

На правах рукописи

САВЕЛЬЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

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

3.1.4 - акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научный руководитель:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Курцер Марк Аркадьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Попов Александр Анатольевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, руководитель

Доктор медицинских наук, профессор РАН

Шмаков Роман Георгиевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», директор института акушерства

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «__»_____202__ года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

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

Автореферат разослан «__»_____202__ года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зулъчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Кесарево сечение (КС) – наиболее распространенная акушерская операция, благодаря которой удается существенно снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Общемировой уровень оперативного родоразрешения за последние 15 лет удвоился до 21% и ежегодно увеличивается на 4% (Lancet, 2018). Несмотря на рекомендации ВОЗ и FIGO по оптимальной частоте КС в странах Европы распространенность операции варьирует в диапазоне 16,1 - 56,9%, а в странах Азии и Латинской Америки превышает 60 - 70% (Betran M., 2016; Zeitlin J., 2021). В 2020г. в Российской Федерации этот показатель составил 30,3%, в Москве – 26,4%, при этом, в среднем, в стационарах города Москвы ежедневно выполняется около 77 операций КС (Курцер М.А., 2022). В некоторых клинических учреждениях России распространенность выполнения КС превышает 35% (Попов А.А., 2017; Шмаков Р.Г., 2019).

Большая частота оперативного родоразрешения приводит к росту пациенток репродуктивного возраста с рубцом на матке, планирующих повторную беременность (Вученович Ю.Д., 2020). В последние годы активно обсуждается снижение частоты наступления беременности и живорождений у женщин, перенесших КС (Gurol-Urganci I., 2013; Vissers J., 2020; Wang L., 2020; Friedenthal J., 2021; Riemma G., 2021).

Патофизиологические причины, по которым КС 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 (Курцер М.А., 2020).

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 темы исследования

За последние 20 лет увеличилось количество публикаций, посвященных проблеме дефекта рубца на матке после КС. 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 (Bij de Vaate A., 2011; Tsuji S., 2015; Мартынов С.А., 2020).

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 (Calzolari S., 2019). Прослеживалось сходство известного отрицательного эффекта внутриматочной жидкости у пациенток с гидросальпингсом и пациенток с нишей рубца на матке (Vissers J., 2020). Отмечено, что наличие слизи и крови в нише приводит, с одной стороны, к нарушению проникновения сперматозоидов, их взаимодействию с цервикальной слизью, 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 (Курцер М.А., 2020).

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.

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-anamнестических 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнялась на базах кафедры 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): в ГБУЗ «ЦПСиР» ДЗМ (главный врач – к.м.н. Латышкевич О.А.), Клиническом госпитале «Лапино» (главный врач – к.м.н. Спиридонова Е.И), Клиническом госпитале «MD Group» (главный врач – Нормантович Т.О).

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 КС, анализ врачебной тактики ведения пациенток для решения репродуктивных задач и

поиска позиций для повышения качества и эффективности оказания медицинской помощи.

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.

Для дальнейшего исследования были отобраны 243 пациентки с нишей рубца на матке после КС на предгравидарном этапе, подписавшие информированное добровольное согласие на участие и соответствующие критериям отбора.

Критерии включения в исследование: возраст 18-43 года, наличие ниши рубца на матке после операции КС; интервал от КС до включения в исследование не менее 2-х лет; вторичное бесплодие (для пациенток основной группы); отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 месяцев до включения в исследование; отсутствие изменения функции яичников.

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, мужское бесплодие.

Согласно дизайну исследования разделение наблюдений на группы проводилось на основании инструментальных, а затем клинических данных (Таблица 1).

Основную группу составили 138 пациенток с вторичным бесплодием и наличием ниши с жидкостным содержимым. **Контрольную группу** составили 105 пациенток с наличием ниши без жидкостного содержимого. Каждая из групп были соответственно разделены на подгруппы А и Б, где оценивался способ планирования беременности: естественным путем (**подгруппа А**) или путем

вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), при наличии исходного показания к программе: абсолютный трубный фактор (**подгруппа Б**).

Таблица 1 – Дизайн исследования



Инструментальная оценка ниши проводилась на 7-9-й день менструального цикла с использованием следующих методов: 2D УЗИ в сочетании с контрастной соногистерографией (СГГ) с инстилляцией 20,0 мл стерильного 0,9% раствора NaCl (аппарат Voluson E6, USA), магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (томограф Siemens Magnetom Aera 1.5 Тесла, Germany).

Сбор анамнеза осуществлялся по стандартному протоколу, с акцентом на ведущие жалобы (длительность бесплодия / количество неэффективных попыток переноса эмбриона хорошего качества (для основной группы), дополнительные гинекологические жалобы (постменструальные мажущие кровяные выделения, хроническая тазовая боль, диспареуния), гинекологические заболевания, количество операций КС в анамнезе. Выполнялся общий и гинекологический

осмотр, пациенткам с вторичным бесплодием проводилась оценка овуляторной функции и овариального резерва (уровень АМГ, ФСГ на 2-5 день цикла). Для супругов пациенток основной группы была рекомендована консультация врача-андролога.

Для проведения сравнительной микробиологической оценки отделяемого влагалища и ниши применяли набор реагентов для идентификации бактерий и вирусов, исследование проводили методом ПЦР в режиме реального времени (амплификатор CFX Bio-Rad, USA).

Для оценки воспалительного компонента жидкостного содержимого ниши и эндометрия проводили цитологическое, иммуноцитохимическое исследование с использованием маркеров: CD 138, CD 68, CD 56, CD 20, VEGF (Dako Denmark A/S, Denmark), полученные результаты по распространенности хронического эндометрита сопоставляли с данными гистологического, иммуногистохимического исследования с использованием маркера CD 138 (Dako Denmark A/S, Denmark).

Для проведения хирургического этапа лечения использовались гистероскопическая и лапароскопическая аппаратура (Karl Storz, Germany).

Для статистической обработки данных использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США). Если распределение числовых показателей подчинялось закону о нормальном распределении, применялся критерий ANOVA (при равенстве дисперсий) и попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента, если нет – то критерий Крускала-Уоллиса и попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна-Уитни. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Анализ показателей, изменяющихся в ходе исследования, осуществлялся с помощью парного t-критерия Стьюдента или T-критерия Вилкоксона. Качественные показатели оценивались с помощью критериев Хи-квадрат, Фишера и Z-критерия для долей. В работе рассчитывалось отношение шансов и соответствующий 95% доверительный интервал. Для анализа альфа-разнообразия микробиома рассчитывались индексы Шеннона, Симпсона, для оценки бета-разнообразия -

индексы Жаккара, Серенсена-Чекановского. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

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. Основные положения представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика ниши по данным УЗИ/СГГ и МРТ

Параметры ниши \ Группы	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
Форма ниши	треугольная, прямоугольная, округлая или неправильной формы	-	-

Толщина остаточного миометрия (ТОМ) определялась статистически значимо меньшей, как по данным контрастной соногистерографии (СГГ), так и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в основной группе ($p < 0,001$), 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 в протоколах СГГ и МРТ: коэффициент конкордации Кендалла $\tau = 0,9380$, $Z = 20,17$, $p < 0,001$ (95%

ДИ 0,919; 0,952). Отдельно выполнена оценка согласованности результатов парных измерений ТОМ с помощью СГГ и МРТ, результат представлен на диаграмме Блэнда-Алтмана (Рисунок 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 $-0,321$; $-0,246$).

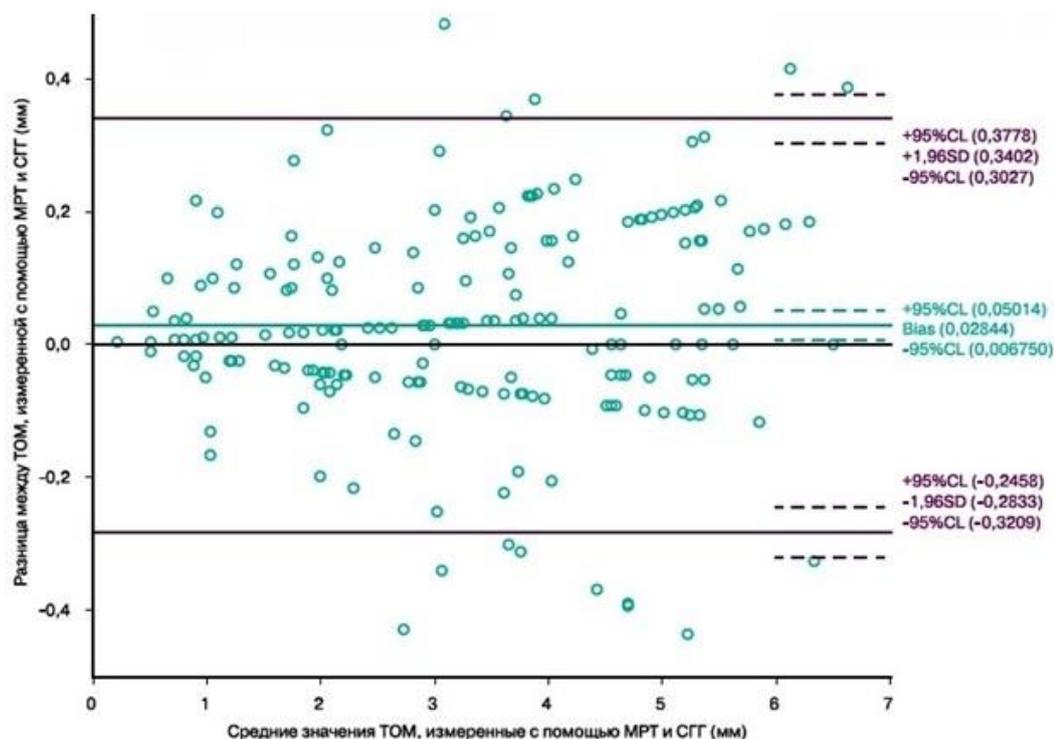


Рисунок 1 – Сравнение измерений ТОМ по данным СГГ и МРТ (диаграмма Блэнда-Алтмана)

Средняя разность между измерениями (bias) составила $0,028$, что говорит об отсутствии систематического расхождения, стандартное отклонение разностей составило $0,15$, что невелико по сравнению с самими значениями. Чувствительность метода СГГ по сравнению с МРТ составила $83,25\%$ (95% ДИ $77,60\% - 87,71\%$).

Примечательно, что в протоколах МРТ-исследований в части описания патологического жидкостного образования в нише, врачами-рентгенологами, у подавляющего большинства пациенток (более 90%), описывалось геморрагическое или высокобелковое содержимое. Данный факт, находит подтверждение в патофизиологических моделях влияния жидкостного содержимого ниши на фертильность.

Распространенность вторичного бесплодия среди пациенток с нишей рубца на матке после КС составила 56,8%. Длительность бесплодия для пациенток подгруппы А в среднем составила 3 (1 - 5) года, количество неэффективных попыток переноса эмбриона хорошего качества для подгруппы Б - 4 (2 - 6) попытки. Отмечено статистически значимое увеличение распространенности жалоб на постменструальные кровяные выделения среди пациенток с жидкостным содержимым в нише ($n = 133, 96,4\%$) $p < 0,001$, хроническая тазовая боль встречалась у 4,35%, диспареуния – среди 2,9%. Среди пациенток без жидкостного содержимого в нише отсутствие жалоб было зафиксировано у 102 пациенток (97,1%).

Прослеживается тенденция, что у пациенток основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще встречается две (31,9 % vs 19,0%, $p = 0,02$) и три (9,4 % vs 2,9 %, $p = 0,028$) операции КС в анамнезе.

При анализе данных сравнительного микробиологического исследования, выявлено, что в образцах отделяемого влагалища наиболее часто ($> 50,0$ % наблюдений), как в основной группе, так и в контрольной группе, обнаруживались *Lactobacillus spp.*, однако, их уровень был статистически более высокий в контрольной группе (60,71% и 96,0% 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.

Среди пациенток основной группы 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 ($3,488 \pm 0,267 > 1,020 \pm 0,040$, $p < 0,0001$). В работах Lozano F. и соавт. (2021), Ichiyama T. и соавт. (2021), также было подтверждено, что более высокое биоразнообразие в эндометрии сочетается с меньшей вероятностью имплантации.

При анализе данных цитологического исследования эндометрия и жидкостного образования области ниши у 91,0% пациенток основной группы был описан выраженный воспалительный компонент, представленный макрофагально-гистиоцитарной инфильтрацией, обнаруживались скопления гемосидерина, эритроцитов, что подтверждало патофизиологические модели цитотоксического влияния активированных макрофагов и высокой концентрации гемового железа на развитие эмбриона и выживаемость сперматозоидов.

В части описания морфологической картины эндометрия, считается, что сложно интерпретировать различные поражения с помощью цитоморфологии, однако, в нашем исследовании среди пациенток основной группы определялось наличие соединительно-тканного компонента (очагового фиброза стромы), тканевых фрагментов эндометрия с очагами микрожелезистой гиперплазии. Отчасти, это представилось возможным благодаря проведению аспирационной пайпель-биопсии, где получали образец ткани эндометрия (а не соскоб, как при заборе материала другими вариантами цитологических щеток).

По данным иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования, дополняющим картину стандартного цитологического исследования, выявлена статистически значимая тенденция к повышению экспрессии маркеров CD 68 (макрофаги) $p < 0,0001$, CD 138 (плазматические клетки) $p = 0,0015$, CD 56 (большие гранулярные лимфоциты) $p = 0,0011$, CD 20 (В-лимфоцитов) $p = 0,0083$ среди пациенток основной группы. При оценке экспрессии маркера VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста), выявлена статистически значимая тенденция слабо выраженной экспрессии маркера VEGF для контрольной группы ($p < 0,001$), и, напротив, среди основной группы отмечалась умеренно выраженная экспрессии VEGF ($p < 0,001$), что может косвенно свидетельствовать о повышении процессов ангиогенеза.

Учитывая, что в преобладающем большинстве исследований используется патоморфологическая верификация хронического эндометрита (ХЭ), в нашей работе было проведено гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ)

исследование эндометрия у пациенток с нишей рубца на матке и оценена согласованность полученных результатов с цитологическими, ИЦХ данными.

В основной группе распространенность ХЭ по данным гистологического и ИГХ исследования с антителами к CD 138 (плазматические клетки) составила 80,0%, из них: в 37,5% была диагностирована неполная морфологическая картина ХЭ (в виде диффузной или очаговой мононуклеарной инфильтрации стромы), а в 62,5% - выявлена полная морфологическая картина ХЭ (в виде умеренно выраженного склероза сосудов, очагового фиброза).

В контрольной группе ХЭ диагностирован не был, нормальная морфологическая картина выявлялась в 100% анализируемых данных.

При проведении сравнительного анализа, выявлена статистически значимая высокая согласованность морфологических данных, $p = 0,0001$ (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Согласованность цитологического и гистологического метода в диагностике хронического эндометрита.

Диагноз ХЭ был подтвержден среди 95,8% пациенток, согласованность в отрицании диагноза установлена в 64,3% наблюдений. В 35,7% диагноз был подтвержден по данным цитологического, ИЦХ исследования, но не установлен по данным гистологического, ИГХ исследования, и, напротив, в 4,2% –

верифицирован по данным гистологического, ИГХ исследования, но не установлен по данным цитологического, ИЦХ исследования.

Чувствительность цитологического метода в верификации ХЭ составила 95,83% (95% ДИ 79,76 - 99,26), специфичность – 64,29% (95% ДИ 38,76 - 83,66), точность – 84,21% (95% ДИ 68,06 - 93,03), что позволило считать цитологическое и ИЦХ исследование эндометрия объективным методом лабораторной оценки ХЭ, учитывая высокую корреляцию с данными гистологического и ИГХ исследования.

Принимая во внимание клинические и инструментальные данные, для определения тактики ведения пациенток на предгравидарном этапе, нами была предложена шкала оценки выраженности ниши (Таблица 3)

Таблица 3 – 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

Согласно представленной шкале оценки выраженности ниши, отмечено, что среди пациенток основной группы превалировала умеренно выраженная (n = 58, 42,0%) и критическая ниша (n = 80, 58,0%), напротив, среди пациенток контрольной группы в 100% наблюдений отмечалась клинически малозначимая ниша.

Пациенткам с **клинически малозначимой нишей** ($n = 105$) была 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** ($n = 58$) было 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 – резекция дистального, выступающего края ниши), по показаниям – коагуляция шаровым электродом патологических сосудов и эндометриоидных гетеротопий в области дна ниши.

Пациенткам с **критической нишей** ($n = 80$) было рекомендовано на предгравидарном этапе выполнить лапароскопическую метропластику. Пациенткам старше 38 лет перед лапароскопической метропластикой было рекомендовано вступить в протокол стимуляции суперовуляции для витрификации ооцитов/эмбрионов. Из 80 пациенток – 57 (71,25%) были прооперированы, 23 (28,75%) – отложили выполнение операции. Хирургическая тактика при лапароскопической метропластике заключалась в иссечении рубца, ушивании стенки матки двумя рядами отдельных швов, укорачивании круглых связок матки с целью уменьшения нагрузки на область послеоперационной раны в течение первых недель после операции.

В послеоперационном периоде, учитывая данные цитологического, гистологического исследований, подтверждающие ХЭ, результаты микробиологического (ПЦР) исследования, назначался курс микробоспецифической терапии (антибактериальных, противовирусных, антимикотических препаратов), пробиотиков, физиотерапевтического лечения с применением методики переменного магнитного поля.

После гистероскопического ремоделирования ниши была рекомендована барьерная контрацепция в течение двух месяцев, после лапароскопической метропластики – в течение шести месяцев, после чего выполняли контрольные УЗИ / СГГ и / или МРТ.

Выполнена оценка временного интервала частоты наступления беременности после операции (в месяцах):

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

Основные показатели репродуктивных исходов, среди групп исследуемых пациенток, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – 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
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 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 отказались от проведения лечения (предгравидарной метропластики,

микробоспецифической терапии). При этом общая частота наступления беременности 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. Частота наступления беременности статистически не отличалась между группами пациенток, прооперированных гистероскопическим ($n = 24, 60,0\%$) и лапароскопическим доступом ($n = 37, 64,9\%$), $p > 0,05$. После гистероскопического ремоделирования ниши в подгруппе А самопроизвольная беременность наступила у 4 пациенток (28,6%), беременность в результате ВРТ в подгруппе Б наступила у 20 пациенток (79,9%). После лапароскопической метропластики в подгруппе А самопроизвольная беременность наступила у 18 женщин (51,4%), беременность после ВРТ в подгруппе Б наступила у 19 пациенток (86,4%). Следует отметить, что более корректную оценку репродуктивных исходов в когорте прооперированных пациенток еще только предстоит получить, учитывая, что из числа небеременных пациенток в настоящее время 10 (27,8%) – соблюдают послеоперационную контрацепцию, а еще 26 (72,2%) – активно планируют беременность, как естественным путем, так и путем программы ВРТ.

Показатели пролонгирующейся беременности и частоты живорождений 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 ($p < 0,001$).

Таким образом, в ходе настоящего исследования было показано, что этиологическим фактором маточной формы вторичного бесплодия у пациенток с нишей рубца на матке является жидкостное содержимое ниши и ассоциированное с ним хроническое воспаление и урогенитальная инфекция. Представленная балльная шкала оценки выраженности ниши способствует выбору оптимальной

индивидуальной тактики ведения пациенток с вторичным бесплодием для восстановления репродуктивной функции.

Перспективы дальнейшей разработки работы

Перспективным направлением по теме данной диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение возможностей реконструктивной хирургии в восстановлении репродуктивного потенциала женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения на этапе предгравидарной подготовки.

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 персонафицировать 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 опубликованных работ по теме диссертации

1. Савельева, Н.А. Вторичное бесплодие, ассоциированное с нишей рубца на матке после кесарева сечения (обзор литературы) сечения / М.А. Курцер, Н.М.

Егикян, Н.А. Савельева и соавт. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020. – Т.19. - № 5. – С.95-101.

2. Савельева, Н.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.

3. Савельева, Н.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. // **Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя 2021»** . – М., 2021г. - С. 72-73.

4. Савельева, Н.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. Егикян, Н.А. Савельева и соавт. // **Гинекология.** – 2021. – Т.23. - №6. – С.499-503.

5. Савельева, Н.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. Егикян, Н.А. Савельева и соавт. // **Материалы XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине.** – М., 2022. - С.119-120.

6. Савельева, Н.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. Егикян, Н.А. Савельева и соавт. // **Гинекология.** – 2021. – Т. 24. - №2.-С.88-94.

7. Савельева, Н.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. Егикян, Н.А. Савельева и соавт. // **Материалы XXVIII Всероссийского Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы».** – М., 2022. – С.70-72.