (диафаноскопия)

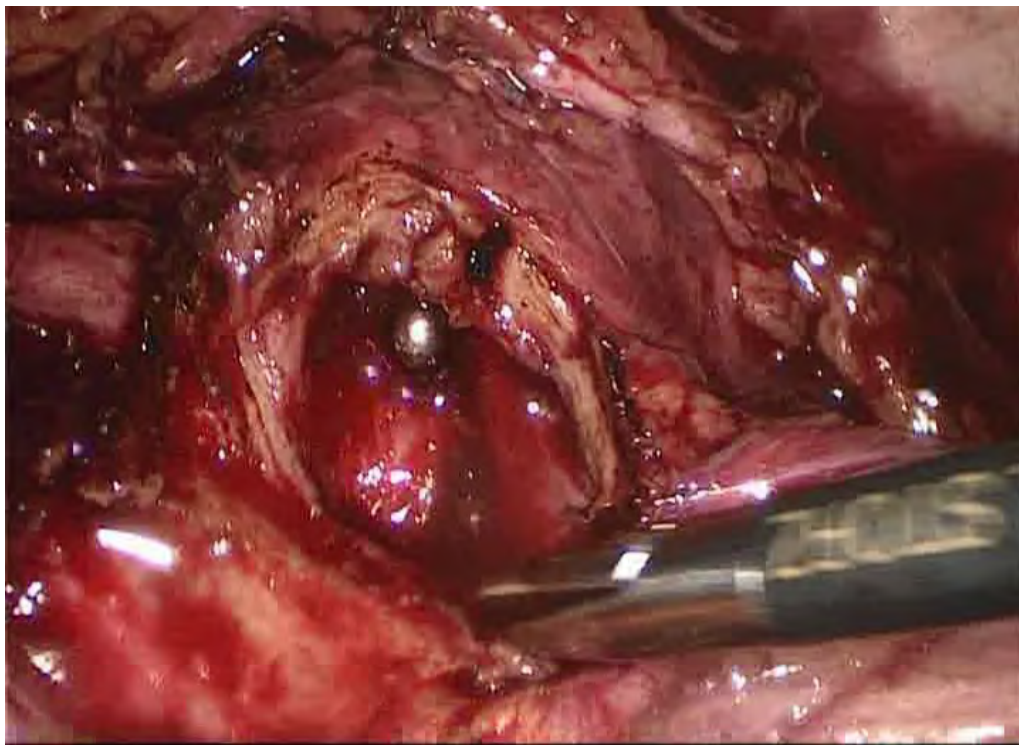


Рисунок 3.24 – Утеротомия с интрацервикально введенным расширителем Гегара

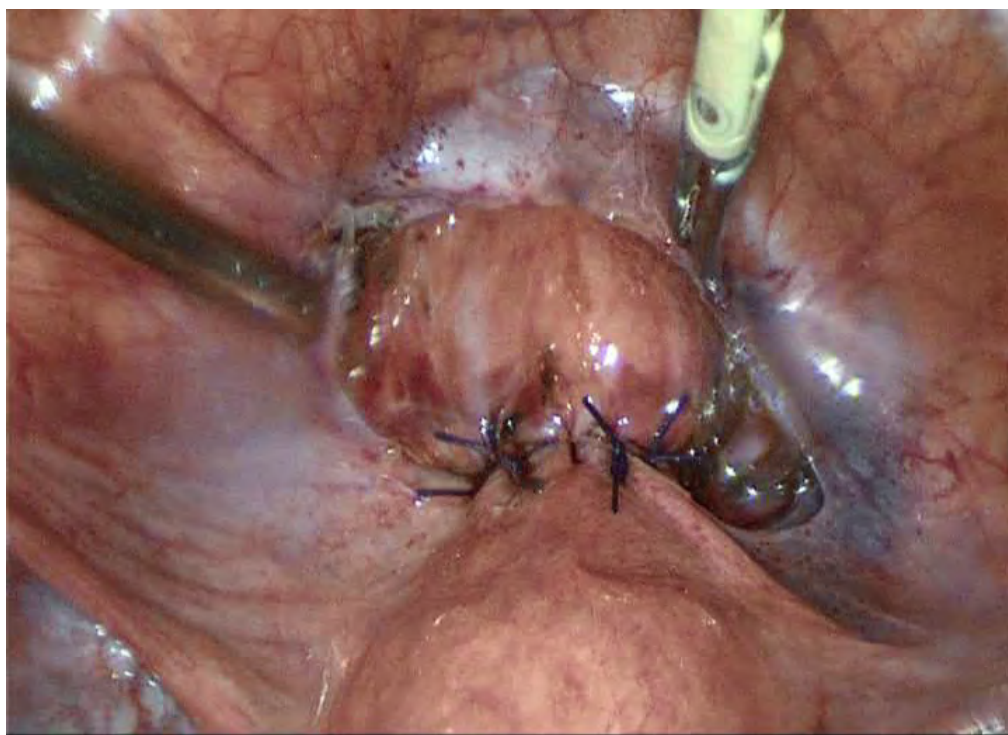


Рисунок 3.25 – Второй ряд швов на матке (фото после проведения лапароскопической метропластики)

Послеоперационное лечение

Учитывая данные цитологического, гистологического исследований, подтверждающие ХЭ, результаты микробиологического (ПЦР) исследования в послеоперационном периоде назначался курс микробоспецифической терапии (антибактериальных, противовирусных, антимикотических препаратов). Учитывая, что в подавляющем большинстве был идентифицирован бактериальный фактор, одна из распространенных схем лечения включала назначение антибактериальных препаратов: левофлоксацин 500мг 1 раз в день и метронидазол 500мг 2 раза в день, до 14 дней; к предложенной комбинации добавлялись пробиотики. После проведения метропластики на фоне антибактериальной терапии по назначению врача физиогинеколога был рекомендован курс послеоперационной реабилитации с применением методики переменного магнитного поля.

На время реабилитационных мероприятий пациенткам была рекомендована контрацепция: после гистероскопического ремоделирования ниши (2 месяца), после лапароскопической метропластики (6 месяцев). По истечению периода контрацепции пациенткам рекомендовали проведение контрольных УЗИ/СГГ – после гистероскопической метропластики и УЗИ-СГГ, МРТ – после лапароскопической метропластики.

Оценка эффективности проведенных оперативных вмешательств представлена в Таблицах 3.15-3.16.

Таблица 3.15 – Динамика показателей ниши до/после гистероскопического ремоделирования (показание: умеренно выраженная ниша (3 - 4 балла))

Время Параметры	До операции (n = 40)	После операции (n = 40)	p
Наличие жидкостного содержимого в проекции ниши	40 (100%)	2 (5%)	< 0,001
ТОМ по данным СГГ, мм	3,41 (2,2 – 4,0)	не оценивалось	-
Объем ниши, см ³	0,37 (0,12; 0,64)	не оценивался	-

Учитывая, что при проведении операции гистероскопическим доступом не происходит увеличения ТОМ, выполняется только ремоделирование ниши – в послеоперационном периоде параметры ниши и ТОМ, не динамически не оценивались.

Таблица 3.16 – Динамика показателей ниши до/после лапароскопической метропластики. (показание: критическая ниша 5 - 6 баллов)

Параметры \ Время	До операции (n = 57)	После операции (n = 57)	p
Наличие жидкостного содержимого в проекции ниши	57 (100%)	6 (10,5%)	< 0,001
ТОМ по данным СГГ, мм	1,6 (1,0 - 2,7)	4,9 (3,2 - 6,1)	< 0,001
ТОМ по данным МРТ, мм	1,42 (1,0 - 2,5)	4,35 (3,0 - 5,8)	< 0,001
Объем ниши, см ³	0,83 (0,56; 1,28)	0,2 (0 – 0,41)	0,006

Таким образом, выявлено статистически значимое снижение количества пациенток, у которых диагностируется жидкостное образование в области ниши после проведения метропластики: как гистероскопическим, так и лапароскопическим доступом ($p < 0,001$). Отмечено достоверное увеличение ТОМ после лапароскопической метропластики (как по данным СГГ, $p < 0,001$, так и по данным МРТ, $p < 0,001$), уменьшение объема ниши после хирургического лечения ($p = 0,006$). На Рисунках 3.26 – 3.27 представлены снимки СГГ и МРТ, для каждого метода – до / после проведения лапароскопической метропластики.

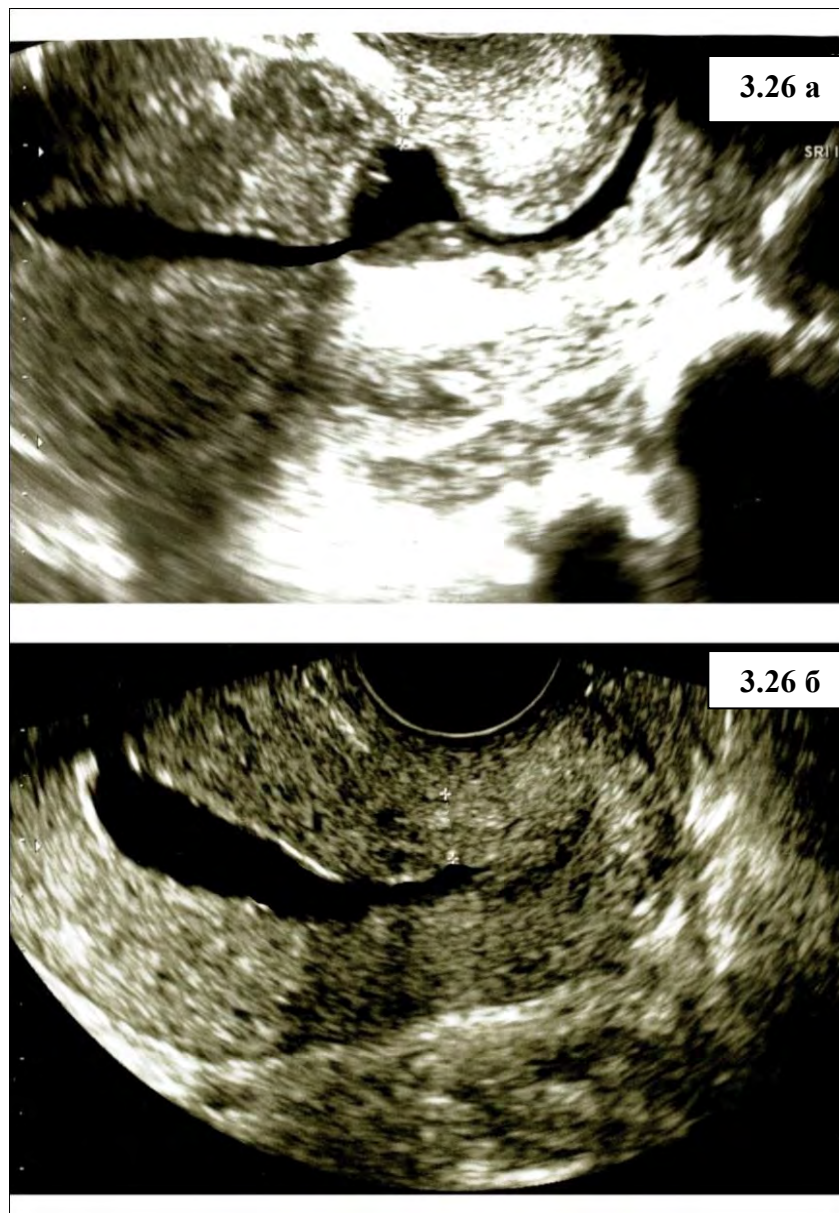


Рисунок 3.26а – СГГ на предгравидарном этапе: Ниша округлой формы, с жидкостным геморрагическим содержимым, ТОМ в проекции ниши 1,2мм, V ниши = 1,16 см³.

Рисунок 3.26б – СГГ через 8 месяцев после лапароскопической метропластики: ТОМ в проекции рубца 6,6 мм, ниша < 0,2 мм, V < 0,1см³.

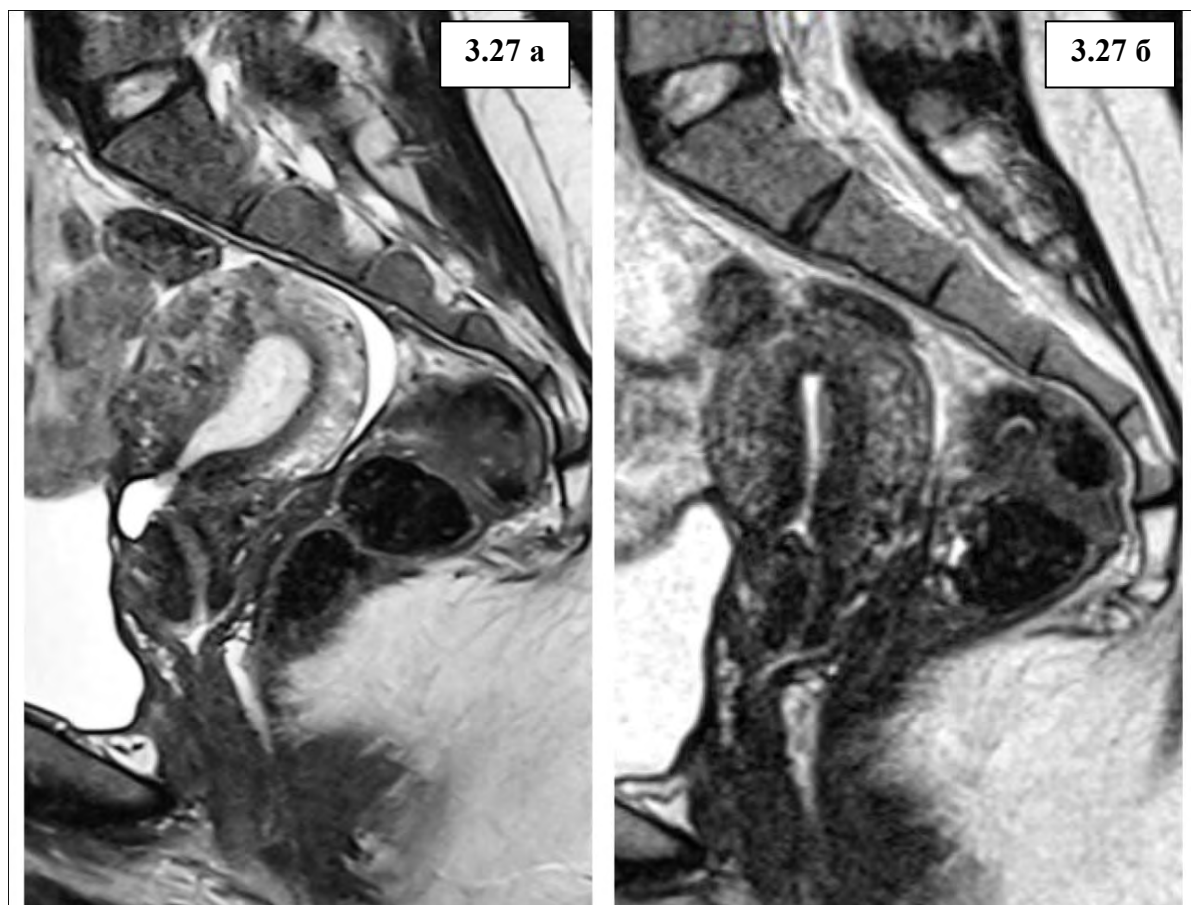


Рисунок 3.27 а - МРТ на предгравидарном этапе: Ниша округлой формы, с жидкостным геморрагическим содержимым, ТОМ в проекции ниши 0,8-1мм, V ниши = 1,45 см³.

Рисунок 3.27 б - МРТ через 8 месяцев после операции: ТОМ в проекции ниши 5,4-6,5 мм, V ниши < 0,1 см³.

3.4 Репродуктивные исходы

Для оценки репродуктивных исходов рассчитывались следующие показатели (Таблица 3.17):

Таблица 3.17 – Основные показатели репродуктивных исходов

Группы	Основная группа, <u>после</u> лечения (n = 97)	Основная группа, <u>без</u> лечения (n = 41)	Контрольная группа (n = 105)	P (значимо при < 0,05)
Исходы				
Частота наступления беременности	61 (62,9%)	3 (7,3%)	67 (63,8%)	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,504 P ₂₋₃ < 0,001

Продолжение Таблицы 3.17

Группы Исходы	Основная группа, <u>после</u> лечения (n = 97)	Основная группа, <u>без</u> лечения (n = 41)	Контрольная группа (n = 105)	P (значимо при $< 0,05$)
Беременность пролонгируется	20 (20,6%)	2 (4,9%)	24 (22,9%)	P ₁₋₂ = 0,004 P ₁₋₃ = 0,701 P ₂₋₃ = 0,001
Частота живорождений	35 (36,1%)	0 (0%)	34 (32,3%)	P ₁₋₂ = 0,006 P ₁₋₃ = 0,580 P ₂₋₃ = 0,002
Ранние потери беременности	6 (6,2%)	1 (2,4%)	9 (8,6%)	P ₁₋₂ = 0,396 P ₁₋₃ = 0,525 P ₂₋₃ = 0,472
Не беременные	36 (37,1%)	38 (92,7%)	38 (36,2%)	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ = 0,892 P ₂₋₃ < 0,001

Отмечено, что частота наступления беременности (ЧНБ) была статистически значимо выше среди прооперированных пациенток ($p < 0,001$) и пациенток контрольной группы ($p < 0,001$) по сравнению с пациентками, которые по разным причинам, отложили /отказались от проведения предгравидарной метропластики. При этом общая ЧНБ между прооперированными пациентками основной группы и контрольной группы – статистически значимо не отличалась ($p = 0,504$), что свидетельствует о восстановлении фертильности у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке, после лечения.

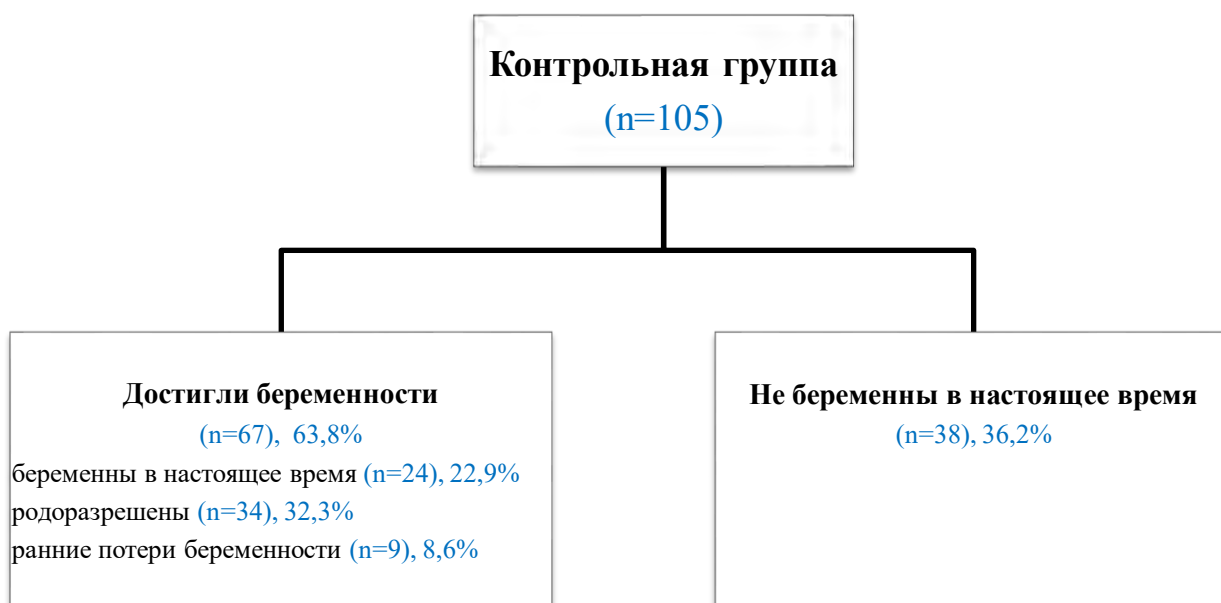
Показатели пролонгирующейся беременности (ЧКБ) и частоты живорождений (ЧР) также статистически более высокие среди пациенток основной группы после лечения ($p < 0,05$) и пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). При оценке числа ранних потерь беременности значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Напротив, число не беременных пациенток было достоверно выше в основной группе пациенток без лечения ($p < 0,001$).

Для более наглядного представления данных репродуктивных исходов основной и контрольной группах представлены Таблицы 3.18 – 3.19.

Таблица 3.18 – Репродуктивные исходы для пациенток основной группы
(обозначения: «ГС-метропластика» = гистероскопическое ремоделирование ниши; «ЛС-метропластика» = лапароскопическая метропластика)

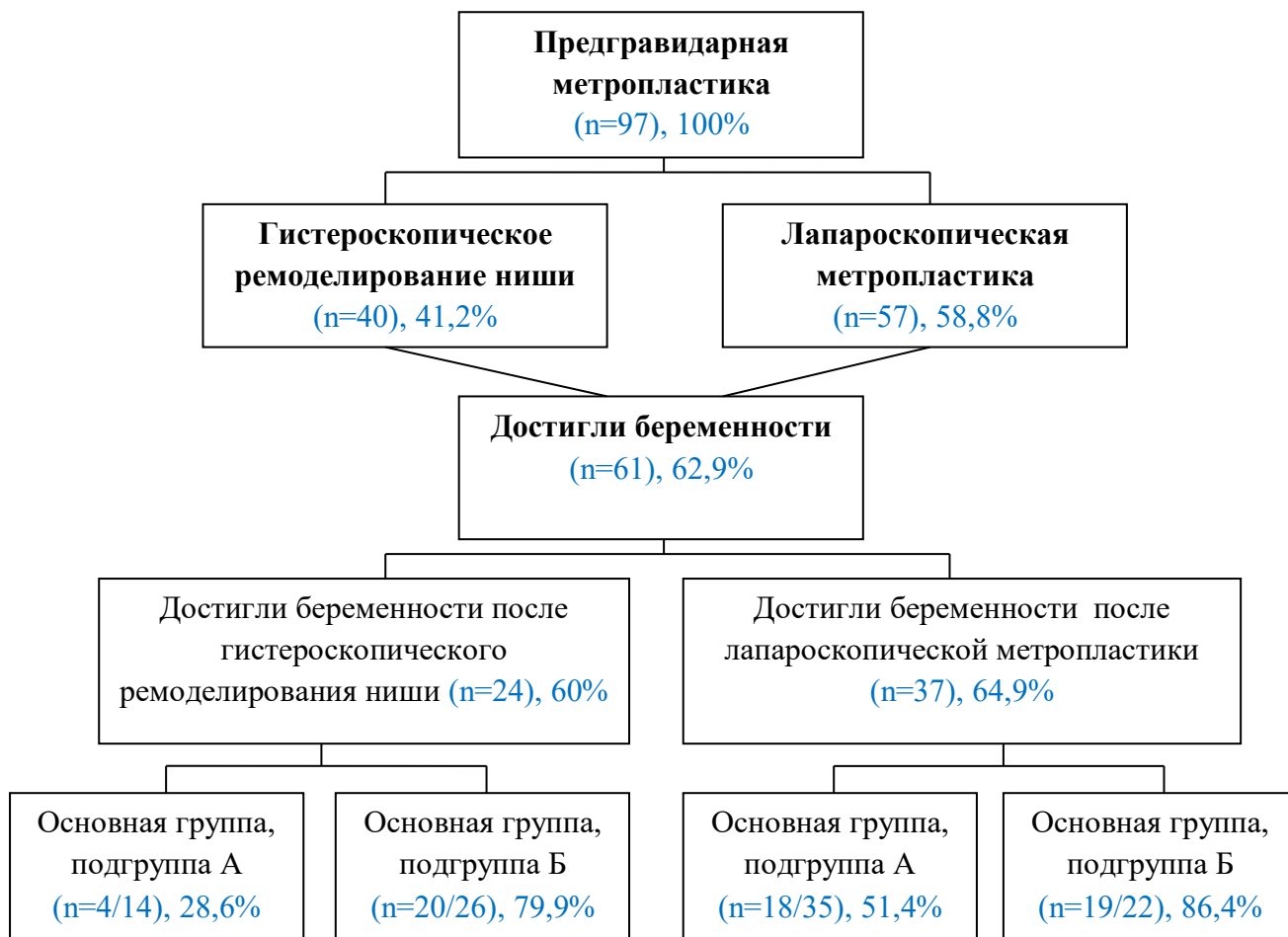


Таблица 3.19 – Репродуктивные исходы для пациенток контрольной группы



В Таблице 3.20 отражены данные о ЧНБ в группах пациенток, подвергшихся метропластике различными доступами.

Таблица 3.20 – Показатели наступления беременности после различных вариантов метропластики



Как уже было отмечено выше, из 97 пациенток, прооперированных на предгравидарном этапе, достигли беременности 61 (62,9%).

Выполнена оценка временного интервала ЧНБ после операции (в мес):

- После гистероскопического ремоделирования ниши – 6,1 (4,5 - 7,2)
- После лапароскопической метропластики – 14,8 (9 - 16,5)

ЧНБ статистически не отличалась между группами пациенток, прооперированных гистероскопическим и лапароскопическим доступом: 60% (24/40) vs 64,9% (37/57), $p > 0,05$; при этом репродуктивные показатели находятся на достаточно высоком уровне. Следует отметить, что более корректную оценку репродуктивных исходов в данной когорте прооперированных пациенток еще только предстоит получить, учитывая, что из

числа небеременных пациенток на момент статистической обработки данных: 10 (27,8%) – соблюдают послеоперационную контрацепцию, а еще 26 (72,2%) – активно планируют беременность, как естественным путем, так и путем вступления в программу ВРТ.

Следует отметить, что пациенткам подгруппы Б проводилась программа ВРТ с переносом эмбриона в сегментированном цикле.

Для более детального представления данных репродуктивных исходов в подгруппах основной и контрольной групп представлены Таблицы 3.21- 3.24.

Таблица 3.21 – Репродуктивные исходы для основной группы (подгруппа А)



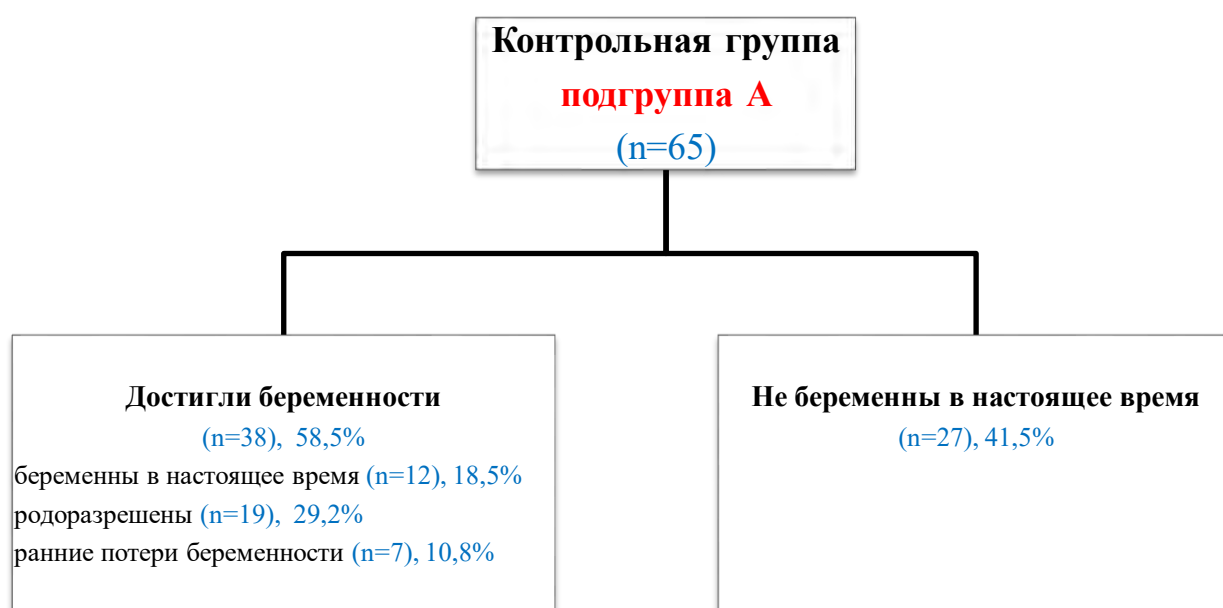
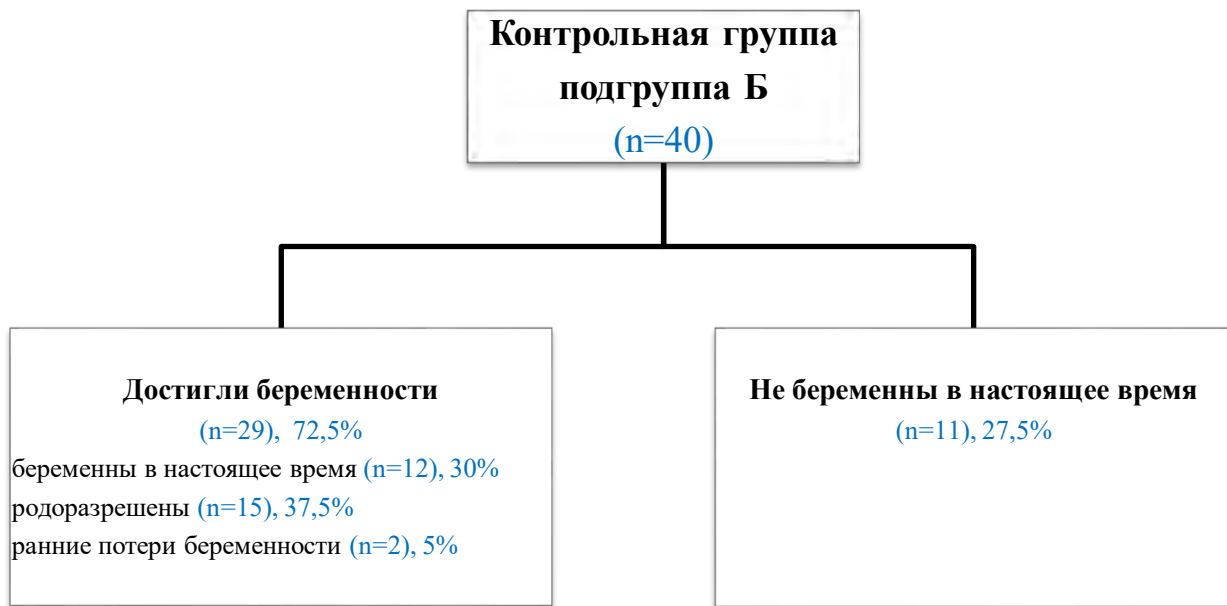
Таблица 3.22 – Репродуктивные исходы для контрольной группы (подгруппа А)**Таблица 3.23** – Репродуктивные исходы для основной группы (подгруппа Б)

Таблица 3.24 – Репродуктивные исходы для контрольной группы (подгруппа Б)

Согласно представленным выше данным в ЧНБ у пациенток основной группы (подгруппы А), подвергшихся хирургическому лечению, была статистически значимо выше, чем у пациенток, отказавшихся от проведения операции, 44,9% (22/49) vs 0% (0/18) [ОР 13,85 (95% ДИ 1,71 - 55,67)], $p = 0,0368$. Сходные данные представлены для пациенток основной группы (подгруппы Б) – ЧНБ статистически значимо выше в группе прооперированных пациенток - 81,2% (39/48) vs 13% (3/23) [ОР 45,5 (95% ДИ 8,99 - 230,25)], $p < 0,001$. Касательно ЧКБ и ЧР также отмечена тенденция к более высоким репродуктивным показателям для группы пациенток, подвергшихся предгравидарной метропластике: 10,2% (5/49) vs 0% (0/18) [ОР 1,84 (95% ДИ 0,23 – 14,67)], $p = 0,6168$ и 32,7% (16/49) vs 0% (0/18) [ОР 5,88 (95% ДИ 0,84 – 41,18)] , $p = 0,0025$ – соответственно, показатели для подгруппы А; 31,25% (15/48) vs 8,7% (2/23) [ОР 3,59 (95% ДИ 0,9 – 14,42)], $p = 0,0136$ и 39,6% (19/48) vs 0% (0/23) [ОР 9,1 (95% ДИ 1,3 – 63,9)], $p = 0,0249$ – соответственно, для подгруппы Б.

Напротив, число не беременных пациенток значимо было выше в группе пациенток, отказавшихся от проведения предгравидарной метропластики: 55,1% (27/49) vs 100% (18/18) [ОР 0,07 (95% ДИ 0,01 - 0,59)], $p < 0,001$ – для основной группы (подгруппы А); 18,8% (9/48) vs 87% (20/23) [ОР 0,09 (95% ДИ 0,02 - 0,35)], $p = 0,0003$ – для основной группы (подгруппы Б).

При сравнении репродуктивных показателей между прооперированными пациентками основной группы относительно контрольной группы: ЧНБ у пациенток подгруппы А после метропластики статистически не отличалась от пациенток контрольной подгруппы А – 44,9% (22/49) vs 58,5% (38/65) [ОР 0,58 (95% ДИ 0,27 - 1,22)], $p = 0,1507$, аналогичные данные представлены и для подгруппы Б по сравнению с контрольной подгруппой Б - 81,2% (39/48) vs 72,5% (29/40) [ОР 1,64 (95% ДИ 0,6 - 4,48)], $p = 0,3354$. Показатели ЧКБ и ЧР показатели также статически не отличались между данными группами: 10,2% (5/49) vs 18,5% (12/65) [ОР 0,64 (95% ДИ 0,19 - 2,14)], $p = 0,4520$ – для ЧКБ и 32,7% (16/49) vs 29,2% (19/65) [ОР 1,12 (95% ДИ 0,64 – 1,94)], $p = 0,6967$ – для ЧР (в подгруппе А); 31,25% (15/48) vs 30% (12/40) [ОР 1,04 (95% ДИ 0,55 – 1,96)], $p = 0,8994$ – для ЧКБ и 39,6% (19/48) vs 37,5% (15/40) [ОР 1,06 (95% ДИ 0,62 – 1,8)], $p = 0,8419$ – для ЧР (в подгруппе Б), что свидетельствует о восстановлении фертильности у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке, после оперативного лечения. При сравнении текущих групп, также не было зафиксировано значимого различия и относительно количества не беременных пациенток: 55,1% (27/49) vs 41,5% (27/65) [ОР 1,73 (95% ДИ 0,82 - 3,65)], $p = 0,1507$ (для подгруппы А) и 18,8% (9/48) vs 27,5% (11/40) [ОР 0,61 (95% 0,22 - 1,66)], $p = 0,3354$ (для подгруппы Б).

Закономерно, число пациенток не достигших беременности, выше среди пациенток основной группы (подгруппы А и Б), отказавшихся от предгравидарной метропластики, по сравнению с контрольной группой (подгруппы А и Б): 100% (18/18) vs 41,5% (27/65) [ОР 23,93 (95% ДИ 3 - 190,8)], $p < 0,001$ (для подгруппы А) и 87% (20/23) vs 27,5% (11/40) [ОР 17,58 (95% ДИ 4,34 - 71,13)], $p < 0,001$ (для подгруппы Б), соответственно, а ЧНБ – значимо была ниже: 0% (0/18) vs 58,5% (38/65) [ОР 0,04 (95% ДИ 0,01 - 0,33)], $p < 0,001$ (для подгруппы А) и 13% (3/23) vs 72,5% (29/40) [ОР 0,04 (95% ДИ 0,01 - 0,18)], $p < 0,001$ (для подгруппы Б). Относительно ЧКБ и ЧР также прослеживается тенденция к более низким показателям для группы пациенток, отказавшихся от проведения предгравидарной метропластики: 0% (0/18) vs 18,5% (12/65) [ОР 0,3

(95% ДИ 0,04 – 2,16)] и 0% (0/18) vs 29,2% (19/65) [ОР 0,19 (95% ДИ 0,03 - 1,33)], $p = 0,003$ – соответственно, для подгруппы А; 8,7% (2/23) vs 30% (12/40) [ОР 0,29 (95% ДИ 0,07 - 1,18)], $p = 0,0259$ и 0% (0/18) vs 37,5% (15/40) [ОР 0,15 (95% ДИ 0,02 - 1,04)], $p = 0,0012$ – соответственно, для подгруппы Б.

Показатели РПБ – статистически не отличались между группами ($p > 0,05$).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно поставленной цели и задачам исследования на первоначальном этапе для выявления ниши в области рубца на матке после кесарева сечения (КС) пациенткам выполнялись ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) в сочетании с контрастной соногистерографией (СГГ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). При планировании текущего этапа работы нами были изучены работы как отечественных, так и зарубежных коллег, относительно выбора предпочтительного метода диагностики. Учитывая, многочисленные разночтения в представляемых различными авторами данных, нами было принято решение сочетать использование вышеперечисленных методов.

Принимая во внимание разноречивые рекомендации о дне менструального цикла, когда предпочтительно ориентировать пациенток на проведение УЗИ/СГГ для визуализации ниши с жидкостным содержимым, в нашей работе инструментальное исследование выполнялось на 7-9 день менструального цикла. Этому есть ряд объяснений: во-первых, в работе использовались цитологический и гистологический методы диагностики для подтверждения либо исключения воспалительных изменений в эндометрии и жидкостном образовании ниши, поэтому мы старались сочетать проведение УЗИ и аспирационной биопсии эндометрия; во-вторых, обильное менструальное кровотечение у когорты исследуемых пациенток основной группы, как правило, уже завершилось к данным дня цикла (сохранялись скудные мажущие выделения, которые пациентки отмечали длительно), что снижало риски массивного ретроградного заброса менструальной крови в брюшную полость; в-третьих, учитывая, что дни менструации завершились, мы могли более точно описать наличие патологического жидкостного образования в полости ниши. Допускалось проведение УЗИ и с 5го дня менструального цикла (например, среди пациенток контрольной группы, при отсутствии жалоб с клинически малозначимой нишей), однако, для более точного сопоставления исследуемых данных между основной и

контрольной группой пациенток, мы старались соблюдать искомые параметры при записи пациенток на ультразвуковую диагностику.

Есть работы, в которых отмечено, что 3D УЗИ более предпочтительно в описании толщины остаточного миометрия (ТОМ), относительно 2D УЗИ [43]. Однако, мы не отметили подобного превосходства, отчасти ввиду того, что после обзорного 2D УЗИ нами сразу выполнялось СГГ, при которой (за счет объемного давления жидкостью) возможно было более тщательно провести измерение ТОМ.

Для проведения СГГ мы использовали Cook-катетер, заполняли его 20-40,0мл стерильного физиологического раствора. Напротив, Saika Amreen и соавт. в своей работе использовали катетер Фолея (диаметр 8,0), но в качестве контрастной жидкости авторы также использовали физиологический раствор, объемом 20-50,0мл [199]

Для более детальной оценки согласованности инструментальных данных, проведение МРТ органов малого таза также планировали на вышеупомянутые дни менструального цикла. Допускалось проведение исследования в цикле предшествующем явке на УЗИ, либо следующем за ним. Для проведения МРТ вполне оправдано было использование аппарата 1,5 Тесла, учитывая высокую разрешающую способность в измерении параметров ниши, и не требующего больших экономических затрат, как при проведении исследования на аппарате 3,0 Тесла.

Для описания характеристики области дефекта рубца на матке после КС (как по данным УЗИ, так и по данным МРТ) мы пользовались протоколом Delphi [118]. При описании ТОМ, измерения проводили строго перпендикулярно, исключая периметрий и эндометрий для более корректной оценки искомого параметра. Нами были отмечены средние значения ТОМ для каждой из исследуемых групп пациенток, при этом для основной группы была отмечена статистически значимая тенденция к более низким показателям ($p < 0,001$), что способствовало большей глубине ниши, увеличению объема и формированию большего «резервуара» для накопления жидкостного компонента.

Касательно инструментальной оценки объема ниши, в литературе существует два варианта представления данных: (а) оценка объема всей области ниши (ниши, прилегающего цервикального канала и полости перешейка); (б) оценка объема только ниши [152]. На наш взгляд, оценка объема только ниши, вероятно, будет более полезной в клинической практике. По нашим данным, у пациенток основной группы объем ниши составлял $> 0,1-1,0\text{см}^3$, что позволяло за данный параметр присвоить 1-2 балла, согласно предложенной шкале.

Примечательно, что в протоколах МРТ исследований в части описания патологического жидкостного образования в нише, врачами-рентгенологами у подавляющего большинства пациенток основной группы описывалось геморрагическое или высокобелковое содержимое. Данный факт, находит подтверждение в патофизиологических моделях влияния жидкостного образования ниши на фертильность [239]

При описании формы ниши, нами были отмечены разнообразные варианты: треугольная, прямоугольная, округлая или неправильной формы. Мы сочли приемлемой классификацию, предложенную Bij de Vaate и соавт. [53], и активно пользовались ею в нашей практике.

Для оценки согласованности описательных данных ниши, представленных двумя методами диагностики, рассчитывали коэффициент конкордации Кендалла $\tau = 0,9380$, $Z = 20,17$, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,919; 0,952), выполняли корреляционный анализ Пирсона и построили диаграмму Блэнда-Алтмана. При анализе чувствительности метода СГГ по сравнению с МРТ показатель составил 83,25% (95% ДИ 77,60-87,71%), что в совокупности свидетельствует о тесной связи между измерениями.

К такому же выводу пришли и Satpathy G. и соавт. в своем исследовании, где для оценки согласованности УЗИ и МРТ также использовали метод Блэнда-Алтмана [203].

Проведенный анализ инструментальных данных позволил нам прийти к заключению, что ультразвуковые методы исследования (2D УЗИ в сочетании СГГ) являются первой линией диагностики для выявления и описания

параметров ниши. МРТ может применяться в практике при наличии возможности и/или в спорных ситуациях, учитывая, что доступность и экономическая эффективность выше для СГГ, а частота выявления ниши и описательные характеристики сопоставимы между вышеуказанными методами. Данный вывод согласуется с работами Torre A. и соавт. [225], Bekiesinska-Figatowska M. и соавт. [48], Saika Amreen и соавт. [199], Satpathy G. и соавт. [203].

Ограничением, как УЗИ методов, так и МРТ исследований является сильная зависимость от оператора и разрешающей возможности оборудования, в связи с чем кажется рациональным способствовать повышению компетентности специалистов ультразвуковой диагностики и врачей-рентгенологов на предмет клинической значимости дефекта рубца на матке в виде ниши и необходимости более детального описания этой области.

Среди пациенток контрольной группы, преобладали клинически малозначимые ниши (0-2 балла по шкале), которые, как правило, были асимптомны и являлись диагностической находкой при выполнении УЗИ на предгравидарном этапе. Напротив, среди пациенток основной группы – ведущей клинической жалобой являлось отсутствие наступления беременности, в сочетании с умеренно-выраженной (3-4 балла) и критической нишей (5-6 баллов).

По нашим данным, распространенность вторичного бесплодия в сочетании с нишей рубца на матке составила 56,8%. Полученные результаты несколько выше литературных, однако, следует отметить ограниченное количество надлежащих клинических исследований, посвященной данной проблеме. Так, по данным Zeller A. и соавт. распространенность бесплодия среди пациенток с нишей рубца на матке составила - 44,9% [260]. Отчасти, это можно объяснить, что количество пациенток, включенных в исследование, было в 3,4 раза меньше, чем в текущей работе (71 vs 243, соответственно).

В отношении других характерных клинических жалоб среди пациенток с нишей рубца на матке после КС на предгравидарном этапе, частота встречаемости постменструальных кровяных выделений составила 56%, при этом статистически значимо чаще встречалось среди пациенток основной группы ($p < 0,001$).

Полученные результаты согласуются с работами других исследователей: Tsuji S. и соавт. отмечали частоту АМК среди пациенток с нишами равную 48% [227], Zeller A. и соавт. - 62% [260], Baranowski W. и соавт. – 65% [47]. Удельный вес прочих клинических жалоб был невелик и статистически значимых значений, как нам, так и другим авторам – не удалось отметить.

Прослеживается тенденция, что у пациенток основной группы число оперативных родоразрешений в анамнезе было выше: достоверно чаще встречается две ($p = 0,02$) и три ($p = 0,028$) операции КС в анамнезе. Напротив, пациентки контрольной группы чаще имеют одну операция КС в анамнезе ($p = 0,019$). Полученные данные согласуются с выводами Osseir и соавт. [179], и подчеркивают важность снижения частоты первого оперативного родоразрешения на национальном уровне.

Необходимо отметить, что нам не удалось найти какие-либо клинические исследования, изучающие взаимосвязь между жидкостным образованием ниши и вторичным бесплодием. Подавляющее большинство литературных данных посвящены обсуждению гипотетических механизмов влияния ниши на фертильность, либо оценке репродуктивных исходов после хирургического лечения симптомных ниш. Поэтому, данное исследование являлось первым в контексте изучения микробного состава ниши и влияния жидкостного содержимого на эндометрий.

При оценке микробиома ниши использовался метод ПЦР в реальном времени. Данный метод также использовался в работах Савельевой Г.М и соавт., Тапильской Н.И и соавт., Cicinelli и соавт., Di Pietro и соавт., Liu и соавт., Moreno и соавт., Wang и соавт., Wu и соавт. и др. [26, 29, 75, 77, 84, 85, 147, 167, 246, 253], однако, исследование микробиома методом ПЦР жидкостного содержимого ниши в нашей работе было выполнено впервые. При планировании дизайна исследования мы намеренно отказались от культурального метода, ввиду определенных ограничений по выявлению трудно культивируемых или некультивируемых микроорганизмов, чувствительности к транспортировке. При этом, на наш взгляд, недооценивается фактическое видовое разнообразие и

переоценивается важность видов, которые непропорционально хорошо растут в стандартных лабораторных условиях. Также мы отказались от метода NGS, который являлся преимущественным в работах по оценке микробиома последних лет [9, 41, 69, 100, 111, 117, 141, 147, 148, 151, 162, 251]. Метод не нашел клинического применения в нашей работе, ввиду экономических и тактических соображений. К тому же заключению пришли и Moreno и соавт., авторы проследили высокую согласованность данных, полученных с помощью ПЦР с данными NGS (результаты совпали в 91,67% наблюдений), в связи с чем пришли к выводу, что ПЦР быстрый и недорогой диагностический метод для идентификации микроорганизмов, связанных с ХЭ [167].

Нами было подтверждено, что состав микробиома влагалища и полости матки был отличным как в основной, так и в контрольной группе при трансцервикальном заборе биоматериала с использованием проводника из поливинилхлоридного материала, что согласуется с работами Moreno I. и соавт. [165], Kitaya K. и соавт. [124], Кебурия Л.К и соавт. [9], Цыпурдеевой Н.Д [31], Шалепо К.В и соавт. [32]

В образцах эндометрия и жидкостного образования ниши, по нашим данным, наиболее часто определялись условно-патогенные микроорганизмы, такие как: *Enterobacteriaceae* (51,79%) $p < 0,0001$, *Streptococcus spp* (42,86%) $p < 0,0001$, *Staphylococcus spp* (46,43%) $p < 0,0001$, *Gardnerella spp.* (23,21%) $p = 0,0065$ - среди пациенток основной группы и *Lactobacillus spp.* (72,0%) $p = 0,008$ - среди пациенток контрольной группы.

Рядом работ было отмечено, что эндометрий с преобладанием *Lactobacillus spp.* более восприимчив к имплантации плодного яйца, чем эндометрий с высоким бактериальным разнообразием и низкой долей *Lactobacillus spp.* Хотя, существуют данные о том, что при признаках воспаления дефицит *Lactobacillus spp.* можно считать вариантом адаптивной нормы [28]. В работе Moreno I. и соавт. [165], была отмечена корреляция сниженного уровня *Lactobacillus* ($< 90\%$) с неблагоприятными репродуктивными исходами. Отмечена более низкая частота

имплантации (23,1% vs 60,7%, $p = 0,02$), частота наступления беременности (33,3%, vs 70,6%, $p = 0,03$), частота клинической беременности (13,3% vs 58,8%, $p = 0,02$) и частота родов (6,7% vs 58,8%, $p = 0,002$).

Наши результаты согласуются и с работой Куono К. и соавт. [141], которые представили сходные данные о недостаточности *Lactobacillus spp.* ($< 90\%$) в образцах эндометрия и вагинального отделяемого женщин с бесплодием (38 и 44,3%) в сравнении со здоровыми добровольцами. Авторы делают заключение, что уровень *Lactobacillus spp.* $> 90\%$ можно рассматривать как один из прогностических факторов успешной имплантации в программах ВРТ. Среди других таксономических единиц авторами были выявлены *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Prevotella*, *Staphylococcus*.

Сходные данные были представлены в исследовании Cicinelli и соавт. [75], где в 58% наблюдений при воспалительных процессах в эндометрии были идентифицированы обычные условно-патогенные микроорганизмы, среди которых преобладали *Streptococcus spp.* - у 27,9% пациенток и бактерии кишечной группы (*Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*) – у 25,5%.

По нашим данным у пациенток основной группы с вторичным бесплодием и нишей с жидкостным содержимым отмечалось более высокое биоразнообразие как в образцах отделяемого влагалища (индекс Шеннона $2,017 \pm 0,093 > 1,060 \pm 0,044$, $p = 0,012$), так и в образцах эндометрия ($3,488 \pm 0,267 > 1,020 \pm 0,040$, $p < 0,0001$). С этой позиции наша работа согласуется с исследованиями Lozano и соавт., Ichiyama Т. и соавт., где доказано, что более высокое биоразнообразие в эндометрии сочетается с меньшей вероятностью имплантации эмбриона, при этом в микробиоте эндометрия отражено более высокое альфа-разнообразие, чем в микробиоте влагалища [117, 151, 93].

Общеизвестно, что риск развития ХЭ и нарушения имплантации многократно увеличивается при персистенции некоторых микроорганизмов в полости матки. Поэтому, одной из задач аналитического этапа нашего исследования было изучение воспалительной реакции в эндометрии у пациенток с нишей рубца на матке после КС.

В текущем исследовании была преимущественно выполнена цитологическая оценка воспалительного компонента эндометрия и жидкостного образования ниши, ввиду ограниченного количества материала для анализа и широких исследовательских целей.

Основными устройствами отбора проб эндометрия и жидкостного содержимого являются устройства Vabra, Pipelle, Tao Brush и устройство SAP-1 [91]. В метаанализе Dijkhuizen и соавт. был сделан вывод, что Pipelle был лучшим устройством для выявления патологии эндометрия [88] и именно Pipelle-зонд использовался в качестве пробоотборника и в нашей работе. Необходимо принять во внимание и еще одно бесспорное преимущество использования пайпель-биопсии в цитологической практике по диагностике ХЭ. Так как с помощью пайпель-биопсии получают образец ткани эндометрия (а не соскоб, как при заборе другими вариантами цитологических щеток), становится возможным проведение оценки соединительно-тканного компонента.

Считается, что сложно интерпретировать различные поражения эндометрия с помощью цитоморфологии, однако, в нашем исследовании в ряде наблюдений мы достоверно визуализировали наличие соединительно-тканного компонента (очаговый фиброз стромы). Общепризнанной «ратификации» цитологического исследования в качестве диагностической процедуры при ХЭ ранее препятствовали трудности, возникающие при интерпретации клеточных результатов из-за ряда факторов (таких как наличие слизи в образце, большого количества элементов крови, клеточное перекрытие и сложная физиология эндометрия) [8, 256].

На международном симпозиуме по иммуноцитохимии в 2016г (Йокогама, Япония) была предложена система отчета «в стиле Bethesda» для жидкостной цитологии эндометрия под названием «система Yokohama», которая позволяет стандартизировать описательную часть между различными специалистами цитопатологами [177].

Проводимое в текущем исследовании стандартное цитологическое исследование эндометрия было дополнено иммуноцитохимическим

исследованием (ИЦХ), с использованием наиболее значимых маркеров воспалительной реакции согласно литературным данным, а именно – CD 138 (плазматические клетки), CD 68 (макрофаги), CD 56 (большие гранулярные лимфоциты), CD 20 (В-лимфоциты), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов).

Учитывая отсутствие клинических исследований по оценке местного иммунитета жидкостного образования и эндометрия ниши рубца на матке на предгравидарном этапе, должного сопоставления с литературными данными проследить не представляется возможным, однако, удалось провести параллели с работами, оценивающими иммунный статус с использованием панели вышеперечисленных маркеров при ХЭ (без ниши рубца на матке), сопровождающимся имплантационной недостаточностью.

В результате проведенного исследования, среди пациенток с вторичным бесплодием и наличием ниши с жидкостным содержимым достоверно чаще отмечался выраженный воспалительный компонент: в большинстве наблюдений описывалась ярко-выраженная макрофагально-гистиоцитарная инфильтрация, что подтверждалось данными о статистически значимой более высокой экспрессии маркера CD 68 (макрофаги), $p < 0,0001$. Известно, что CD 68 участвуют в процессинге (презентации) бактериального / вирусного антигена [72], что поддерживает патофизиологическую модель ХЭ, предложенную Kitaya и соавт. [123]. Также установлено, что активированные макрофаги фагоцитируют сперматозоиды как *in vivo*, так и *in vitro*, что может объяснять гипотетический механизм сперматоксического влияния геморрагического жидкостного образования ниши [46, 113]

Кроме повышения уровня макрофагов в описательной части цитологических заключений имелись данные о скоплениях гемосидерина, эритроцитов. Известно, что макрофаги посредством гемоксигеназы-1 перерабатывают гемовое железо эритроцитов и регулируют клеточный импорт / экспорт металла. Мы предполагаем, что при скоплении геморрагического содержимого в нише может увеличиться эритрофагоцитоз, что приведет к деградации гемоглобина и более высокому воздействию железа, которое

потенциально является цитотоксичным. Таким образом, вышеуказанное повышение уровня макрофагов и скопления гемосидерина в жидкостном содержимом ниши может влиять на снижение фертильности у данной когорты пациенток.

В нашем исследовании также отмечалось статистически значимое увеличение экспрессии маркера CD 138 (плазматические клетки), среди пациенток с вторичным бесплодием в сочетании жидкостным содержимым в проекции ниши ($p = 0,0015$), что подтверждало морфологическую картину ХЭ. Прямая молекулярная функция CD 138 при ХЭ и его возможное участие в реализации репродуктивной недостаточности, до сих пор неясны, однако, выявлено, что частота имплантации у пациентов CD138 «-» была статистически значимо выше, чем у пациентов с CD 138 «+» [254]. Кроме того, чем выше количество клеток, экспрессирующих CD 138, тем хуже исход беременности [98].

Увеличение CD 138 в основной группе пациенток закономерно ассоциировалось с повышением экспрессии CD 20 (В-лимфоциты), $p = 0,0083$, учитывая, что плазматические клетки формируются в результате дифференцировки терминальной антигензависимой стадии развития В-лимфоцитов. Данный факт повышения уровня экспрессии CD 20 при ХЭ нашел отражение и в работах многих других исследователей [89, 223, 130].

При интенсивном течении воспалительного процесса в эндометрии пациенток с жидкостным образованием в нише и бесплодием отмечалась тенденция к повышению CD 56 (большие гранулярные лимфоциты), $p = 0,0011$, что согласуется с работами других авторов по оценке местного иммунитета при ХЭ [6, 130, 131, 144, 184].

Общеизвестно, что при ХЭ изменяются процессы ангиогенеза в эндометрии: описано появление новых кровеносных сосудов капиллярного типа с плотным расположением, сопровождающееся увеличением экспрессии проангиогенного фактора роста VEGF. В нашем исследовании было выявлено преобладание умеренно выраженной экспрессии маркера VEGF для пациенток

основной группы, в то время как среди пациенток контрольной группы было отмечена тенденция к слабо выраженной экспрессии VEGF ($p < 0,001$)

По данным исследования Carvalho и соавт. в 85,7% наблюдений сосудистые изменения были связаны с ХЭ, тогда как ХЭ без сосудистых изменений наблюдалась только в 7,3% [67].

Таким образом, распространенность ХЭ по данным цитологии и ИЦХ (с использованием маркеров – CD 138, CD 68, CD 56, CD 20, VEGF) была статистически значимо более высокой среди пациенток основной группы – 91,07% ($p < 0,001$).

Учитывая, что в преобладающем большинстве литературных данных используется патоморфологическая диагностика ХЭ в рамках нашего исследования в ряде наблюдений было дополнительно выполнено гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (с использованием маркера CD 138). Для контрольной группы забор материала проводился амбулаторно, путем аспирационной пайпель-биопсии эндометрия. Материал для гистологического исследования эндометрия у пациенток основной группы был получен интраоперационно путем диагностического выскабливания (перед проведением метропластики). Морфологическое исследование окрашенных препаратов позволило детально оценить состояние стромы (наличие и характер фиброза, количество и калибр спиральных артерий, толщину их стенок и наличие воспалительной инфильтрации).

Таким образом, распространенность ХЭ по данным гистологии и ИГХ была статистически значимо более высокой среди пациенток основной группы – 80% ($p < 0,001$). При этом в 37,5% была диагностирована неполная морфологическая картина ХЭ, а в 62,5% выявлена развернутая картина ХЭ. Во всех исследуемых образцах, где требовалось уточнение плазмочитарной природы клеток, иммуногистохимическая реакция на CD 138 была положительной, что позволило подтвердить наличие ХЭ у всех пациенток с предварительным диагнозом «неполная морфологическая картина ХЭ». В контрольной группе ХЭ по данным гистологии и ИГХ не выявлялся.

При оценке согласованности двух лабораторных методов исследования в верификации ХЭ нами была выявлена статистически значимая высокая корреляция данных ($p = 0,0001$). Чувствительность цитологического метода диагностики по сравнению с гистологическим составила 95,83% (95% ДИ 79,76-99,26), специфичность 64,29% (95% ДИ 38,76-83,66), положительное прогностическое значение 82,14% (95% ДИ 64,41-92,12), отрицательное прогностическое значение 90,0% (95% ДИ 59,58-98,21), точность 84,21% (95% ДИ 68,06-93,03). Таким образом, выявлена высокая корреляция данных цитологического и гистологического метода исследования в диагностике ХЭ, что позволяет обсуждать практическое использование цитологического метода исследования в диагностике ХЭ.

Анализируя вышеупомянутые клинические и диагностические данные у пациенток с нишей рубца на матке после КС, нами была разработана персонифицированная схема ведения пациенток на предгравидарном этапе, основанная на балльной шкале оценки выраженности ниши. Ключевыми параметрами ниши, включенными в шкалу, явились: клинические жалобы (наличие / отсутствие вторичного бесплодия, АМК) и инструментальные характеристики ниши (ТОМ и объем). Пороговые значения ТОМ были выбраны на основании эмпирического опыта нашей исследовательской группы и ключевых работ отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике. Так, в работе Mashlach R. и соавт. устанавливают 2,5 мм в качестве порогового значения ТОМ, при $\text{ТОМ} > 2-3$ мм рекомендуют гистероскопическое ремоделирование ниши, а при $\text{ТОМ} < 2-3$ мм – методом выбора является лапароскопическая метропластика [157]. Такие же пороговые значения предлагают Torre A. и соавт. [225], Tanimura S. и соавт. [222], Vitale S. и соавт. [242]. В работе Краснопольской К.В. и соавт. [13] критерием выполнения лапароскопической метропластики служило истончение зоны рубца < 3 мм [13], тех же параметров придерживается и Vervoort, A. и соавт. [235], по данным Ножницевой О.Н. и соавт. пороговое значение для выполнения лапароскопической метропластики было 4,3 мм [22], а по данным Karampelas S. и соавт. – 5,0 мм [119].

Согласно предложенной нами шкале представилось возможным выделить три категории ниши: клинически малозначимая (0 – 2 балла), умеренно выраженная (3 – 4 балла) и критическая ниша (5 – 6 баллов). Исходя из предложенной классификации, наблюдалась закономерность: среди пациенток основной группы с вторичным бесплодием и нишей рубца на матке в сочетании с жидкостным содержимым – в 42% и 58% наблюдались умеренно выраженная и критическая ниша соответственно. Напротив, в контрольной группе, ниша без жидкостного компонента была в 100% клинически малозначимой. Резюмируя, чем более выражена ниша – тем более прогностически это неблагоприятно в отношении ее влияния на фертильность.

Ludwin A. и соавт. в своей работе также предлагали балльную классификацию ниши [152]. В качестве параметров для оценки авторы выделяли: объем, ТОМ, дополнительные признаки: наличие ветвей, выраженный спаечный процесс между маткой и мочевым пузырем, эндометриоз рубца. В качестве пороговых значений ТОМ авторы предложили 1 – 3 мм. В интерпретации результатов авторы отметили, что ниша 0 – 2 балла не имеет клинического значения, напротив > 2 баллов – клинически значимая и требует тщательного наблюдения при последующей беременности. Таким образом, шкала Ludwin A. и соавт. фундаментально основана на инструментальных параметрах ниши, без учета объективных клинических данных и не предлагает тактических рекомендаций по предгравидарному лечению, что принципиально отличает ее от предложенной нами шкалы.

Пациенткам основной группы было рекомендовано выполнить метропластику. Исходя из суммы набранных баллов по шкале выраженности ниши, пациентки были разделены на группы тех, кому показана гистероскопическое ремоделирование ниши (3 – 4 балла), и тех, кому рекомендована метропластика лапароскопическим доступом (5 – 6 баллов). Согласно полученным данным, 97 пациенток (70,3%) были прооперированы, а 41 (29,7%) - по разным причинам отложили выполнение оперативного вмешательства.

Перед выполнением лапароскопической метропластики пациенткам старше 38 лет было рекомендовано вступить в программу ВРТ (с целью криоконсервации ооцитов / эмбрионов), чтобы минимизировать влияние временного фактора, необходимого для восстановительных репаративных процессов. Такой же позиции придерживались в своей работе Краснопольская К.В. и соавт. [13]

Выполнение метропластики вне зависимости от доступа описано в многочисленных руководствах по оперативной гинекологии, в нашей работе оперативное вмешательство проводилось по общепринятой технике. После проведения операции была рекомендована контрацепция в течение 2-х месяцев (после гистероскопического ремоделирования ниши) и в течение 6 месяцев (после лапароскопической метропластики). Хотя в настоящее время нет четких рекомендаций о сроках планирования беременности после проведенной метропластики, согласно нашим наблюдениям, процесс восстановления зональной анатомии и архитектоники при формировании рубца занимал в среднем 6 месяцев. В связи с этим мы рекомендовали ориентироваться на результаты контрольной инструментальной оценки по истечению этого срока.

Несмотря на выполнение полноценной метропластики опытными хирургами, приблизительно у 5% пациенток наблюдается повторное формирование дефекта в зоне нового рубца [20, 236], что может быть связано с неполноценностью процессов репарации на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В послеоперационном периоде пациентки получали курс микробоспецифической терапии, ориентированной на данные микробиологического исследования. Так как удельный вес вирусной нагрузки в качестве этиологического фактора ХЭ в нашей работе был клинически не значим, и в большинстве наблюдений был идентифицирован бактериальный агент, первой линией лекарственной терапии было назначение антибиотиков. При выборе лечения присутствовал ряд ограничивающих факторов, таких как подбор оптимального препарата (особенно в группе пациенток, проводивших ранее неадекватное и/или повторяющееся лечение ХЭ либо в случае, когда изучаемая

панель микроорганизмов не была идентифицирована), продолжительность терапии, комплаентность пациенток, а также метод оценки эффективности излечения. По назначению врача физиогинеколога, курс лечения мог быть дополнен физиотерапевтическими воздействиями [10], оказывающими анальгетический, противовоспалительный эффекты.

В 17,28% наблюдений в нашем исследовании микроорганизмы не были идентифицированы, в послеоперационном периоде такие пациентки получали эмпирическую противомикробную терапию. Подобная рекомендация нашла отражение в работах отечественных и зарубежных коллег и была основана на рекомендациях Центров по контролю за заболеваниями (The Centers for Disease Control and Prevention, USA) [96].

В клинической практике мы проводили однократный пролонгированный курс антибактериальной терапии. Наша позиция согласуется с исследованием Song D. и соавт., которые отметили частоту гистопатологического излечения ХЭ - 89,3% после однократного курса антибиотиков в группе лечения по сравнению с 12,7% в контрольной группе [212]. Canumalla S. и соавт. отметили, что пролонгированный курс лечения более эффективен в устранении плазматических клеток [64]. Кроме того, отмечено, что результаты ВРТ после терапии антибиотиками сопоставимы с показателями для пациенток без ХЭ [83, 139, 149, 160, 241].

В литературе встречается и другая позиция, акцентирующая необходимость назначения повторного курса антибактериальной терапии до трех раз [74, 104, 241]. По данным Cicinelli и соавт., отмечено, что среди пациенток с ХЭ у 31,25% выявлен положительный эффект после 1 курса лечения, еще у 31,25% - после 2 циклов и у 19,35% - после 3 циклов терапии, а в 18,75% ХЭ сохранялся даже после 3 курсов антибиотиков. Совокупный показатель излечения ХЭ был значительно выше в группе пациенток, получавших антибиотики по сравнению с группой пациенток, не получавших лечения [74].

Основным ограничением в достижении консенсуса по схемам назначения антибиотиков является отсутствие рандомизированных исследований,

оценивающих эффективность в отношении улучшения репродуктивных исходов. В Вашингтонском университете продолжается рандомизированное клиническое исследование для оценки частоты наступления беременности при отказе от антибиотикотерапии (NCT03386227) [103].

Обсуждается возможность включения адъювантной терапии, такой как противовоспалительные препараты [201, 204], вариант комбинированной терапии при назначении антибактериальных препаратов per os и их внутриматочной инфузии [182], использование внутриматочной инфузии глюкокортикостероидов [262], а также применение пробиотиков [163], прогестинов [191], внутриматочное использование аутологичной плазмы богатой тромбоцитами (PRP-терапия) для пациенток, не реагирующих на традиционные схемы лечения антибиотиками [207]. Однако, данные, демонстрирующие эффективность адъювантной терапии ХЭ и безопасность ее использования – недостаточны, в связи с чем это не нашло отражения в нашем исследовании.

Согласно патофизиологической модели ХЭ, кажутся перспективными исследования по разработке препаратов, направленных на борьбу с фиброзом эндометрия [54, 95, 158] и созданию моделей для отработки механизма действия лекарственных препаратов [38].

Основным ограничением нашего исследования являлось отсутствие контроля излечения ХЭ при последующей биопсии, однако, мы провели оценку репродуктивных исходов, согласно предложенной тактике ведения пациенток. Частота наступления беременности была статистически значимо выше среди прооперированных пациенток, получавших микробоспецифическую терапию в послеоперационном периоде, ($p < 0,001$) и среди пациенток контрольной группы ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами, которые по разным причинам, отложили проведение метропластики. При этом, нами было отмечено достоверное снижение количества пациенток, у кого после проведения метропластики отмечалось жидкостное содержимое в области ниши ($p < 0,001$).

На основании вышесказанного мы полагаем, что маточный фактор вторичного бесплодия был устранен. Частота наступления беременности после

гистероскопической резекции ниши составила 60%: 79,9% пациенток основной группы (подгруппа Б), достигли беременности после ВРТ, 28,6% – спонтанно. Полученные данные о восстановлении фертильности после гистероскопического ремоделирования ниши согласуются с исследованием Shlomo B. Cohen и соавт. [80], в котором оценивали эффективность проведения операции среди 39 пациенток с симптоматической нишей и вторичным бесплодием. Следует отметить, что до проведения операции 32 пациентки пытались спонтанно забеременеть, и 7 пациенток проходили программу ЭКО, но безуспешно. Через 1 год после метропластики забеременели 18 пациенток: 14 спонтанно и 4 после ЭКО, что приводит к кумулятивной частоте беременностей 46,15%. Важно подчеркнуть, что временной интервал наблюдения за пациентками в нашем исследовании был большим, что, вероятно, и привело к более высоким репродуктивным исходам.

К аналогичным результатам пришли в своей работе Zeller A. и соавт. [260], где методом лечения вторичного бесплодия, ассоциированного с нишей была выбрана гистероскопическая резекция ниши. Согласно представленным в работе репродуктивным исходам - 65,5% пациенток достигли беременности, при этом временной интервал наступления беременности в среднем составил 9,3 (5,8–12,7) месяцев после выполнения операции.

В исследовании 2008 года Gubbini и соавт. был продемонстрирован еще более высокий процент наступления беременности после гистероскопической резекции ниши у женщин с вторичным бесплодием - 77,8% [106], а при проспективной оценке в 2011 году - это количество было увеличено до 100% [107]. Сильной стороной этого исследования было, безусловно, проведение комплексного исследования супружеской пары, чтобы исключить иные формы бесплодия, кроме ассоциированного с нишей рубца на матке после КС. Сходные данные по восстановлению фертильности после гистероскопической операции также представлены и во многих других работах [63, 172, 196, 202, 222, 228, 233, 242].

Частота наступления беременности после лапароскопической метропластики в нашей работе составила 64,9%: 86,4% пациенток основной группы (подгруппа Б) достигли беременности после ВРТ, 51,4% – спонтанно. Полученные данные о восстановлении фертильности после лапароскопической метропластики согласуются с данными, представленными Краснопольской К.В. и соавт. - 45,5% [13], Tanimura S. и соавт. - 55,6% [222], Jeremy B. и соавт. - 71,4% [121], Karampelas S. и соавт. - 83,3% [119]. Таким образом, наши и представленные литературные данные свидетельствуют об эффективности восстановления фертильности после лапароскопической метропластики.

Благодаря предложенной предгравидарной тактике ведения пациенток (с учетом балльной шкалы оценки выраженности ниши рубца на матке), среди пациенток, достигших беременности не было зафиксировано таких акушерских осложнений как: разрыв матки по рубцу, беременность в рубце и аномалии прикрепления плаценты (врастание плаценты).

Таким образом, в ходе настоящего исследования было показано, что этиологическим фактором вторичного бесплодия, ассоциированного с нишей рубца на матке после КС, является хронический эндометрит и урогенитальная инфекция. Клиницистам необходимо принимать во внимание вклад этой патологии в структуру женского бесплодия, применять индивидуальную тактику ведения пациенток, включающую предгравидарную метропластику и микробиоспецифическое лечение в послеоперационном этапе для реализации репродуктивных задач.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковые методы исследования (соногистерография) являются предпочтительными для выявления и характеристики ниши рубца на матке после кесарева сечения. Чувствительность соногистерографии по сравнению с магнитно-резонансной томографией составила 83,25% (95% ДИ 77,60 - 87,71).

Магнитно-резонансная томография способствует большей наглядности и может применяться в практике дополнительно, при наличии возможности и / или в спорных ситуациях.

2. Распространенность вторичного бесплодия среди пациенток с нишей рубца на матке после кесарева сечения достигает 56,8%. Клиническими симптомами у пациенток с умеренно выраженной и критической нишей рубца на матке в сочетании с жидкостным содержимым являются аномальное маточное кровотечение – в 96,4% , хроническая тазовая боль – 4,35%, диспареуния – 2,9%. Среди пациенток с клинически малозначимой нишей без жидкостного содержимого жалобы отсутствуют у 97,1%.

3. В образцах отделяемого влагалища наиболее часто, как в основной группе, так и в контрольной группе, обнаруживаются *Lactobacillus* spp., уровень которых статистически значимо выше в контрольной группе (60,71% и 96,0% соответственно), $p < 0,0001$.

В образцах эндометрия и жидкостного содержимого ниши наиболее часто определяются условно-патогенные микроорганизмы, такие как: *Enterobacteriaceae* (51,79%) $p < 0,0001$, *Streptococcus* spp (42,86%) $p < 0,0001$, *Staphylococcus* spp (46,43%) $p < 0,0001$, *Gardnerella* spp. (23,21%) $p = 0,0065$ – у пациенток основной группы и *Lactobacillus* spp. (72,0%) $p = 0,008$ – у пациенток контрольной группы.

4. Среди пациенток с вторичным бесплодием и наличием ниши с жидкостным содержимым распространенность хронического эндометрита достигает 80% (по данным гистологического, иммуногистохимического исследования) – 90% (по данным цитологического, иммуноцитохимического исследования).

Чувствительность цитологического метода по сравнению с гистологическим в диагностике хронического эндометрита составила 95,83% (95% ДИ 79,76 - 99,26), специфичность – 64,29% (95% ДИ 38,76 - 83,66), точность – 84,21% (95% 68,06 - 93,03).

Среди пациенток контрольной группы в отсутствии жидкостного содержимого в нише, хронический эндометрит по данным гистологического, иммуногистохимического исследования не верифицируется.

5. Предложенная балльная шкала оценки выраженности ниши рубца на матке после кесарева сечения позволяет персонифицировать тактику ведения пациенток на предгравидарном этапе.

6. Объем оперативного лечения определяется в соответствии с предлагаемой балльной шкалой оценки выраженности ниши: при 0 - 2 баллах – не требуется проведение операции, при 3 - 4 баллах показано оперативное лечение в объеме гистероскопического ремоделирования ниши, при 5 - 6 баллах – в объеме лапароскопической метропластики.

7. Частота наступления беременности после гистероскопической резекции ниши составляет 60,0%: в результате ВРТ достигли беременности 79,9% пациенток, самопроизвольная беременность наступила у 28,6% женщин.

Частота наступления беременности после лапароскопической метропластики составляет 64,9%: в результате ВРТ достигли беременности 86,4% пациенток, самопроизвольная беременность наступила у 51,4% женщин.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Всех пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения и вторичным бесплодием, возникшим после оперативного родоразрешения, следует относить к группе риска формирования клинически значимой ниши рубца на матке.

2. Для выявления и характеристики параметров ниши требуется проведение ультразвукового исследования, дополненного контрастной соногистерографией на 7-9 день менструального цикла. При оценке ниши отмечается наличие либо отсутствие жидкостного образования, а также выполняются измерения размеров ниши: длины, глубины – в сагиттальной плоскости, ширины – в поперечной плоскости, вычисляется толщина остаточного миометрия и объем ниши. При наличии возможности рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии органов малого таза на 7-9 день менструального цикла, без контрастирования, на аппарате 1,5 Тесла.

3. Выявление жидкостного образования ниши на предгравидарном этапе требует проведение аспирационной биопсии для оценки микробиома ниши и проведения морфологического исследования эндометрия. При верификации хронического эндометрита и урогенитальной инфекции требуются лечебные мероприятия.

4. При характеристике ниши целесообразно оценивать ее по балльной шкале. На этапе предгравидарной подготовки при умеренно выраженной и критической нише с жидкостным содержимым требуется проведение оперативного лечения. Объем оперативного вмешательства и доступ будет решен исходя из количества набранных баллов по шкале выраженности ниши: при 3 - 4 баллах показано оперативное лечение в объеме гистероскопического ремоделирования ниши, при 5 - 6 баллах – в объеме лапароскопической метропластики.

5. Планирование беременности и вступление в протокол ВРТ рекомендуется через 2 месяца после гистероскопического ремоделирования ниши и 6 месяцев после лапароскопической метропластики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	– антимюллеровский гормон
АМК	– аномальное маточное кровотечение
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ДИ	– доверительный интервал
ЖЦ	– жидкостная цитология
ИМТ	– индекс массы тела
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИЦХ	– иммуноцитохимическое исследование
КАФ	– количество антральных фолликулов
КС	– кесарево сечение
ЛОС	– летучие органические соединения
ЛС	– лапароскопия
МРТ	– магниторезонансная томография
ОШ	– отношение шансов
ОР	– относительный риск
ПГТ	– предимплантационное генетическое тестирование
ПК	– плазматические клетки
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	- перенос эмбриона
РПБ	– ранние потери беременности
СГГ	- соногистерография
ТОМ	– толщина остаточного миометрия
ТПМ	– толщина прилежащего миометрия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ХЭ	– хронический эндометрит
ЧКБ	– частота клинической беременности

ЧНБ – частота наступления беременности

ЧР – частота родов

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Асс – точность

ES – образец эндометрия

Mean – среднее значение

Median – медиана

NGS – секвенирование нового поколения

NPV – отрицательное прогностическое значение

Se – чувствительность

Sp – специфичность

Std.Dev – стандартное отклонение

PPV - положительное прогностическое значение

VS – отделяемое влагалища

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боярский, К.Ю. Микробиом репродуктивной системы человека / К. Ю. Боярский, Е. И. Кахиани // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25. - №4. – С.27-34.
2. Вученович Ю.Д. Альтернатива повторному кесареву сечению / Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 15-22.
3. Глузман, Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Под ред. Д.Ф Глузмана. – К.: МОРИОН, 2003. – 156 с.
4. Глухов, Е.Ю. Хронический эндометрит и несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Отдаленные результаты метропластики / Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке, Е.И. Нефф [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2019. - №2. – С.126-34.
5. Доброхотова, Ю.Э. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная [и соавт.] // Гинекология. - 2019. - №5. – С.49-52.
6. Зароченцева, Н. В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Vol.13. - №5. – Р.21-27.
7. Ищенко, А.И. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства / А.И. Ищенко, А.И. Давыдов, Л.С. Александров [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Vol.17. - №4. – Р.51–59.
8. Карпова, А.Е. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия (обзор литературы) / А.Е. Карпова, И.П. Шабалова, Л.Г. Созаева [и соавт.] // Клиническая диагностика. – 2021. – Т.66. - №2. – С.87-94.

9. Кебурия, Л.К. Микробиота полости матки и неудачи имплантации. Есть ли связь? / Л.К. Кебурия, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2021. - №.7. – С.133-143.
10. Коган, И.Ю. Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей / под ред. И. Ю. Когана. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 480 с.
11. Колмык, В.А. Гистологическая и иммуногистохимическая верификация хронического эндометрита у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / В.А. Колмык, Г.Ф. Кутушева, Р.А. Насыров // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т.3. С.29-32.
12. Корсак, В.С. Руководство по клинической эмбриологии / В.С. Корсак, А.В. Балахонов, Н.К. Бичева [и соавт.] - 2-е изд. - М.: СИМК, 2019. – 224 с.
13. Краснопольская, К. В. Прегравидарная метропластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО / К. В. Краснопольская, А.А. Попов, М.А. Чечнева М. А. [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т.21. - №3. – Р.56-62.
14. Краснопольский, В.И. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения (редакционная статья) / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. – Т.15. - № 3. – С.4-8.
15. Курцер, М.А. Вторичное бесплодие, ассоциированное с нишей рубца на матке после кесарева сечения / М.А. Курцер, Н.М. Егикян, Н.А. Савельева [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19. - № 5. – С.95-101.
16. Курцер, М.А. Оптимизация предгравидарной тактики ведения пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения / М.А. Курцер, Н.М. Егикян, Н.А. Савельева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2021. - №12. – С.68-75.

17. Курцер, М.А. Распространенность хронического эндометрита у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей в проекции рубца на матке после кесарева сечения // М.А. Курцер, Н.М. Егилян, Н.А. Савельева [и соавт.] // Гинекология. – 2022. – Т.24. - №2. – С.88-94.
18. Курцер, М.А. Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения / М.А. Курцер, Н.М. Егилян, Н.А. Савельева [и соавт.] // Гинекология. – 2021. – Т.23. - №6. – С.499-503.
19. Макиян, З.Н. Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом / З.Н. Макиян, Л.В. Адамян, В.В. Карабач [и соавт.] // Акушерство и гинекология. 2020; 2:104-110.
20. Мартынов, С.А. Дефект рубца на матке после кесарева сечения: диагностика и лечение вне беременности / С.А. Мартынов // Гинекология. – 2020. - Т.22. – N 3. – С.6–10.
21. Мартынов, С.А. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты / С.А. Мартынов, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2020. – Т.22. - № 5. С.70-75.
22. Ножницева, О.Н. Оптимизация диагностики и хирургического лечения локального истончения рубца на матке после операции кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2020. – 142 с.
23. Михалёв, С.А. Клинико-морфологические проявления хронического эндометрита и урогенитальной инфекции в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщины сроков : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2019. – 144 с.
24. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2020 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. М.; 2021

25. Попов, А.А. Эндоскопические методы диагностики и хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения / А.А. Попов, А.А., Федоров, В.С Вроцкая [и соавт.] // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. - №1. – С.54-57.
26. Савельева, Г.М. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки / Г.М. Савельева, С.А. Михалев, А.Г. Коноплянников [и соавт.] // Клиническая практика. – 2018. – Т.9. - №2. – С.36-41.
27. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
28. Табеева, Г.И. Современные представления о микробиоте в гинекологии / Г.И. Табеева, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - №2. – С.38-44.
29. Тапильская, Н.И. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием / Н.И. Тапильская, О.В. Будиловская, А.А. Крысанова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – Т.4. – С.72-81.
30. Толибова, Г.Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещев [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64. – №4. – С.69-77.
31. Цыпурдеева, Н.Д. Оптимизация лечения хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 141 с.
32. Шалепо, К.В. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии / К.В. Шалепо, Т.Г. Михайленко, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. – Т.65. – №4. – С.65-75.

33. Шмаков, Р.Г. Кесарево сечение. Показания, хирургическая техника, методы обезболивания: учебное пособие / Р. Г Шмаков, О. Р. Баев, О. Г. Пекарев [и соавт.]. - Москва: Изд. НЦАГиП МЗ РФ им. В. И. Кулакова, 2019. - 71 с.
34. Abalos, E. Caesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomized controlled trial / E. Abalos, V. Addo, P. Brocklehurst [et al] // Lancet. - 2013. - №382. – P.324-248.
35. Abalos, E. Caesarean section surgical techniques: 3 year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial / E. Abalos, V. Addo, P. Brocklehurst [CORONIS collaborative group] // Lancet. – 2016. - Vol.388. - №10039. P.62-72.
36. AbdullGaffar, B. Histopathologic Approach to Uterine Niche: What to Expect and to Report in Hysteroscopy-Resected Isthmocele Specimens / B. AbdullGaffar, A. Almulla // Int J Surg Pathol. – 2021. Online ahead of print.
37. Agten, K.A. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted "on the scar" versus "in the niche" / K. Agten, G. Cali, A. Monteagudo [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.216. - №5. – P.510.e1-510.e6.
38. Ahn, J. Three-dimensional microengineered vascularised endometrium-on-a-chip / J. Ahn, M. Yoon, S. Hong [et al.] // Hum Reprod. – 2021. - Vol.36. - №10. – P.2720-2731.
39. Akahane, T. Direct next-generation sequencing analysis using endometrial liquid-based cytology specimens for rapid cancer genomic profiling / T. Akahane, I. Kitazono, Y. Kobayashi [et al.] // Diagn Cytopathol. – 2021. – Vol.49. - №9. – P.1078-1085.
40. Akahane, T. Next-generation sequencing analysis of endometrial screening liquid-based cytology specimens: a comparative study to tissue specimens / T. Akahane, I. Kitazono, S. Yanazume [et al.] // BMC Med Genomics. – 2020. – Vol.13. - №1. – P.101.
41. Akiyama, K. Molecular detection of microbial colonization in cervical mucus of women with and without endometriosis / K. Akiyama, K.

Nishioka, K. Khan [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2019. – Vol.82. - №2. – P.e13147.

42. Akman, M.A. Endometrial fluid visualized through ultrasonography during ovarian stimulation in IVF cycles impairs the outcome in tubal factor, but not PCOS, patients / M.A. Akman, H.F. Erden, M. Bahceci // Hum Reprod. – 2005. – Vol.20. - №4. – P.906-909.

43. Alalfy, M. Evaluation of the Cesarean Scar Niche In Women With Secondary Infertility Undergoing ICSI Using 2D Sonohysterography Versus 3D Sonohysterography and Setting a Standard Criteria; Alalfy Simple Rules for Scar Assessment by Ultrasound To Prevent Health Problems for Women / M. Alalfy, O.M. Osman, S. Salama [et al.] // Int J Womens Health. – 2020. – №12. – P. 965-974.

44. Antila-Langsjo, R.M. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors / R.M. Antila-Langsjo, J.U. Maenpaa, H.S. Huhtala [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol.219. - №5. P.458.e1-458.e8.

45. Apostolou, G. Cytodiagnosis of endometrial carcinoma and hyperplasia on imprint smears with additional immunocytochemistry using Ki-67 and p53 biomarkers / G. Apostolou, N. Apostolou, C. Nikolaidou [et al.] // Cytopathology. – 2014. – Vol.25. - №2. – P.86-94.

46. Arumugam K. Endometriosis and infertility: raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction / K. Arumugam // Hum Reprod. – 1994. – Vol.9. - №6. – P.1153-1157.

47. Baranowski, W. Isthmocele - To Treat or Not to Treat? / W. Baranowski, J. Doniec, M. Szafarowska // AJBSR. – 2020. – Vol.7. - №6.

48. Bekiesinska-Figatowska, M. Magnetic resonance imaging of the female pelvis after Cesarean section: a pictorial review / M.Bekiesinska-Figatowska //Insights Imaging. – 2020. – Vol.11. – №1. P.75.

49. Benner, M. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile Endometrium / M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten [et al.] // Hum Reprod Update. – 2018. – Vol.24. - №4. – P.393-415.

50. Berg, G. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges / G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer [et al.] // *Microbiome*. – 2020. – Vol.8. - №103.
51. Betran, A.P. WHO Statement on Caesarean Section Rates / A.P. Betran, M.R. Torloni, J.J. Zhang [and the WHO Working Group on Caesarean Section] // *BJOG*. – 2016. – Vol. 123. - №5. - P.667-70.
52. Bij de Vaate, A.J. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review / A.J. Bij de Vaate, L.F. van der Voet, O. Naji [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. - 2014. - №43. – P.372-382.
53. Bij de Vaate, A.J. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting / A.J. Bij de Vaate, H.A. Brölmann, L.F. van der Voet [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol.37. - №1. – P.93-99.
54. Boomsma, C.M. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF / C.M. Boomsma, A. Kavelaars, M.J. Eijkemans [et al.] // *Hum Reprod*. – 2009. – Vol.24. - №6. – P.1427-1435.
55. Boomsma, C.M. Ovarian stimulation for in vitro fertilization alters the intrauterine cytokine, chemokine, and growth factor milieu encountered by the embryo / C. Boomsma, A. Kavelaars, M. Eijkemans [et al.] // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol.94. - №5. – P.1764-1768.
56. Brookheart, R.T. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score / R.T. Brookheart, W.G. Lewis, J.F. Peiper [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2019. Vol.220. - №5. – P.476.e1-476.e11.
57. Buccoliero, A. Liquid-based endometrial cytology: cyto-histological correlation in a population of 917 women / A. Buccoliero, C. Gheri, F. Castiglione [et al.] // *Cytopathology*. - 2007. – Vol.18. - №4. – P.241-249.
58. Budny-Winska, J. Uterine niche after cesarean section: a review of diagnostic methods / J. Budny-Winska, M. Pomorski // *Ginekol Pol*. – 2021. – Vol.92. - №10. – P.726-730.

59. Bujold, E. Caesarean section surgical techniques: a randomized factorial trial (CAESAR) / E. Bujold, M. Goyet, S. Marcoux [et al.] // BJOG. – 2010. - №117. – P.1366-1376.
60. Bulletti, C. Uterine contractility and embryo implantation / C. Bulletti, D. de Ziegler // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2006. – Vol.18. - №4. – P.473-84.
61. Burney, R.O. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis / R. Burney, S. Talbi, A. Hamilton [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol.148. – P.3814–3826.
62. Buzzaccarini, G. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2020. – Vol.37. - №12. – P.2897-2911.
63. Calzolari, S. Prevalence of Infertility Among Patients With Isthmocele and Fertility Outcome After Isthmocele Surgical Treatment: A Retrospective Study / S. Calzolari, G. Sisti, D. Pavone [et al.] // Ochsner J. – 2019. – Vol.19. - №3. – P.204-209.
64. Canumalla, S. What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology? / S. Canumalla, J. Blakemore, J. Grifo [et al.] // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol.112. - №3. – P.e333
65. Carbillon, L. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in the human endometrium prior to in vitro fertilization and embryo transfer / L. Carbillon, A. Lemaistre, A. Manoux [et al.] // Pathol Biol (Paris). – 1998. – Vol.46. - №1. – P.21-28.
66. Carosso, A. Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study / A. Carosso, A. Revelli, G. Gennarelli [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2020. – Vol.37. - №9. – P.2315-2326.

67. Carvalho, F.M. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F. Carvalho, F. Aguiar, R. Tomioka [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Vol.170. - №1. – P.152–156.
68. Chen, C. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // Nat Commun. – 2017. – Vol.8. - №875.
69. Chen, W. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving *in vitro* Fertilization With and Without Chronic Endometritis / W. Chen, K. Wei, X. He [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2021. – Vol.9. - №693267.
70. Cheong, Y. Uterine secretomics: a window on the maternal-embryo interface / Y. Cheong, C. Boomsma, C. Heijnen [et al.] // Fertil Steril. – 2013. – Vol.99. - №4. - P:1093-1099.
71. Chien, L.W. Fluid accumulation within the uterine cavity reduces pregnancy rates in women undergoing IVF / L.W. Chien, H.K. Au, J. Xiao [et al.] // Hum Reprod. – 2002. - Vol.17. - №2. – P.351-356.
72. Chistiakov, D.A. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker / D. Chistiakov, M. Killingsworth, V. Myasoedova A [et al.] // Lab Invest. – 2017. – Vol.97. - №1. – P.4-13.
73. Cicinelli, E. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties / E. Cicinelli, R. Cicinelli, A. Vitagliano // Fertil Steril. – 2021. – Vol.115. –№6. – P.1445-1446.
74. Cicinelli, E. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study / E. Cicinelli, L. Resta, V. Loizzi [et al.] // Fertil Steril. – 2021. – Vol.115. - №6. – P.1541-1548.
75. Cicinelli, E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // Fertil Steril. – 2008. – Vol.89. - №3. P.677-684.

76. Cicinelli, E. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining / E. Cicinelli, S. Haimovich, D. De Ziegler [International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis] // J Assist Reprod Genet. – 2022. – Vol.39. - №1. – P.219-226.
77. Cicinelli, E. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // Gynecol Obstet Investig. – 2009. – Vol.68. - №108–115.
78. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Hum Reprod. – 2015. –Vol.30. -№2. – P.323-30.
79. Cicinelli, E. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study / E. Cicinelli, A. Vitagliano, A. Kumar [International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis] // Fertil Steril. – 2019. – Vol.112. – №1. – P.162-173.
80. Cohen, S.B. Fertility success rates in patients with secondary infertility and symptomatic cesarean scar niche undergoing hysteroscopic niche resection / S.B. Cohen, J. Bouaziz, O.A. Bar [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2020. – Vol.36. - №10. – P.912-916.
81. Coughlan, C. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan, W. Ledger, Q. Wang [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2014. – №28. – P.14–38.
82. Dechaud, H. Evaluation of endometrial inflammation by quantification of macrophages, T lymphocytes, and interleukin-1 and -6 in human endometrium / H. Dechaud, T. Maudelonde, J. Daures [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 1998. – Vol.15. - №10. – P.612-618.

83. Demirdag, E. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure / E. Demirdag, I. Guler, C.Akdulum [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2021. – Vol.47. - №12. – P.4350-4356.
84. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. Guglielmino [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2013. – Vol.69. – P.509–517.
85. Di Pietro, C. MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by chronic endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity / C. Di Pietro, S. Caruso, R. Battaglia [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2018. - №80. – P.e12858.
86. Diao, J. Caesarean section defects may affect pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer: a retrospective study / J. Diao, G. Gao, Y. Zhang [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol.21. - №1. – P.487.
87. DiGiulio, D. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy / D. DiGiulio, B. Callahan, P. McMurdie [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2015. – Vol.112.- №35. – P.11060-11065.
88. Dijkhuizen, F.P. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis / F.P. Dijkhuizen, B.W. Mol, H.A. Brolmann [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol.89. - №8. – P.1765-72.
89. Disep, B. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis / B. Disep, B. Innes, H. Cochrane [et al.] // Histopathology. – 2004. – Vol.45. - №6. – P.625-632.
90. Donders, G.G. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / G.G. Donders, K.V. Calsteren, G. Bellen [et al.] // BJOG. – 2009. – Vol.116. – №10. – P.1315-1324.

91. Du, J. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions / J. Du, Y. Li, S. Lv [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2016. – Vol.142. - №12. – P.2515-2522.
92. Early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin No. 200. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2018.
93. Eckburg, P.B. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein [et al.] // Science. – 2005. – Vol.308. – №5728. – P.1635-1638.
94. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline 126. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). - 2021.
95. Eremichev, R. Scar-Free Healing of Endometrium: Tissue-Specific Program of Stromal Cells and Its Induction by Soluble Factors Produced After Damage / R. Eremichev, M. Kulebyakina, K. Alexandrushkina [et al.] // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol.9. - №616893.
96. Espinos, J. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis / J. Espinos, F. Fabregues, J. Fontes [Spanish Infertility SWOT Group (SISG)] //Reprod Biomed Online. – 2021. – Vol.42. - №5. – P.939-951.
97. Eytan, O. The mechanism of hydrosalpinx in embryo implantation / O. Eytan, F. Azem, I. Gull [et al.] // Hum Reprod. – 2001. – Vol.16. - №12. – P.2662-2667.
98. Fan, X. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure / X. Fan, X. Li, Y. [et al.] // Fertil Steril. – 2019. – Vol.112. - №6. – P.1103-1111.
99. Fanchin, R. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome / R. Fanchin, A. Harmas, F. Benaoudia // Fertil Steril. – 1998. – Vol.70. - №5. – P.866-870.
100. Franasiak, J.M. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit / J.M. Franasiak,

M.D. Werner, C.R. Juneau [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33. - №1. – P.129-136.

101. Frank, T. Granulomatous endometritis associated with histologically occult cytomegalovirus in a healthy patient / T. Frank, K. Himebaugh, M. Wilson // Am J Surg Pathol. – 1992. – Vol.16. -№7. – P.716-720.

102. Friedenthal, J. The association between prior cesarean delivery and subsequent in vitro fertilization outcomes in women undergoing autologous, frozen-thawed single euploid embryo transfer / J. Friedenthal, T. Alkon-Meadows, C. Hernandez-Nieto [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol.225. - №3. – P.287.e1-287.e8.

103. García-Velasco, J.A. The reproductive microbiome - clinical practice recommendations for fertility specialists / J.A. García-Velasco, D. Budding, H. Campe [et al.] // Reprod Biomed Online. - 2020. – Vol.41. - №3. – P.443-453.

104. Gay, C. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss / C. Gay, N. Hamdaoui, V. Pauly [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2021. – Vol.50. - №5. – P.102034.

105. Grier. MUM-1 Immunohistochemistry in the Identification of Plasma Cells in Endometrium / Grier, Mott, Sirintrapun // American Journal of Clinical Pathology. – 2021. – Vol.138. - №A326.

106. Gubbini, G. Resectoscopic correction of the "isthmocele" in women with postmenstrual abnormal uterine bleeding and secondary infertility / G. Gubbini, P. Casadio, E. Marra // J Minim Invasive Gynecol. – 2008. – Vol.15. - №2. – P.172-175.

107. Gubbini, G. Surgical hysteroscopic treatment of cesarean-induced isthmocele in restoring fertility: prospective study / G. Gubbini, G. Centini, D. Nascetti [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2011. – Vol.18. - №2. – P.234-237.

108. Gurbuz, A.S. Non-Invasive Isthmocele Treatment: A New Therapeutic Option During Assisted Reproductive Technology Cycles? / A. Gurbuz, F. Gode, N. Ozcimen // J Clin Med Res. – 2020. – Vol.12. - №5. – P.307-314.

109. Gurol-Urganci, I. Impact of Caesarean section on subsequent fertility: a systematic review and meta-analysis / I. Gurol-Urganci, S. Bou-Antoun, C. Lim [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol.28. - №7. – P.1943-1952.
110. Haahr, T. Vaginal microbiota and IVF outcomes: poor diagnosis results in flawed conclusions / T. Haahr, J. Jensen, P. Humaidan // *Reprod Biomed Online.* – 2019. – Vol.39. - №1. – P.178.
111. Hashimoto, T. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? / T. Hashimoto, K. Kyono // *J Assist Reprod Genet.* – 2019. – Vol.36. - №12. – P.2471-2479.
112. Herlihy, N.S. Lending clarity via specificity to the diagnosis of chronic endometritis / N.S. Herlihy, J.M. Franasiak // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol.116. - №3. – P.680-681.
113. Hill, J.A. The effects of lymphokines and monokines on human sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test / J. Hill, J.Cohen, D. Anderson // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. – Vol.160. - №5(1). – P.1154-1159.
114. Hirai, Y. Liquid-based endometrial cytology using SurePath is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multicentre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists / Y. Hirai, K. Sakamoto, H.Fujiwara [et al.] // *Cytopathology.* – 2019. – Vol.30. - №2. – P.223-228.
115. Hirata, K. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome / K. Hirata, F. Kimura, A. Nakamura [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol.21. - №1. – P.94.
116. Huang, W. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis / W. Huang, B. Liu, Y. He [et al.] // *J Reprod Immunol.* – 2020. - №140. – P.103-146.
117. Ichiyama, T. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure / T.

Ichiyama, K. Kuroda, Y. Nagai [et al.] // *Reprod Med Biol.* – 2021. – Vol.20. -№3. – P.334-344.

118. Jordans, I.P. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure / I.P. Jordans, R.A. de Leeuw, S.I. Stegwee [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol.53. - №1. P.107-115.

119. Karampelas, S. Laparoscopic Isthmocele Repair: Efficacy and Benefits before and after Subsequent Cesarean Section / S. Karampelas, G. Salem Wehbe, L. de Landsheere [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10. - №24. – P.5785.

120. Kasius, J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgain // *Fertil. Steril.* – 2011. - №96. – P.1451–1456.

121. Jeremy, B. Uterine ishtmique transmural hernia: results of its repair on symptoms and fertility / B. Jeremy, C. Bonneau, E. Guillo [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2013. - №41. – P.588–596.

122. Kimura, F. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2019. – Vol.45. - №5. – P.951-960.

123. Kitaya, K. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. / K. Kitaya, T. Yasuo // *Mod Pathol.* – 2010. – Vol.23. - №8. – P.1136-46.

124. Kitaya, K. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure / K. Kitaya, Y. Nagai, W. Arai [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2019. - №4893437.

125. Kitaya, K. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol.75. - №1. – P.13-22.

126. Kitaya, K. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? / K. Kitaya, T. Ishikawa // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol.115. - №6. – P.1443-1444.

127. Kitaya, K. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or

without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2014. – Vol.72. - №4. – P.386-91.

128. Kitaya, K. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2018. - №110. P.344–350.

129. Kitaya, K. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya, H. Matsubayashi, Y. Takaya [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2017. – Vol.78. - №5.

130. Kitaya, K. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada, S. Taguchi [et al.] // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol.27. - №12. – P.3474-3480.

131. Kitazawa, J. Alteration in endometrial helper T-cell subgroups in chronic endometritis / J. Kitazawa, F. Kimura, A. Nakamura [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2021. – Vol.85. - №3. – P.e13372.

132. Kjerulff, K.H. Association Between Mode of First Delivery and Subsequent Fecundity and Fertility / K.H. Kjerulff, I.M. Paul, C.S. Weisman [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol.3. - №4. – P.e203076.

133. Kjerulff, K.H. First birth Caesarean section and subsequent fertility: a population-based study in the USA, 2000-2008 / K.H. Kjerulff, J. Zhu, C.S. Weisman [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol.28. - №12. – P.3349-3357.

134. Koedooder, R. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts / R. Koedooder, S. Mackens, A. Budding [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2019. – Vol.25. - №3. – P.298-325.

135. Koot, Y.E. Molecular aspects of implantation failure / Y. Koot, G. Teklenburg, M. Salker [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Vol.1822. - №12. – P.1943-1950.

136. Koot, Y.E. Molecular aspects of implantation failure / Y.E. Koot, G. Teklenburg, M.S. Salker [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2012. – Vol.1822. - №12. – P.1943-1950.

137. Kulshrestha, V. Post-caesarean Niche (Isthmocele) in Uterine Scar: An Update / V. Kulshrestha, N. Agarwal, G. Kachhawa // J Obstet Gynaecol India. – 2020. – Vol.70. -№6. – P.440-446.
138. Kumar, I. Utility of multiparametric MRI in Caesarean section scar characterization and preoperative prediction of scar dehiscence: a prospective study / I. Kumar, A. Verma, M. Matah [et al.] // Acta Radiol. – 2017. – Vol.58. - №7. P. 890-896.
139. Kuroda, K. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes / K. Kuroda, T. Horikawa, A. Moriyama [et al.] // Immun Inflamm Dis. – 2020. – Vol.8. - №4. – P.650-658.
140. Kushnir, V. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis / V. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2016. – Vol.75. - №6. – P.672-677.
141. Kyono, K. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: a single-center pilot study / K. Kyono, T. Hashimoto, Y. Nagai [et al.] // Reprod Med Biol. – 2018. – Vol.17. №3. – P.297-306.
142. Lawrenz, B. Isthmocele and ovarian stimulation for IVF: considerations for a reproductive medicine specialist / B. Lawrenz, L. Melado, N. Garrido [et al.] // Hum Reprod. – 2020. – Vol.35. - №1. – P.89-99.
143. Li, Y. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? / Y. Li, S. Xu, S. Yu [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2021. – Vol.85. - №5. – P.e13369.
144. Li, Y. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure / Y. Li, S. Yu, C. Huang [et al.] // Fertil Steril. – 2020. – Vol.113. - №1. – P.187-196.
145. Liu, H. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis / H. Liu, J. Song, F. Zhang [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2020. – Vol.27. - №5. – P.1127-1132.

146. Liu, Y. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y. Liu, X. Chen, J. Huang [et al.] // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol.109. - №5. – P.832-839.
147. Liu, Y. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method / Y. Liu, E. Ko, K. Wong [et al.] // *Fertil Steril.* – 2019. – Vol.112. - №4. – P.707-717.
148. Liu, Y. Systematic Comparison of Bacterial Colonization of Endometrial Tissue and Fluid Samples in Recurrent Miscarriage Patients: Implications for Future Endometrial Microbiome Studies / Y. Liu, K. Wong, E. Ko [et al.] // *Clin Chem.* – 2018. – Vol.64. - №12. – P.1743-1752.
149. Llor, C. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem / C. Llor, L. Bjerrum // *Ther. Adv. Drug. Saf.* – 2014. - №5. – P.229–241.
150. Lousse, J. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid / J. Lousse, S. Defrere, A. Van Langendonck [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol.91. - №5. – P.1668-1675.
151. Lozano, F.M. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis / F. Lozano, A. Bernabeu, B. Lledo [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – №263. – P.25-32.
152. Ludwin, A. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system / A. Ludwin, W.P. Martins, I. Ludwin // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53. - №1. P.139-143.
153. Ludwin, A. Uterine cavity imaging, volume estimation and quantification of degree of deformity using automatic volume calculation: description of technique / A. Ludwin, W.P. Martins, I. Ludwin // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. - №1. – P.138-140.

154. Mansour, R.T. Fluid accumulation of the uterine cavity before embryo transfer: a possible hindrance for implantation / R.T. Mansour, M.A. Aboulghar, G.I. Serour [et al.] // *J In Vitro Fert Embryo Transf.* – 1991. – Vol.8. - №3. – P.157-159.
155. Marchesi, J.R. The vocabulary of microbiome research: a proposal / J.R. Marchesi, J. Ravel // *Microbiome.* – 2015. – Vol.3. - №31.
156. Margulies, S.L. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity / S.L. Margulies, V. Flores, V. Parkash [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2021. Online ahead of print.
157. Mashiach, R. Optimal isthmocele management: hysteroscopic, laparoscopic, or combination / R. Mashiach, Y. Burke // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2021. – Vol.28. - №3. – P.565-574.
158. Maybin, J. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond / J. Maybin, H. Critchley // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol.21. - №6. – P.748-761.
159. McCracken, A.W. Acquired cytomegalovirus infection presenting as viral endometritis / A.W. McCracken, A.N. D'Agostino, A.B. Brucks [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 1974. – Vol.61. -№4. P.556-60.
160. McQueen, D. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes / . McQueen, K. Maniar, A. Hutchinson [et al.] // *Fertil Steril.* – 2021. – Vol.116. - №3. – P.855-861.
161. Mitchell, C. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.212. - №5. – P.611.e1-9.
162. Mlodzik, N. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? / N. Mlodzik, K. Lukaszuk, W. Sieg [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2020. – Vol.91. -№1. P.45-48.
163. Molina, N.M. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? / N.M. Molina, A.

Sola-Leyva, M.J. Saez-Lara [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol.10. - №4. – P.593.

164. Moore, D.E. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization / D.E. Moore, M.R. Soules, N.A. Klein [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – №74. – P.1118–1124.

165. Moreno, I. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F.M. Codoner, F. Vilella [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol.215. - №6. – P.684-703.

166. Moreno, I. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility / I. Moreno, C. Simon // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol.110. - №3. – P.337-343.

167. Moreno, I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol.218. - №6. – P.602.e1-602.e16.

168. Mori, K. A pregnancy prediction system based on uterine peristalsis from ultrasonic images / K. Mori, K. Kitaya, T. Ishikawa [et al.] // *Intelligent Automation & Soft Computing.* / - 2021. – Vol.29. - №2. – P.335–352.

169. Morimune, A. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes / A. Morimune, F. Kimura, A. Nakamura [et al.] // *Am J Reprod Immunol.* – 2021. – Vol.85. - №3. – P.e13357.

170. Mosser, D.M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards // *Nat Rev Immunol.* – 2008. – Vol.8. – №12. – P.958-969.

171. Murphy, D.J. The relationship between Caesarean section and subfertility in a population-based sample of 14 541 pregnancies / D.J. Murphy, G.M. Stirrat, J. Heron [ALSPAC Study Team.] // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol.17. - №7. – P.1914-1917.

172. Mutairi, B. Hysteroscopy in the Treatment of Myometrial Scar Defect (Diverticulum) Following Cesarean Section Delivery: A Systematic Review

and Meta-Analysis / B. Mutairi, I. Alrumaih // *Cureus*. – 2020. – Vol.12. - №11. – P.e11317.

173. Mandar, R. Complementary semiovaginal microbiome in couples / R. Mandar, M. Punab, N. Borovkova [et al.] // *Research in Microbiology*. – 2015. – Vol.166. - №5. – P.440-447.

174. Naji, O. Does the presence of a Caesarean section scar affect implantation site and early pregnancy outcome in women attending an early pregnancy assessment unit? / O. Naji, L. Wynants, A. Smith [et al.] // *Hum Reprod*. – 2013. – №28. – P.1489–1496.

175. Naji, O. Standardized approach for imaging and measuring cesarean section scars using ultrasonography / O. Naji, Y. Abdallah, A. Bij De Vaate [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2012. – №39. - P. 252–259.

176. Nishikawa, T. A study on preserving endometrial glandular architecture during preparation using BD SurePath™ liquid-based cytology reagents: Cellular fixation with preservative fluid requires at least 18 h / T. Nishikawa, H. Suzuki, M. Takeuchi [et al.] // *Cytopathology*. – 2021. Online ahead of print.

177. Norimatsu, Y. A Diagnostic Approach to Endometrial Cytology by Means of Liquid-Based Preparations / Y. Norimatsu, K. Yanoh, Y. Hirai [et al.] // *Acta Cytol*. – 2020. – Vol.64. - №3. – P.195-207.

178. Okoev, G. Infectious causes of miscarriage / G. Okoev, G. Gomcyan, L. Manukyan // *Georgian Med News*. – 2017. – Vol.(268-269). – P.53-58.

179. Osser, O.V. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination / O.V. Osser, L. Jokubkiene, L. Valentin // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol.34. - №1. – P.90-97.

180. Oud, P.S. Flow cytometric analysis and sorting of human endometrial cells after immunocytochemical labeling for cytokeratin using a monoclonal antibody / P.S. Oud, J.B. Henderik, H.L. Beck [et al.] // *Cytometry*. – 1985. – Vol.6. - №2. – P.159-164.

181. Paixao, E.S. Using the Robson classification to assess caesarean section rates in Brazil: an observational study of more than 24 million births from

2011 to 2017 / E. Paixao, C. Bottomley, L. Smeeth [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 21. - №1. - P.589.

182. Pantos, K. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study / K. Pantos, M. Simopoulou, E. Maziotis [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol.11. - №1. – P.15581.

183. Papaefthimiou, M. Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid-based cytology / M. Papaefthimiou, H. Symiakaki, P. Mentzelopoulou [et al.] // Cancer. – 2005. – Vol.105. - №2. – P.56-64.

184. Park, H.J. Chronic endometritis and infertility / H.J. Park, Y.S. Kim, T.K. Yoon [et al.] // Clin Exp Reprod Med. – 2016. – Vol.43. - №4. – P.185-192.

185. Parks, R. Multiple Myeloma 1 Transcription Factor Is Superior to CD138 as a Marker of Plasma Cells in Endometrium / R. Parks, C.Kim , Z. Al-Safi [et al.] // Int J Surg Pathol. – 2019. – Vol.27. - №4. – P.372-379.

186. Patounakis, G. Impact of a prior cesarean delivery on embryo transfer: a prospective study / G. Patounakis, M.C. Ozcan, R.J. Chason [et al.] // Fertil Steril. – 2016. – Vol.106. – №2. – P.311-316.

187. Phillips, J.A. Difficult embryo transfers or blood on catheter and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis / J.A. Phillips, W.P. Martins, C.O. Nastri [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Vol.168. - №2. – P.121-128.

188. Pinto, V. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Fertil Steril. – 2015. – Vol.103. - №4. – P.1049-1052.

189. Puente, E. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges / E. Puente, L. Alonso, A. Lagana [et al.] // Int J Fertil Steril. – 2020. – Vol.13. - №4. – P.250-256.

190. Qayum, K. Single- Versus Double-Layer Uterine Closure After Cesarean Section Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Qayum, I. Kar, J. Sofi [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol.13. - №9. P.e18405.
191. Qu D, Yang M, Tong L, Yu X, Jing Q, Yang Y, et al. Combination of Dydrogesterone and Antibiotic Versus Antibiotic Alone for Chronic Endometritis: a Randomized Controlled Trial Study. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3073-3080. doi: 10.1007/s43032-021-00583-6.
192. Rajaei, S. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure / S. Rajaei, A. Zarnani, M. Jeddi-Tehrani [et al.] // *Iran J Immunol*. – 2011. – Vol.8. - №4. – P.201-208.
193. Rasheedy, R. Agreement between transvaginal ultrasound and saline contrast sonohysterography in evaluation of cesarean scar defect / R. Rasheedy, H. Sammour, A. Elkholy [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. – 2019. – Vol.48. - №10. – P. 827-831.
194. Riemma, G. Reproductive and pregnancy outcomes following embryo transfer in women with previous cesarean section: A systematic review and meta-analysis / G. Riemma, P. De Franciscis, M. Torella [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2021. – Vol.100. - №11. – P.1949-1960.
195. Rimmer, M. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review / M. Rimmer, K. Fishwick, I. Henderson [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2021. – Vol.47. - №2. – P.689-697.
196. Rivero, L.P. Successful treatment with hysteroscopy for infertility due to isthmocele and hydrometra secondary to cesarean section: A case report / L. Rivero, M. Jaimes, F. Camargo [et al.] // *World J Clin Cases*. – 2019. – Vol.7. - №6. – P.753-758.
197. Roberge, S. Impact of uterine closure on residual myometrial thickness after cesarean: a randomized controlled trial / S. Roberge, S. Demers, M. Girard [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol.214. - №4. P.507.e1-507.e6.

198. Roberge, S. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect / S. Roberge, A. Boutin, N. Chaillet [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2012. – Vol.29. - №6. – P.465-471.
199. Saika, A. Sonohysterography: A Formidable Diagnostic Tool in the Evaluation of the Cesarean Scar Defect in Comparison to MRI / A. Saika, L. Cimona, Saldanha, [et al.] // *EMJ Radiol.* – 2021. – Vol.2. - №1. P.83-89.
200. Sammali, F. Dedicated Ultrasound Speckle Tracking for Quantitative Analysis of Uterine Motion Outside Pregnancy / F. Sammali, N. Kuijsters, Y. Huang [et al.] // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* – 2019. - Vol.66. - №3. – P.581-590.
201. Samodelkin, E.I. The role of prostaglandins and cyclooxygenase in pathogenesis of chronic endometritis / E.I. Samodelkin, N.G. Mercucheva, P.V.Kosareva [et al.] // *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* - 2017. – Vol.61. – P.98–100
202. Sanders, A.P. Role of hysteroscopic repair of cesarean scar defect in women with secondary infertility / A.P. Sanders, A. Murji // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol.110. – №3. - P.555-556.
203. Satpathy, G. Comparative accuracy of magnetic resonance morphometry and sonography in assessment of post-cesarean uterine scar / G. Satpathy, I. Kumar, M. Matah [et al.] // *Indian J Radiol Imaging.* – 2018. Vol.28. - №2. – P.169-174.
204. Sekulovski, N. Endometriotic inflammatory microenvironment induced by macrophages can be targeted by niclosamide / N. Sekulovski, A. Whorton, M. Shi [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2019. – Vol.100. – P.398–408.
205. Seliger, G. Does ultrasound-guided intervention during repeat cesarean sections improve uterine scar architecture and reduce the number of scars? A prospective controlled clinical intervention trial / G. Seliger, A. Muendane, K. Chaoui [et al.] // *J Perinat Med.* – 2018. – Vol.46. - №8. – P.857-866.
206. Setubal, A. Treatment for Uterine Isthmoele, A Pouchlike Defect at the Site of a Cesarean Section Scar/ A. Setubal, J. Alves, F. Osório [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25. - №1. – P.38-46.

207. Sfakianoudis, K. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, N. Nitsos [et al.] // *In Vivo*. – 2019. – Vol.33. - №2. – P.515-521.
208. Sharara, F.I. Endometrial fluid collection in women with hydrosalpinx after human chorionic gonadotrophin administration: a report of two cases and implications for management / F.I. Sharara, H.D. McClamrock // *Hum Reprod*. – 1997. – Vol.12. - №12. – P.2816-2819.
209. Sholapurkar, S.L. Etiology of Cesarean Uterine Scar Defect (Niche): Detailed Critical Analysis of Hypotheses and Prevention Strategies and Peritoneal Closure Debate / S.L. Sholapurkar // *J Clin Med Res*. – 2018. – Vol.10. - №3. – P.166-173.
210. Song, D. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure / D. Song, X. Feng, Q. Zhang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2018. - №36. – P.78–83.
211. Song, D. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis / D. Song, T. Li, Y. Zhang, [et al.] // *Fertil Steril*. – 2019. – Vol.111. - №4. – P.772-779.
212. Song, D. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial / D. Song, Y. He, Y. Wang [et al.] // *Fertil Steril*. – 2021. – Vol.115. - №6. – P.1549-1556.
213. Stegwee, S.I. Cost-effectiveness of single-layer versus double-layer uterine closure during caesarean section on postmenstrual spotting: economic evaluation alongside a randomised controlled trial / S.I. Stegwee, Â.J. Ben, M. El Alili [2Close study group] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol.11. - №7. - P.e044340.
214. Stegwee, S.I. Improved health-related quality of life in the first year after laparoscopic niche resection: a prospective cohort study / S.I. Stegwee, W.J. Hehenkamp, R.A. de Leeuw [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2020. – Vol.245. – P.174-180.

215. Stegwee, S.I. Niche-related outcomes after caesarean section and quality of life: a focus group study and review of literature / S.I. Stegwee, A. Beij, R.A. de Leeuw [et al.] // Qual Life Res. – 2020. – Vol.29. - №4. – P.1013-1025.
216. Stegwee, S.I. Single- versus double-layer closure of the caesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development - the 2Close study: a multicentre randomised controlled trial / S.I. Stegwee, I.P. Jordans, L.F. van der Voet [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. - 2019. – Vol.19. - №1. – P. 85.
217. Stemming the global caesarean section epidemic // Lancet. – 2018. – Vol. 392. - №10155. - P. 1279.
218. Strandell, A. Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial / A. Strandell, A. Lindhard, U. Waldenstrom [et al.] // Hum Reprod. – 2001. – Vol.16. - №11. – P.2403-2410.
219. Strandell, A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid / A. Strandell, A. Lindhard // Hum Reprod. – 2002. – Vol.17. - №5. – P.1141-1145.
220. Sulieman, A. Radiation dose optimisation and risk estimation to patients and staff during hysterosalpingography / A. Sulieman, K. Theodorou, M. Vlychou [et al.] // Radiat Prot Dosimetry. – 2008. - Vol.128. - №2. – P.217-226.
221. Takebayashi, A. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.9. - №2. – P.e88354.
222. Tanimura, S. New diagnostic criteria and operative strategy for cesarean scar syndrome: Endoscopic repair for secondary infertility caused by cesarean scar defect / S. Tanimura, H. Funamoto, T. Hosono [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2015. – Vol.41. - №9. – P.1363-1369.
223. Tawfik, O. Immunohistochemical characterization of leukocytic subpopulations in chronic endometritis / O. Tawfik, S. Venuti, S. Brown [et al.] // Infect Dis Obstet Gynecol. – 1996. – Vol.4. - №5. – P.287-293.

224. Torlakivic, E.E. Getting controls under control: the time is now for immunochemistry / E.E. Torlakivic, S. Nielsen, M. Vyberg [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2015. - №68. – P.879–882.
225. Torre, A. Cesarean scar niche: Definition, diagnosis, risk factors, prevention, symptoms, adverse effects, and treatments / A. Torre, E. Verspyck, S. Hamamah [et al.] // Gynecol Obstet Fertil Senol. – 2021. – Vol.49. - №11. – P.858-868.
226. Tsonis, O. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: Evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis / O. Tsonis, F. Gkrozou, E. Dimitriou [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2021. – Vol.50. - №9. – P.102182.
227. Tsuji, S. Management of secondary infertility following cesarean section: Report from the Subcommittee of the Reproductive Endocrinology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology / S. Tsuji, T. Murakami, F. Kimura [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2015. – Vol.41. - №9. – P.1305-1312.
228. Tsuji, S. Pregnancy outcomes after hysteroscopic surgery in women with cesarean scar syndrome / S. Tsuji, A. Takahashi, A. Higuchi [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol.15. - №12. – P.e0243421.
229. Tulandi, T. Emerging Manifestations of Cesarean Scar Defect in Reproductive-aged Women / T. Tulandi, A. Cohen // J Minim Invasive Gynecol. – 2016. – Vol.23. - №6. – P.893-902.
230. Turnbaugh, P.J. The human microbiome project / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M. Hamady [et al.] // Nature. – 2007. – Vol.449. - №7164. – P.804-810.
231. Utida, G.M. Hysteroscopic and aspiration biopsies in the histologic evaluation of the endometrium, a comparative study / G.M. Utida, J.J. Kulak. // Medicine (Baltimore). – 2019. - №98. – P.e17183.
232. van der Voet, L.F. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation

to abnormal uterine bleeding / L.F. van der Voet, A.M. Bij de Vaate, S. Veersema // BJOG. - 2014. - Vol. 121. - №2. – P.236-244.

233. van der Voet, L.F. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review / L.F. van der Voet, A.J. Vervoort, S. Veersema [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol.121. - №2. – P.145-56.

234. Van Langendonckt, A. Oxidative stress and peritoneal endometriosis / A.Van Langendonckt, F. Casanas-Roux, J. Donnez // Fertil Steril. – 2002. – Vol.77. - №5. – P.861-70.

235. Vervoort, A. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial / A. Vervoort, L.F. van der Voet , W. Hehenkamp [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol.125. - №3. – P.326-334.

236. Vervoort, A.J. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development / A.J. Vervoort, L.B. Uittenbogaard, W.J. Hehenkamp [et al.] // Hum Reprod. – 2015. – Vol.30. - №12. – P.2695-2702.

237. Vicetti, M. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research / M. Vicetti, M. Chivukula, U. Krishnamurti [et al.] // Pathol Res Pract. – 2011. – Vol.207. - №11. – P.680-685.

238. Vila-Candel, R. Analysis of Caesarean Section Rates Using the Robson Classification System at a University Hospital in Spain / R. Vila-Candel, A. Martín, R. Escuriet [et al.] // Int J Environ Res Public Health. - 2020. – Vol.17. - № 5. – P.1575.

239. Vissers, J. Post-Caesarean section niche-related impaired fertility: hypothetical mechanisms / J. Vissers, W. Hehenkamp, C. Lambalk [et al.] // Hum Reprod. – 2020. – Vol.35. - №7. – P.1484-1494.

240. Vissers, J. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study

/ J. Vissers, T.C. Sluckin, C.C. van Driel-Delprat [et al.] // Hum Reprod. – 2020. – Vol.35. - №3. – P.595-604.

241. Vitagliano, A. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, C. Saccardi, M. Noventa [et al.] // Fertil Steril. – 2018. – Vol.110. - №1. – P.103-112.

242. Vitale, S.G. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis / S.G. Vitale, A. Ludwin, G. Vilos [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2020. – Vol.301. - №1. – P.33-52.

243. Wan, J. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health / J. Wang, Z. Li, X. Ma [et al.] // Nat Commun. – 2021. – Vol.12. -№1. – P.4191.

244. Wang, C.B. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position / C.B. Wang, W.W. Chiu, C.Y. Lee [et al.]// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – Vol.34. - №1. – P.85-89.

245. Wang, L. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: a cohort study / L. Wang, W. Yao, X. Tang [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2020. – Vol.40. - №5. – P.719-728.

246. Wang, X. Exosome-derived uterine microRNAs isolated from cows with endometritis impede blastocyst development / X. Wang, F. Tian, C. Chen [et al.] // Reprod Biol. – 2019. - Vol.19. – P.204–209.

247. Wang, Y.Q. Reproductive outcomes in women with prior cesarean section undergoing in vitro fertilization: A retrospective case-control study / Y.Q. Wang, T.L. Yin, W.M. Xu [et al.] // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2017. – Vol.37. - №6. – P.922-927.

248. Weber, M. Immunohistochemical analysis of CD138-positive Plasma cells in the Endometrium / M. Weber, B. Toth, E. Schleußner [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 2016. – Vol.76. - №A22.

249. Wheeler, K.C. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the deciduas / K.C. Wheeler, M.K. Jena, B.S. Pradhan [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol.13 - №1. – P.e0191040.
250. Whipps, J. Mycoparasitism and plant disease control / J. Whipps, K. Lewis, R. Cooke // Fungi Biol Control Syst. Manchester University Press. – 1988. P.161-187
251. Winters, A.D. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? / A.D. Winters, R. Romero, M.T. Gervasi [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol.9. – №1. – P.9905.
252. Wong, W.S. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cesarean Scar Defect / W.S. Wong, W.T. Fung // Gynecol Minim Invasive Ther. – 2018. – Vol.7. - №3. – P.104-107.
253. Wu, D. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. Zheng [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. – 2017. – Vol.15. – №1. – P.16.
254. Xu, Y. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1 / Y. Xu, J. Mei, L. Diao [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2020. – Vol.84. - №3. – P.e13255.
255. Yang, X. Immunocytochemical examination of PTEN and Ki-67 for endometrial carcinoma using thin-layer endometrial preparations / X. Yang, K. Ma, R. Chen [et al.] // BIOCELL. – 2021. – Vol.45. - №4. – P.923–932.
256. Yang, X. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in a population of 1987 women / X. Yang, K. Ma, R. Chen [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2017. – Vol.296. - №1. – P.99-105.
257. Zaneveld, J.R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes / J.R. Zaneveld, R. McMinds, T.R. Vega // Nat Microbiol. – 2017. – Vol.2. – №17121.
258. Zargar, M. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and

Immunohistochemistry / M. Zargar, M. Ghafourian, R. Nikbakht [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2020. - Vol.27. - №1. – P.116-121.

259. Zeitlin, J. Using Robson's Ten-Group Classification System for comparing caesarean section rates in Europe: an analysis of routine data from the Euro-Peristat study / J. Zeitlin, M. Durox, A. Macfarlane [et al. Euro-Peristat Network] // BJOG. – 2021. – Vol.128. - № 9. - P.1444-1453.

260. Zeller, A. Is Hysteroscopy a Good Option to Manage Severe Cesarean Scar Defect? / A. Zeller, C. Villette, H. Fernandez [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2021. – Vol.28. - №7. – P.1397-1402.

261. Zhao, W. A new method using a Foley Catheter to locate the diverticulum in laparoscopic repair of uterine cesarean scar defects / W. Zhao, G. Liu, Q. Yang [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2018. – Vol. 223. – P. 14–17.

262. Zhang, Y. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone / Y. Zhang, H. Xu, Y. Liu [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2019. – Vol.82. - №5. – P.e13177.

263. Zhang, Y. Hysteroscopic endometrial biopsy with immunohistochemistry in the diagnosis of endometritis / Y. Zhang, W. Li, J. Lu // Chin Med J (Engl). – 2020. – Vol.134. - №9. – P.1116-1118.

264. Zhu, Q. Effectiveness of hysteroscopic resection of a uterine caesarean niche can be predicted: a prospective cohort study / Q. Zhu, X. He, L. Jiang [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol.10. - №1. – P.17424.