

На правах рукописи

Суханов Антон Александрович

**Восстановление репродуктивной функции у женщин с
хроническим эндометритом**

3.1.4. Акушерство и гинекология

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

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, доцент

Кукарская Ирина Ивановна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Аполихина Инна Анатольевна

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

Доктор медицинских наук, профессор

Баринов Сергей Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, педиатрический факультет, кафедра акушерства и гинекологии №2, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел патоморфологии, заведующий отделом

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зульфифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По современным сведениям, общая распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в популяции составляет 14,1–24,4% [Аполихина И.А. и др., 2023; Толибова Г.Х. и др., 2023; Cicinelli E et al., 2022] при этом частота заболевания значительно выше, но варьирует в широком диапазоне по данным разных авторов, у бесплодных женщин (2,8–56,8%) [Баринов С.В. и др., 2020; Смирнова Д.В. и др., 2022; Liu Y et al., 2022].

Механизмы, которые приводят к снижению фертильности при ХЭ, до сих пор не известны, и их изучение остается предметом многочисленных исследований. Показано, что успешная имплантация эмбриона и поддержание беременности являются результатом тонкого баланса между эмбрионом и эндометрием, отражающим преобладание профиля цитокинов Th2 (противовоспалительных) по сравнению с профилем цитокинов Th1 (провоспалительных) в эндометрии. Следовательно, любые условия, нарушающие этот баланс, могут изменить восприимчивость эндометрия [Доброхотова Ю.Э. и др., 2021; Траль Т.Г. и др., 2023; 2020; Pantos K et al., 2021].

Утверждается, что дисбаланс цитокинов Th1/Th2 на уровне эндометрия отражают повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), по сравнению с женщинами без ХЭ [Тапильская Н.И. и др., 2022; Малышкина А.И. и др., 2024]. Однако существует противоположное мнение о том, что иммунокомпетентные клетки, которые секретируют цитокины, увеличивают миграцию макрофагов и натуральных киллеров (НК-клеток) из периферической крови к эндометрию, тем самым оказывают негативное влияние на имплантацию и инвазию клеток трофобласта [Газизова Г.Х. и др., 2022; Kofod L. et al., 2018].

Результатом прогрессирования воспаления в ткани эндометрия является неполноценная слизистая, где могут присутствовать признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эпителиальной дисфункции и оксидативного стресса [Кириллова Н.В., 2020; Зуев В.М., 2020].

Воспалительный процесс при ХЭ поддерживается персистенцией разнообразных видов микроорганизмов и их сочетаний, которые формируют в полости матки уникальный биоценоз [Лызикова Ю.А., 2020]. В то же время, при известной высокой распространенности вирусных инфекций и их влиянии на иммунную систему, практически отсутствуют сведения о роли вирусов в этиологии и патогенезе ХЭ [Kushnir V.A. et al., 2016].

Степень разработанности темы

В зарубежных и отечественных источниках широко обсуждается антибактериальная терапия, и данные об эффективности антибиотиков (АБ) в лечении ХЭ имеют высокую степень доказательности. Систематический обзор и метаанализ (12 РКИ) показал излечение ХЭ с помощью АБ в 87,9% наблюдений с показателем живорождения 62,4% [Дикке Г.Б. и др., 2019; Эфендиева З.Н. и др., 2020; Pirtea P. et al., 2021], метаанализ исходов ЭКО (10 РКИ) продемонстрировал увеличение частоты живорождений в 5 раз, что было сопоставимо с женщинами без ХЭ [Герасимов А.М. и др., 2024; Huang W. et al., 2020], а метаанализ (12 РКИ) убедительно показал, что у пациенток с излеченным ХЭ показатели частоты клинической беременности и коэффициента рождаемости были существенно выше по сравнению с пациентками с персистирующим ХЭ (отношение шансов (ОШ) = 9,75 и 6,82 соответственно) [Оразов М.Р. и др., 2020; Liu J. et al., 2022].

Тем не менее, АБ-терапия не всегда приводит к излечению ХЭ, и, даже, его разрешение не является гарантией восстановления имплантационной способности эндометрия. Поэтому в настоящее время активно изучаются иммуномодулирующие методы лечения хронического эндометрита. Авторы систематического обзора и метаанализа 53 исследований, в которых применялись средства специфической иммуномодулирующей терапии, выполненного в 2022 году, пришли к заключению, что для некоторых подгрупп пациентов с бесплодием, и рецидивирующей недостаточностью имплантации (РНИ) их использование может быть полезным [Melo P. et al., 2022]. Эффективность была наилучшей при внутриматочном введении мононуклеарных клеток периферической крови (МПКП) в отношении живорождения (отношение шансов (ОШ) = 2,35) и аутологичной богатой тромбоцитами плазмы – в отношении частоты имплантации (ОШ = 2,81) по сравнению с другими средствами [Амян Т.С. и др., 2018; Liu M. et al., 2022]. Другой сетевой метаанализ 21 РКИ продемонстрировал схожие оценки в повышении живорождения для МПКП (отношение рисков (ОР) = 2,96), а также для препарата рапамицин (ОР = 3,55) по сравнению с плацебо [Фарзалиева А.В. и др., 2022; Wang C. et al., 2021].

Несмотря на накопленный опыт диагностики и лечения ХЭ на прегравидарном этапе, продолжают обсуждаться вопросы взаимосвязи воспалительных и иммунологических изменений при ХЭ, повышения эффективности лечения, из них некоторые посвящены изучению эффективности комплекса экзогенных природных антимикробных пептидов и цитокинов, являющегося средством, получаемым из мононуклеарных клеток периферической крови (лейкоцитов крови свиней).

Таким образом, целесообразно проведение исследования влияния АБ и локальной терапии комплексом антимикробных пептидов и цитокинов

(АМПП) у пациенток с ХЭ и бесплодием на нормализацию микробиоты полости матки, разрешение ХЭ, частоту наступления беременности и ее исходы для плода.

Цель исследования

Определить детерминанты бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом и с патогенетических позиций научно обосновать новую стратегию терапии хронического эндометрита на прегравидарном этапе, направленную на восстановление репродуктивной функции, и оценить ее эффективность с учетом предикторов успеха лечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность бесплодия у женщин, в том числе обусловленного хроническим эндометритом, и оценить результативность терапевтических мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции, а также определить социально-демографические и клиничко-анамнестические факторы риска ХЭ и бесплодия.

2. Установить особенности микробиоты и вирусовыделения в полости матки и во влагалище у пациенток с ХЭ и бесплодием и оценить влияние на них комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов в составе комплексной терапии.

3. Определить локальный иммунный статус и его динамику в результате лечения ХЭ на основании определения концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в смывах из влагалища.

4. Выявить влияние комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов в составе комплексной терапии на элиминацию микроорганизмов из полости матки и разрешение ХЭ, частоту наступления спонтанной беременности и живорождения в естественных циклах, частоту клинической беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения с криопереносом.

5. Оценить влияние комплексного лечения, включающего немедикаментозные методы (пелоидотерапия в сочетании с ультразвуковой кавитацией полости матки) на элиминацию микроорганизмов из полости матки, разрешение ХЭ и частоту наступления спонтанной беременности и живорождения.

6. Изучить влияние комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов в составе комплексной терапии на морфологию эндометрия.

7. Установить эффективность комплексного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ, на основании анализа функционального

состояния эндометрия помощью лазерного конверсионного тестирования в прегравидарном периоде.

8. Оценить влияние комплексного лечения ХЭ в прегравидарном периоде на морфологическое строение хориона и плаценты и определить их особенности при благоприятном и неблагоприятном исходах беременности.

9. Разработать модель прогноза наступления спонтанной беременности у пациенток с ХЭ и бесплодием с помощью нейросетевой технологии.

10. Подготовить модель прогноза наступления беременности и живорождения в результате экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ХЭ и бесплодием с помощью нейросетевой технологии.

Научная новизна исследования

Современная научная концепция о бесплодии маточного происхождения дополнена новыми сведениями о патогенетических детерминантах нарушения репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом, новом методе оценки функциональной активности эндометрия при хроническом эндометрите с помощью лазерного конверсионного тестирования, комплексном лечении хронического эндометрита и восстановлении репродуктивной функции в прегравидарном периоде, основанных на патогенетическом подходе, предикторах восстановления фертильности в результате лечения, особенностях морфологического строения хориона и плаценты при благоприятных и неблагоприятных исходах беременности у пациенток с хроническим эндометритом.

Достоверно подтверждено, что инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе выступают как фактор риска хронического эндометрита с увеличением в 14 раз вероятности развития бесплодия маточного происхождения.

Подтверждено с помощью морфологического исследования эндометрия, что степень поражения эндометрия зависит от продолжительности бесплодия 5 лет и более, что существенно снижает шансы на восстановление репродуктивной функции.

Впервые доказана комплексная патогенетическая основа бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом – морфологические изменения в эндометрии и нарушение его рецептивности обусловлены персистирующей вирусно-бактериальной инфекцией и субклиническим воспалением, возникающим в результате повышения активности провоспалительного звена локального иммунитета с увеличением концентрации интерлейкинов преимущественно ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α (в 1,5–2 раза), что приводит к нарушению функции эндометрия – снижению оксигенации, его

пролиферативной активности и структурированности по данным спектрометрии эндометрия.

Впервые доказано влияние комплексного лечения хронического эндометрита на этапе прегравидарной подготовки с использованием локальной терапии иммуномодулирующим средством, содержащим комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, на разрешение хронического эндометрита, наступление беременности и живорождение как в естественных циклах, так и в программах ЭКО с криопереносом (Патент №2821759 от 26.06.2024; Патент №2821766 от 26.06.2024).

Впервые изучены функциональные характеристики эндометрия и разработаны критерии его готовности к имплантации эмбриона у пациенток с бесплодием маточного происхождения с помощью нового метода диагностики – лазерного конверсионного тестирования и разработан алгоритм прогноза наступления спонтанной беременности (Патент №2823490 от 20.12.2023).

Впервые выявлены особенности морфологического строения хориона и плаценты у пациенток с благоприятным и неблагоприятным исходами беременности, получавших комплексное лечение по поводу хронического эндометрита на прегравидарном этапе.

Впервые разработана модель прогноза наступления спонтанной беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии (Программа для ЭВМ. Свидетельство №204615108 от 01.03.2024).

Впервые разработана модель прогноза наступления беременности и живорождения в результате ЭКО у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии (Программа для ЭВМ. Свидетельство №204615109 от 01.03.2024).

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что региональной особенностью женского бесплодия в Тюменском регионе является его высокая распространенность, превышающая данный показатель в Российской Федерации в 2 раза, и в структуре его причин хронический эндометрит занимает первое место, составляя 61,1%.

Результаты работы демонстрируют обоснованность комплексной диагностики хронического эндометрита у пациенток с бесплодием, что позволяет провести своевременное лечение, восстановить репродуктивную функцию, снизить риск потерь беременности.

Важным с точки зрения практической значимости работы является выявление факторов риска хронического эндометрита и проведение профилактических мероприятий для их устранения.

Практическое значение имеет выявление предикторов успеха наступления беременности и живорождения в результате проведенного

лечения на прегравидарном этапе, что позволяет использовать индивидуальный подход к выбору дальнейшей тактики ведения пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом.

Результаты исследования имеют практическое значение, заключающееся в том, что разработанный патогенетический подход к лечению хронического эндометрита и восстановлению репродуктивной функции, а также разработанные инструменты прогноза (онлайн калькуляторы) для оценки вероятности наступления спонтанной беременности и беременности/живорождения в результате ЭКО позволят улучшить репродуктивные показатели у пациенток с хроническим эндометритом.

Методология и методы исследования

В работе использована методология, основанная на патогенетическом подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения настоящего исследования использовался комплексный подход, клинические, функциональные, лабораторные, иммуногистохимические, гистологические, статистические методы. Все исследования проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Все этапы исследования были согласованы и одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО "Тюменского государственного медицинского университета" МЗ РФ (Протокол № 116 от 27.09.23 г.). Каждая пациентка дала свое информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность бесплодия маточного происхождения, обусловленного хроническим эндометритом, является высокой, составляя 61,1% в структуре женского бесплодия, и зависит от наличия значимых факторов риска в анамнезе, к которым относятся воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, и репродуктивные потери, что способствует инфицированию полости матки бактериями и вирусами, а также продолжительность бесплодия, определяющая длительность их персистенции и повреждение эндометрия.

2. Патогенетической основой бесплодия, обусловленного ХЭ, является воспаление эндометрия, характеризующееся морфологическими изменениями, возникающими в результате повышения активности провоспалительного звена локального иммунитета с увеличением концентрации интерлейкинов преимущественно ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α (в 1,5–2 раза), под воздействием условно-патогенных бактерий и вирусов, персистирующих в полости матки.

3. Под влиянием комплексного лечения ХЭ, включающего комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов (АМПЦ), на прегравидарном этапе у пациенток наблюдается элиминация возбудителей, нормализация локального иммунитета, разрешение ХЭ (84%), восстанавливается репродуктивная функция, характеризующаяся наступлением беременности и живорождением, как в естественных циклах (76,8 и 65,5% соответственно), так и в программах ВРТ (83,8 и 72,1% соответственно).

4. Морфологическое строение эндометрия и его функциональная активность по данным лазерного конверсионного тестирования имеют лучшие показатели у пациенток с ХЭ, получавших комплексное лечение с использованием АМПЦ/гестаген/АБ по сравнению с АБ-терапией, влияя на строение хориона и плаценты при беременности и определяя улучшение ее исходов.

5. Разработанные на основе нейросетевого анализа модели прогноза наступления беременности и живорождения в естественных циклах и в результате ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ, имеют точность прогноза 88% и 97,9% соответственно и позволяют определить необходимость в проведении либо повторного (-ых) курса (-ов) лечения ХЭ (при сомнительном/отрицательном показателе успешности наступления беременности/живорождения), либо принять решение о планировании беременности или выполнении ЭКО (при положительном).

Степень достоверности результатов работы

Достоверность и надежность результатов исследования обеспечивались посредством реализации методологических и научных принципов с соблюдением нормативов теоретического и эмпирического исследования. Использованы адекватные целям и задачам методы и методики сбора данных. Выводы и практические рекомендации обоснованы полученными результатами, которые отображены в рисунках и таблицах и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием: XV, XVI, XVII, XVIII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи (2021, 2022, 2023, 2024); XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва (2023); школа эндометрия, Москва (2024); конференция, посвященная актуальным вопросам клинического внедрения современных биотехнологий в репродуктивную медицину, Санкт-Петербург (2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Педиатрия и репродуктивное здоровье» ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 27.09.2024 г.).

Личное вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автором, совместно с научным консультантом определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации по выполненной работе. Автором лично проведены: анализ литературных данных, клиническое обследование пациенток, выполнение функциональных исследований, назначение и проведение процедур, наблюдение за пациентками в динамике, сбор материала, его статистическая обработка и анализ, обобщение полученных результатов, написание диссертации.

Самостоятельно подготовлены материалы к патентованию. Интерпретация полученных данных, оценка результатов исследования, подготовка материалов для публикаций проводилась совместно с научным консультантом. Основные положения диссертации представлены в научных публикациях и докладах лично автором и в соавторстве.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует научной специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология».

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), ГБУЗ ТО «Родильный дом № 2 (г. Тюмень).

Материалы исследования используются в лекциях и на практических занятиях с интернами, клиническими ординаторами, врачами акушерами-гинекологами в учебно-педагогическом процессе кафедры акушерства и гинекологии института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 23 печатные работы, из них 19 – в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, и 4 статьи в научных изданиях, включенных

в базу данных РИНЦ. В процессе исследования зарегистрированы 2 базы данных, 2 свидетельства о государственной регистрации программы ЭВМ, получено 5 патентов на изобретения.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 256 страницах машинописного текста, иллюстрирована 114 таблицами и 38 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 216 источников, из них 99 – отечественных и 117 – иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн – двухэтапное проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование в параллельных группах.
Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

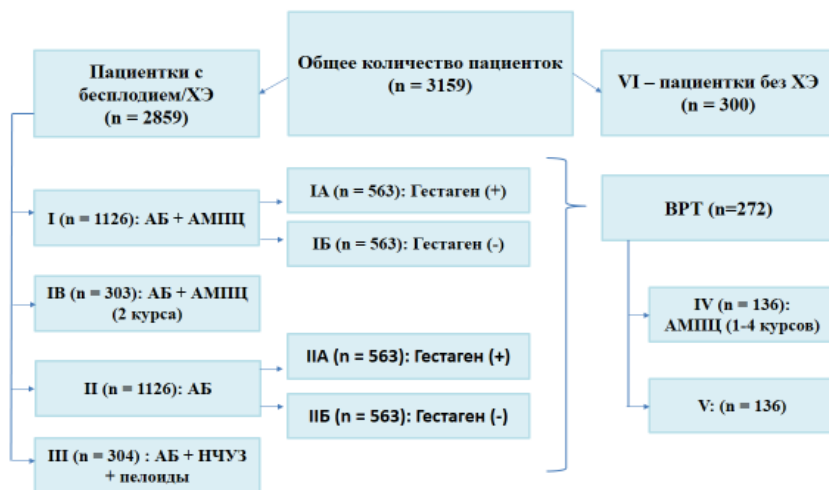


Рисунок 1. – Дизайн исследования

Рандомизация:

I – n = 1126, получали лечение, включающее антибактериальную и иммуномодулирующую терапию одним курсом. Данная группа разделена на две подгруппы: IA (n = 563) – с применением гестагенов во вторую фазу цикла, IB (n = 563) – без.

II – n = 303, получали лечение, включающее антибактериальную (один курс) и иммуномодулирующую терапию двумя курсами с интервалом от 1 – 1,5 месяцев с применением гестагенов во вторую фазу цикла.

II – $n = 1126$, получали антибактериальное лечение. Данная группа также разделена на две подгруппы: IIА ($n = 563$) – с применением гестагенов во вторую фазу цикла, IIБ ($n = 563$) – без.

III – $n = 304$, получали антибактериальное и немедикаментозное лечение (пелоидотерапия в сочетании с орошением полости матки кавитированными растворами). Данная группа пациенток принимала гестагены во вторую фазу цикла.

IV, V – $n = 272$, сформирована из I-III групп пациенток, у которых после проведенного лечения в течение 6 и более месяцев спонтанная беременность не наступила, и которые были направлены на ВРТ. В группе IV ($n = 136$) – в качестве подготовки к переносу эмбриона проводилось 1-4 курсов иммуномодулирующей терапии, в V ($n = 136$) – без иммуномодулирующей терапии. В обеих группах пациенты принимали гестагены во вторую фазу цикла, с оценкой готовности эндометрия к криопереносу с помощью лазерного конверсионного тестирования.

Группа контроля:

VI – $n = 300$, условно здоровые женщины для контроля лабораторных и функциональных показателей.

Критерии включения в группы исследования: возраст 18-45 лет, женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки (N97.2) и хронический эндометрит (N71.1), проходимые маточные трубы, наличие вирусывыделения, овуляторный менструальный цикл, отсутствие противопоказаний к применяемым лекарственным средствам, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля: возраст 18-45 лет, планирующие беременность, отсутствие бесплодия в анамнезе, проходимые маточные трубы, овуляторный менструальный цикл, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, гинекологические заболевания (миома матки с субмукозным ростом узла, эндометриоз, кисты яичников, интраэпителиальные поражения шейки матки), пороки развития репродуктивных органов, иные причины бесплодия, ИППП и/или инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта в течение последних 6 месяцев, тяжелые соматические заболевания, резус-отрицательная кровь, повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам применяемых лекарственных препаратов, отказ пациентки.

Клиническое обследование женщин проводилось путем сбора анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза заболевания, выявления факторов риска ХЭ.

Определение микроорганизмов и вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для исследования использовали соскоб клеток из влагалища (заднебоковые своды).

Определение микробиоты полости матки методом ПЦР в режиме реального времени. Аспират эндометрия получали с помощью устройства Endobrush Standard for Endometrial Cytology на 21-24 день менструального цикла. Все лабораторные методы исследования проводили дважды – до лечения и после, в контрольной группе – однократно.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в первой фазе менструального цикла (8-12 день), с оценкой толщины и особенностей эндометрия (эхогенность, структура), соответствия фазе менструального цикла. Выполняли доплерографическое картирование цветовых локусов в радиальных артериях и определяли скорость кровотока в них (индексы IR, PI).

Оценка состояния эндометрия методом конверсионного лазерного тестирования проводилась на 8-12 день цикла с помощью спектрометра. Данную методику применяли в каждой группе не менее, чем у 30% пациентов, дважды в опытных группах (до и после лечения), до 4 раз в IV и V группах для оценки состояния готовности эндометрия к криопереносу и однократно в контрольной группе.

Гистологическое исследование эндометрия проводили в отделениях патоморфологии ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город» г. Тюмень, клинике Архимед в г. Москва, морфологическое исследование строения хориона и плацент при беременности было проведено в лаборатории гистологии и иммуногистохимии UNIM, г. Новосибирск. Гистологическое исследование хориона и плацент выполняли во всех группах (не менее 20%), у которых наступила беременность спонтанно и в результате ВРТ.

ИГХ-исследование включало в себя качественную и количественную оценку плазматических клеток (CD-138) путем подсчета их в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x400 с определением среднего значения. Степень выраженности ХЭ по маркерам иммунокомпетентных клеток CD-138+ оценивали по количеству позитивных клеток в поле зрения: CD-138: 0 клеток — норма, единичные клетки — слабо выраженный ХЭ, 2–4 — умеренно выраженный, 5 и более клеток — выраженный.

Иммуноферментное исследование заключалось в количественном определении содержания провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в смывах влагалища.

Методы лечения

На первом этапе исследования медикаментозное лечение включало комбинированное использование антибактериального препарата в опытных

группах (I-III) – таблетки диспергируемые доксицилина моногидрат по 100 мг 2 раза в день в течение 10 дней; в группе IV, V – терапия повторно не проведена. В качестве иммуномодулирующей и репаративной терапии применяли комплекс АМПЦ, суппозитории по 25 ЕД 1 раз в день вагинально в течение 20 дней. Данную схему лечения использовали в группе I, в группе IV – применяли повторный курс через 1-1,5 месяца; далее на втором этапе исследования – в IV группе по схеме: 25 ЕД 1 раз в день вагинально в течение 20 дней, всего до 4 курсов с интервалом между курсами 1-1,5 месяца. Терапия гестагенами включала дидрогестерон по 1 табл. 10 мг 1 раз в день 10 дней с 14 по 25 дни менструального цикла до года (до наступления беременности). Данную схему применяли в группах IA, IIA, III на первом этапе, далее по той же схеме на втором этапе – IV, V группа в программе ЭКО – при наступлении беременности (по данным УЗ-исследования в 6-8 нед) продолжали прием по 10 мг 2 раза в день до 12 недель.

Все лекарственные препараты использовали в соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению, опубликованными в реестре лекарственных средств (<https://www.rlsnet.ru/>).

В группе условно здоровых – лечение не использовалось.

Вагинальная пелоидотерапия проведена в группе III. Использовали одноразовые полимерные инъекторы с гелем на основе грязи Мертвого моря. Гель из инъектора вводили во влагалище с помощью вагинального катетера (входят в комплект), продолжительность процедуры 30 мин, 12 процедур на курс, всего – 2 курса (в каждом менструальном цикле начиная с 5–9 дня). Орошение полости матки кавитированным раствором выполняли в группе III. Начало проведения курса процедур — 5-9-й день менструального цикла. Курсов лечения – 2 (в каждом менструальном цикле). В одном курсе проводили 5 процедур, ежедневно, 1 раз в сутки, использовали р-р хлоргексидина 0,05% в количестве 200–300 мл на процедуру, продолжительность воздействия 3–5 мин.

Критерии оценки эффективности лечения

Первичные исходы – частота наступления спонтанной беременности в течение 12 месяцев после лечения в группах I-III (визуализация плодного яйца по данным УЗИ в сроке 6-8 недель) и частота живорождения, частота наступления беременностей в программах ЭКО и их исходы (IV, V), частота и гестационный срок выкидышей (до 11⁶ и 12⁰-21⁶ недель), преждевременных (22⁰–36⁶ недель) и срочных родов (37⁰–41⁶ недель).

Вторичные исходы – динамика микробиоты полости матки, морфологического строения и иммуногистохимических показателей в аспиратах эндометрия после окончания лечения; частота осложнений

беременности, состояние новорожденного (рост, вес, оценка по Апгар на 1 и 5 минуте).

Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft® Inc., США) и «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

Распределение признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Нормально распределенные непрерывные переменные определялись как средние значения (M) со стандартными отклонениями (SD), в противном случае представлялись медианы (Me) с межквартильными диапазонами [$Q1$; $Q3$]. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число (n) и относительную величину (%). Сравнение независимых номинальных данных проводилось при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при этом в малых выборках применяли поправку на правдоподобие, при количестве наблюдений менее 10 – поправку Йетса на непрерывность, менее 5 – точный критерий Фишера. Для сравнения двух зависимых групп номинальных данных использовался критерий χ^2 Мак-Нимара. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым при уровнях ошибки первого и второго рода $\alpha = 5\%$ и $\beta = 20\%$ соответственно. Между количественными параметрами корреляционные связи определяли, используя непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (RS), между качественными – непараметрический коэффициент корреляции Гамма (RG), силу связи – по шкале Чеддока (0,1-0,3 – сила связи слабая, 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – сильная, 0,7-0,9 – высокая, 0,9-0,99 – очень высокая).

Использовали модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов для анализа взаимосвязи между одним признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством других количественных и качественных признаков.

Нейросетевой анализ. Для создания модели прогноза использовали процедуру многослойного перцептрона (модуль Neural Networks программы IBM SPSS Statistics V. 25,0 (IBM Corporation, USA)). Статистически значимые параметры были включены в выборки, использованные для машинного обучения и тестирования.

Результаты исследования

Частота женского бесплодия составила в 2023 году по обращаемости в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» 1615,4 на 100 тыс женщин фертильного

возраста, что в 2 раза выше по сравнению с показателем в РФ (789,1 на 100 тыс.). На первом месте среди причин бесплодия стоит маточный фактор (N97.2), и в структуре всех причин он составил более половины (61,1%).

Клинико-статистический анализ анамнеза, менструальной и репродуктивной функции, гинекологических и соматических заболеваний показал, что группы были сопоставимы по изучаемым параметрам.

Факторы риска ХЭ представлены в таблице 1.

Таблица 1. – Факторы риска хронического эндометрита, п/%

Показатели (наличие в анамнезе)	n=1126 (ХЭ)	n=300 (здоровые)	ОР (95% ДИ)	P
ВЗОМТ (кроме ХЭ)	110/1016	10/290	2,9 (1,5–5,5)	0,001
ИППП	529/597	10/290	14,0 (7,6–26,0)	<0,001
Внутриматочные вмешательства	688/438	61/239	3,0 (2,4–3,8)	<0,001
АМК	181/945	11/289	4,8 (2,6–8,7)	<0,001
Отсутствие беременностей	481/645	72/228	1,8 (1,4–22,0)	<0,001
Привычное невынашивание	139/987	8/292	4,6 (2,3–9,6)	<0,001

Примечание: ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза, ХЭ – хронический эндометрит, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем, АМК – аномальные маточные кровотечения, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Отсутствие беременности, равно как и наличие, статистически отличалось между группами контроля и опытными, между группами I–IV не было. Привычное невынашивание в I–IV группах имело статистическую значимую разницу по сравнению с группой контроля.

В табл. 1 видно, что у пациенток с ХЭ значимыми факторами риска являются ВЗОМТ, ИППП и внутриматочные вмешательства, которые сопряжены с высоким риском инфицирования полости матки в анамнезе. Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются клиническим проявлением ХЭ, которые могут свидетельствовать о наличии хронического воспалительного процесса в эндометрии. Отсутствие беременностей и наличие привычного невынашивания беременности (ПНБ) в анамнезе можно расценивать как показатели нарушения репродуктивной функции у пациенток с ХЭ.

Эффективность лечения пациенток, получавших комплексное медикаментозное лечение

Наступление спонтанной беременности. Общая частота наступления спонтанной беременности в течение 12 месяцев после комплексного лечения составила 76,8 против 49,5% в группах I и II соответственно (таблица 2). Шансы забеременеть у пациенток, получавших АМПЦ/АБ (вне зависимости от приема дидрогестерона и продолжительности бесплодия) были в 1,5 раза выше

по сравнению с терапией АБ без АМПЦ.

Комплексная терапия ХЭ с использованием АМПЦ/гестаген/АБ по сравнению с использованием только АБ способствовала значительному увеличению частоты наступления беременности, которая составила 83,8 против 45,1% в группах IА и IБ соответственно с увеличением вероятности наступления беременности почти в 2 раза.

Таблица 2. – Частота наступления спонтанной беременности, п/%

Показатели		I, n=1126		II, n=1126		ОР (95% ДИ)	р
		IА, n=563	IБ, n=563	IIА, n=563	IIБ, n=563		
Наступило беременностей, всего	п	865		557		1,55	$I-II < 0,001$
	%	76,8		49,5		(1,45–1,66)	
	п	472	393	303	254	1,86*	$IА-IIБ < 0,001$
	%	83,8	69,8	53,8	45,1	(1,69–2,05)	$IIА-IIБ < 0,004$
ОР (95% ДИ)		1,20(1,08–1,33)		1,19 (1,06–1,34)		-	-
р		<0,001		0,004		-	-

Примечание: * ОР IА–IIБ

При бесплодии до 5 лет комплексное лечение оказывало статистически значимое влияние с увеличением вероятности наступления беременности в 1,5 раза по сравнению только с терапией АБ (IА против IБ), при этом добавление гестагена к АМПЦ/АБ увеличивало шансы на 18%.

У пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более выявлена еще более отчетливая связь между приемом АМПЦ/гестаген/АБ с увеличением шансов наступления беременности в 5,4 раза, по сравнению с теми, кто получал только АБ. Отмечено, что добавление дидрогестерона к АМПЦ/АБ способствовало увеличению этого показателя в 1,5 раза.

Живорождения. Данные по частоте живорождения представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Частота живорождения, п/%

Показатели		I, n=1126		II, n=1126		ОР (95% ДИ)	р
		IА, n=563	IБ, n=563	IIА, n=563	IIБ, n=563		
Живорождение	п	737		421		1,75	$I-II < 0,001$
	%	65,5		37,4		(1,61–1,91)	
	п	414	323	232	189	2,19*	$IА-IIБ < 0,001$
	%	73,5	57,4	41,2	33,6	(1,93–2,49)	
ОР (95% ДИ)		1,28 (1,18–1,40)		1,23 (1,03–1,46)		-	-
р		<0,001		0,02		-	-

Примечание: * ОР IА–IIБ

Общая частота живорождения в течение 12 месяцев после комплексного лечения составила 65,4 против 37,4% в группах I и II соответственно с увеличением шансов на рождение живого ребенка в 1,8 раз при использовании комплекса АМПЦ по сравнению без него (вне зависимости от приема гестагена и продолжительности бесплодия).

Применение АМПЦ/гестаген/АБ увеличивало частоту живорождений до 73,5% против 33,6% при приеме только АБ с увеличением шансов на рождение живого ребенка в 2 раза. Добавление гестагена в группах IA и IIA приводило к увеличению вероятности живорождения примерно одинаково – на 28 и 23% соответственно.

У пациенток с бесплодием менее 5 лет комплексная терапия ХЭ с использованием АМПЦ/гестаген/АБ способствовала увеличению шансов на живорождение в 1,8 раз ($OR = 1,75$) по сравнению с терапией АБ без АМПЦ. Добавление дидрогестерона к АБ в этой группе не оказывало влияния, однако в группе IA способствовало увеличению живорождений на 27%.

У пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более при приеме только АБ частота живорождений была очень низкой – 11,9% против 40,3% при бесплодии менее 5 лет с уменьшением шансов на живорождение в 3 раза ($OR\ 0,30$). Любой из вариантов терапии оказывал положительное влияние на частоту живорождений при продолжительности бесплодия 5 лет и более с преимуществом в группе, получавших комплекс АМПЦ, чем без него – в 6,4 раза.

Исходы беременности. Сравнительная оценка исходов беременности между группами I и II представлена в табл. 4 и 5.

Таблица 4 – Частота самопроизвольных выкидышей, п/%

Показатели (от числа беременностей)		I, n=865		II, n=557		ОР (95% ДИ)	p
		IA, n=472	IB, n=393	IIA, n=303	IIB, n=254		
Общая частота СПВ	n	58	66	71	65	0,48* (0,35–0,66)	IA–IIB<0,001 IA–IB=0,07 IIA–IIB=0,62 I–II<0,001
	%	12,3	16,8	23,4	25,6		
	n	124		136		0,59 (0,47–0,73)	
	%	14,3		24,4			
СПВ (до 11 ⁶ недель)	n	36	43	51	52	0,37* (0,25–0,55)	IA–IIB<0,001 IA–IB=0,18 IIA–IIB 0,82 I–II<0,001
	%	7,6	10,9	16,8	20,5		
	n	79		103		0,49 (0,38–0,65)	
	%	9,1		18,5			
СПВ (12 ⁰ – 22 ⁰ недель)	n	22	23	20	13	0,91* (0,47–1,78)	IA–IIB=0,93 IA–IB=0,46 IIA–IIB=0,58 I–II=0,76
	%	4,7	5,9	6,6	5,1		
	n	45		33		0,88 (0,57–1,36)	
	%	5,2		5,9			

Примечание: * ОР_{IA-IB}, СПВ – самопроизвольный выкидыш

Частота СПВ в поздних сроках гестации была сопоставима между группами с одинаковым риском потери беременности.

Комплексное лечение АМПЦ/гестаген/АБ по сравнению с АБ снижало риск ПР в 2 раза.

Таблица 5 – Частота преждевременных родов, п/%

Показатели (от числа беременностей)		I, n=865		II, n=557		ОР (95% ДИ)	P
		IA, n=472	IB, n=393	IIA, n=303	IIB, n=254		
Преждевременные роды (менее 36 ⁶ недель)	п	30	48	45	38	0,43*	IA–IIB<0,001 IA–IB<0,004 IIA–IIB=0,94 I–II<0,001
	%	6,4	12,2	14,9	15,0	(0,27–0,67)	
	п	78		83		0,61	
	%	9,0		14,9		(0,45–0,81)	
Срочные роды (37 ⁰ и более недель)	п	384	279	187	151	1,37*	IA–IIB<0,001 IA–IIA<0,001 IБ–IIB=0,65 I–II<0,001
	%	81,4	71,0	61,7	59,5	(1,23–1,53)	
	п	663		338		1,26	
	%	76,7		60,7		(1,17–1,26)	

Примечание: * ОР_{IA-IB}

В основном потери беременностей произошли за счет самопроизвольных выкидышей (СПВ) в ранние сроки, причем в I группе их было в 2 раза меньше, чем во II, а риск СПВ был в 3 раза ниже у пациенток, получавших комплекс АМПЦ/гестаген/АБ по сравнению с применением только АБ. Применение дидрогестерона не оказывало влияния ни на общую частоту СПВ, ни на СПВ в ранние сроки. Частота преждевременных родов (ПР) была значимо ниже в группе I, составив 9,0 против 14,9% во II с риском в 1,6 раза ниже (табл. 5).

Осложнения беременности. Наименьшая частота осложнений (преэклампсии, гипоксии плода, задержки роста плода) во время беременности наблюдалась при использовании комплекса АМПЦ/АБ в сочетании или без дидрогестерона (I), чем при использовании только АБ с/без дидрогестерона (II) со снижением риска указанных осложнений в 1,5-2 раза. Дидрогестерон в сочетании с АМПЦ/АБ способствовал снижению риска преэклампсии на 40%, но не влиял на риск других осложнений. Лечение ни одним из вариантов не влияло на риск антенатальной гибели плода.

Недоношенность. Детей, родившихся в срок 22⁰–27⁶ нед, от матерей, получавших комплекс АМПЦ/гестаген/АБ, было в 9 раз меньше по сравнению с получавшими только АБ, со снижением риска недоношенности в 11 раз. При этом дидрогестерон не оказывал статистически значимого влияния на этот показатель в обеих группах.

Аналогично риск рождения детей в сроках 28⁰–33⁶ нед был ниже в 3 раза, но действие дидрогестерона было неочевидным как в I группе.

Риск рождения детей в сроках 34⁰–36⁶ нед был ниже в 4 раза при приеме АМПЦ/гестаген/АБ по сравнению с АБ, положительное действие дидрогестерона также не отмечено.

Состояние новорожденного. Использование комплекса АМПЦ не оказывало статистически значимого влияния на оценку новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и через 5 минут.

Применение комплекса АМПЦ/гестаген/АБ способствовало снижению риска рождения ребенка менее 2500 г в 2,3 раза по сравнению с АБ-терапией.

Влияние повторного курса лечения АМПЦ. Частота наступления беременности в течение 6 месяцев после двух курсов лечения составила 52,2 против 63,4% в IA и IB группах соответственно, $p = 0,05$. Вероятность наступления беременности в группе IB была выше на 22% по сравнению с IA (OR = 1,22). При этом максимальная разница была при наступлении беременности в первый месяц после окончания второго курса лечения – 15,5 против 31,4% соответственно, $p < 0,001$ (OR = 2,02), то есть была выше в 2 раза в IB группе, чем в IA. Частота наступления беременности в более поздние сроки (на 2-6 месяце) была сопоставимой, но при этом в течение 2-го месяца все еще оставалась достаточно высокой.

Частота живорождений составила 43,2 против 57,8% в IA и IB группах соответственно, $p < 0,001$. В IB группе вероятность живорождений была выше на 34% по сравнению с IA (OR = 1,34). При этом максимальная разница в частоте живорождений была при наступлении беременности в первый месяц после окончания второго курса лечения – 28,1 против 11,9% соответственно, $p < 0,001$ (OR = 2,36), то есть была выше в 2,4 раза в IB группе, чем в IA. Частота живорождений при наступлении беременности в более поздние сроки (на 2-6 месяце) была сопоставимой, но достаточно высокой на 2-м месяце в обеих группах, составив суммарно 29,4 и 44,6% соответственно, то есть у пациенток, получивших 2 курса лечения этот показатель был в 1,4 раза выше на втором месяце после лечения, чем у получивших 1 курс (OR 1,42, $p = 0,001$).

Результаты представлены на рисунке 2.

Средний интервал между окончанием приема АМПЦ и наступлением беременности составил в IA группе 2,4 (1,4) мес и в IB – 1,9 (1,2) мес, $p < 0,001$.

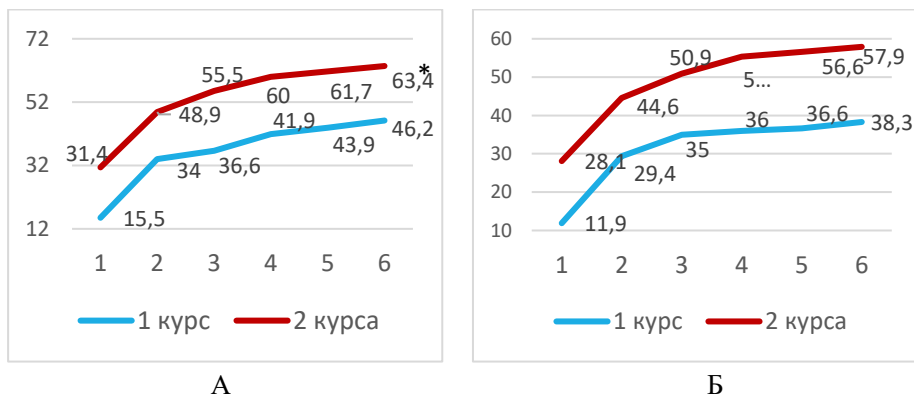


Рисунок 2. – Влияние двух курсов лечения комплексом антимикробных пептидов и цитокинов на частоту наступления спонтанной беременности (А) и живорождений (Б). $p < 0,001$ для всех показателей между 1 и 2 курсами лечения, * $p = 0,004$.

Общая частота СПВ в ранние и поздние сроки беременности у пациенток, получавших комплексное лечение по поводу ХЭ, составила 16,5 против 8,9% в IA и IB группах соответственно, $p = 0,05$, при этом риск выкидышей был в 2 раза ниже в IB группе ($OR = 0,54$). Чаше прерывание беременности наблюдалось в I триместре в обеих группах и не превышала 10%.

Общая частота ПР (до 36⁶ нед) составила 14,6 против 7,8% соответственно, $p = 0,05$, с уменьшением риска рождения недоношенного ребенка в почти в 2 раза в IB группе ($OR = 0,54$). Вероятность срочных родов была выше в IB группе по сравнению с IA ($OR = 1,21$).

Эффективность лечения пациенток, получавших комплексное лечение с использованием немедикаментозных методов

Наступление беременности. Общая частота наступления спонтанной беременности в течение 12 месяцев после комплексного лечения немедикаментозными методами (НММЛ) составила 58,9 против 53,8 % в группах III и ПА соответственно (таблица 6).

Таблица 6. – Частота наступления спонтанной беременности, n/%

Показатели		III, n=304	ПА, n=563	ОР (95% ДИ)	p
Наступило беременностей	n	179	303	1,09	0,15
	%	58,9	53,8	(0,97–1,24)	

При сравнении показателя наступления спонтанной беременности под влиянием лечения в группах III и ПА шансы наступления спонтанной беременности были сопоставимы.

Живорождение. Частота живорождения в течение 12 месяцев после

немедикаментозного лечения составила 48,7 против 41,2% соответственно, разница была статистически значима.

Таблица 7. – Частота живорождения, п/%

Показатели		III, n=304	IIA, n=563	ОР (95% ДИ)	P
Живорождение, всего	п	148	232	1,18 (1,02–1,38)	0,04
	%	48,7	41,2		

Исходы беременности. У пациенток, которым проводилось комплексное лечение, включающее НММЛ, частота СПВ, ПР и срочных родов была сопоставима с теми, кто принимал только АБ/гестаген.

Осложнения беременности. У пациенток, которым проводилось комплексное лечение НММЛ/гестаген/АБ, вероятность рождения ребенка во всех сроках гестации была сопоставима с применением только гестаген/АБ.

Состояние новорожденного. Лечение с применением комплекса НММЛ/гестаген/АБ в сравнении с АБ/гестаген на прегравидарном этапе оказывало сопоставимое влияние на вес и оценку состояния новорожденного.

Эффективность подготовки эндометрия к программам ВРТ

(криопереноса эмбриона) с использованием медикаментозных методов

Наступление беременности. Частота наступления беременности после криопереноса при подготовке с помощью АМПЦ составила 83,8 против 58,1% в группах IV и V соответственно (таблица 8).

Таблица 8. – Частота наступления беременности, п/%

Показатели		IV, n=136	V, n=136	ОР (95% ДИ)	P
Наступило беременностей	п	114	79	1,44 (1,23-1,69)	<0,001
	%	83,8	58,1		

При сравнении показателя наступления беременности в программе ВРТ в группах IV и V (вне зависимости от продолжительности бесплодия) выявлено, что шансы забеременеть у пациенток, получавших АМПЦ были в 1,5 раза выше по сравнению с подготовкой без АМПЦ.

На прегравидарном этапе у пациенток с продолжительностью бесплодия до 5 лет при использовании АМПЦ повышаются шансы на наступление беременности после криопереноса в 1,4 раза по сравнению с традиционной подготовкой эндометрия. У пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более шансы на достижение беременности увеличиваются в 1,5 раза при применении АМПЦ.

Живорождение. Частота живорождения после вспомогательных репродуктивных технологий (криопереноса эмбриона) составила 72,1 против 35,3% в группах IV и V соответственно с увеличением шансов на рождение живого ребенка в 2 раза при использовании комплекса АМПЦ по сравнению без него. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. – Частота живорождения, п/%

Показатели		IV, n=136	V, n=136	ОР (95% ДИ)	P
Живорождение	п	98	48	2,04 (1,59–2,63)	<0,001
	%	72,1	35,3		

У пациенток с продолжительностью бесплодия до 5 лет и 5 лет и более при приеме на прегравидарном этапе АМПЦ/гестагена, частота живорождений была существенно выше и шансы на живорождение увеличивались в 2 и 4,3 раза соответственно по сравнению с применением АБ/гестаген.

Исходы беременности. Сравнительная оценка исходов беременности между группами IV и V представлена в таблицах 10 и 11.

Таблица 10. – Частота самопроизвольных выкидышей, п/%

Показатели (от числа наступивших беременностей)		IV, n=114	V, n=79	ОР (95% ДИ)	P
Общая частота СПВ	п	16	31	0,36 (0,21–0,61)	<0,001
	%	14,0	39,2		
СПВ (до 11 ⁶ недель)	п	10	26	0,27 (0,14–0,52)	<0,001
	%	8,8	32,9		
СПВ (12 ⁰ –22 ⁰ недель)	п	6	5	0,83 (0,26–2,64)	0,75
	%	5,3	6,3		

В таблице 10 видно, что общая частота СПВ до 22 недель была статистически значимо ниже в IV группе 14,0 против 39,2% – в V, с риском потери беременности ниже в 2,8 раза.

В основном потери беременностей произошли за счет СПВ в ранние сроки, причем в IV группе их было в 3,7 раза меньше, чем в V.

Частота СПВ в поздних сроках гестации была сопоставима между группами с одинаковым риском потери беременности в эти сроки.

Частота срочных родов была выше в группе IV, составив 93,9 против 83,3% в V, с вероятностью рождения доношенного ребенка выше в 1,6 раза, чем без АМПЦ (таблица 11).

Таблица 11. – Частота родов, п/%

Показатели (от числа наступивших беременностей)		IV, n=114	V, n=79	ОР (95% ДИ)	p
Преждевременные роды (менее 36 ⁶ недель)	п	5	8	0,43 (0,15–1,28)	0,13
	%	4,4	10,1		
Срочные роды (37 ⁰ и более недель)	п	93	40	1,61 (1,27–2,04)	<0,001
	%	94,9	83,3		

Осложнения беременности. Частота преэклампсии, гипоксии плода и антенатальной потери беременности были выше в V группе, но статистическая

значимость не определялась. Напротив, задержка роста плода была значимо ниже в IV группе, чем в V со снижением риска на 10,5%.

Недоношенность. Детей, родившихся в срок 22⁰–33⁶ нед, от матерей, получавших комплекс АМПЦ/гестаген, было в 15 раз меньше по сравнению с получавшими только дидрогестерон. Риск рождения детей в сроках 34⁰–36⁶ нед был сопоставим в обеих группах.

Состояние новорожденного. Оценка состояния новорожденного в обеих группах показала, что средний вес при рождении был выше в группе IV на 135 г, что было статистически значимо ($p=0,03$). Положительное влияние комплекса АМПЦ отмечено у пациенток, родивших ребенка с весом менее 2500 г, количество которых было ниже – у 5,1 против 22,9% без применения АМПЦ со снижением риска рождения маловесных детей в 4,5 раза (ОР 0,28, 95% ДИ 0,08–0,62, $p<0,01$).

Использование комплекса АМПЦ оказывало статистически значимое положительное влияние на оценку по шкале Апгар в конце 1 минуты и через 5 минут.

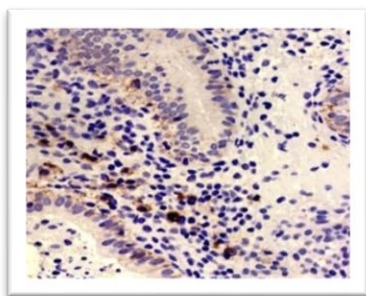
Оценка результатов переноса эмбрионов в зависимости от количества курсов лечения комплексом антимикробных пептидов и цитокинов

Наступление беременности. Частота наступления беременности в группе IV после криопереноса составила 83,8% (114/136).

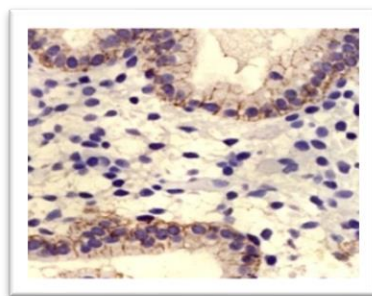
Наступление беременности было в 2,5 раза выше после двух курсов терапии по сравнению с одним (56,0 против 22,1%, $p<0,001$). Шансы на наступление беременности были почти в 3 раза выше у тех, кто прошел два курса подготовки комплексом АМПЦ, по сравнению с одним от общего количества пациенток, прошедших ЭКО (ОР 2,87). Применение трех и четырех курсов лечения статистически значимо отличались от одного и двух в большую сторону с увеличением шансов еще на 23 и 33% соответственно.

Живорождение. Частота живорождения после криопереноса в группе IV составила 72,1% (98/136), у пациенток, получивших два курса лечения комплексом АМПЦ, была в 2,8 раза выше по сравнению с применявшими один курс (56,6 против 19,9, $p<0,001$), с увеличением шансов на живорождение практически в 3 раза (ОР 2,85). Лечение тремя и четырьмя курсами оказывало меньшее влияние на повышение вероятности рождения живого ребенка (на 20 и 27% соответственно), но было статистически значимо выше по сравнению с пациентками, прошедшими два курса ($p=0,08$ и $0,01$).

Комплексная терапия ХЭ у пациенток, получавших АМПЦ/АБ/гестаген, способствовала разрешению ХЭ с вероятностью в 5,6 раз выше по сравнению с терапией АБ. На рисунке 3 видно, что в результате терапии комплексом АМПЦ/АБ происходит снижение концентрации плазматических клеток в образце эндометрия.



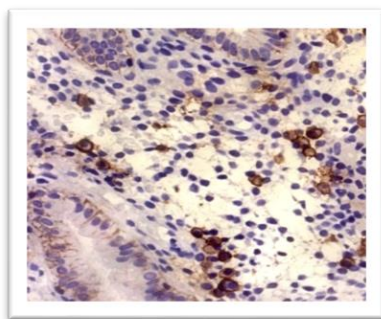
А



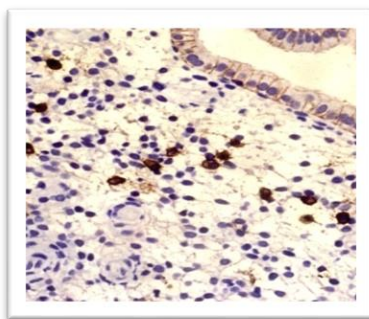
Б

Рисунок 3. – Перигландулярная и периваскулярная инфильтрация плазмócитами в воспалительном инфильтрате в образце эндометрия (А – выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с диффузно рассеянными плазмócитами; Б – единичные плазмócиты в образцах эндометрия). Иммуногистохимическая реакция, окраска синдиканом 1, увеличение x200.

Количество плазматических клеток в эндометрии у пациенток, получавших только АБ, до и после лечения на примере пациентки Н. представлено на рис. 4.



А



Б

Рисунок 4. – Перигландулярная и периваскулярная инфильтрация плазмócитами в воспалительном инфильтрате в образце эндометрия, увеличение x200 (а – выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с диффузно рассеянными плазмócитами; б – слабо выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с диффузно рассеянными плазмócитами).

Иммуногистохимическая реакция, окраска синдиканом 1, увеличение x200.

Доля пациенток с признаками фиброза в эндометрии снижалась в 2 раза, а с признаками склерозирования спиральных артерий – в 1,2 раза, при

этом указанное действие было связано в основном с приемом АМПЦ, дидрогестерон же оказывал незначительное влияние на эти показатели. Нормализация структуры эндометрия закономерно приводила к увеличению вероятности наступления спонтанной беременности и живорождению в группе, получавшей АМПЦ, и эти показатели были выше в 2 и 1,8 раза соответственно по сравнению с пациентками, которые не получали АМПЦ.

Таким образом, в результате проведенного лечения, отмечено статистически значимое снижение содержания плазматических клеток (CD138) в образцах эндометрия при комплексном лечении АМПЦ/АБ, что свидетельствует о разрешении ХЭ и говорит о патогенетической обоснованности выбора метода лечения.

Механизм разрешения ХЭ и восстановления репродуктивной функции был связан с нормализацией микробиоты полости матки и иммунного ответа. Так, количество пациенток с нормальной микробиотой полости матки, применявших комплекс АМПЦ, было выше в 1,5 раза, чем без АМПЦ, и этот показатель достигал уровня, сопоставимого с группой контроля, а количество пациенток с выделением вирусов снижалось в 6,5 раз.

Локальный иммунный статус в результате лечения у пациенток с ХЭ менялся – уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при использовании комплекса АМПЦ снижались и были сопоставимы с группой контроля, в отличие от тех, кто получал только АБ терапию, где показатели цитокинов оставались высокими.

Терапия немедикаментозными методами (пелоидотерапия, УЗ кавитация полости матки) способствовала увеличению содержания лактобактерий в полости матки у пациенток в 1,2 раза в сравнении с терапией без НММЛ, но влияние на вирусывыделение не оказывала. Соответственно у большинства пациенток разрешения ХЭ не происходило, иммунный статус при использовании НММЛ оставался после лечения на прежнем уровне. Частота наступления спонтанной беременности при лечении НМЛЛ/гестаген/АБ была выше всего на 13%, а живорождение – на 18% при сравнении с терапией только АБ/гестаген.

Использование АМПЦ на прегравидарном этапе способствовало разрешению ХЭ у большинства пациенток и в программах ВРТ и также повышались шансы на наступление беременности после криопереноса в 1,5 раза, по сравнению с традиционной подготовкой эндометрия гестагенами. При проведении 2 курсов подготовки эндометрия с помощью комплекса АМПЦ перед криопереносом шансы на живорождение были выше в 2 раза при сравнении с одним курсом.

Сравнивая морфологическое строение эндометрия у пациенток с наступившей спонтанной беременностью и завершившейся срочными родами, можно сделать вывод о высокой степени соответствия эндометрия дню цикла,

полноценной трансформации эндометрия, которая наблюдалась в 3 раза чаще в группе после лечения ХЭ на прегравидарном этапе комплексом АМПЦ/АБ/гестаген, чем при лечении без АМПЦ. Беременность у этих пациенток характеризовалась зрелостью плаценты и соответствием сроку гестации, что встречалось в 6,4 раза чаще, чем при лечении без АМПЦ. В группе I вероятность ПР была ниже в 1,6 раз, средняя масса плаценты выше на 92,3 г, чем во II. В доношенном сроке гестации признаки воспалительных изменений в плаценте и дистрофия клеток базальной децидуальной оболочки была ниже в 5 и 4,2 раза соответственно, $p < 0,001$. На поздних сроках гестации частота СПВ была сопоставима в обеих группах и определить разницу в строении плаценты не удалось, возможно из-за малого количества наблюдений.

Предикторы успеха наступления беременности и живорождения у пациенток с хроническим эндометритом по данным лазерного конверсионного тестирования

С целью определения предикторов успеха в достижении беременности и живорождения у женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, после комплексного лечения в период прегравидарной подготовки, а также на этапе отбора в программы ЭКО с криопереносом может быть использована технология лазерного конверсионного тестирования (ЛКТ).

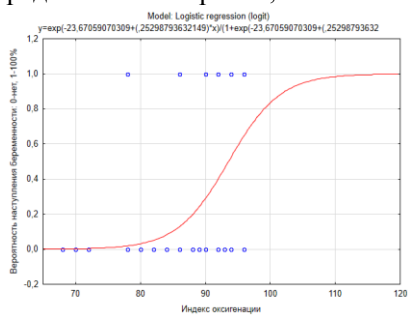
Значимость для прогноза наступления беременности и живорождения была определена для трех из четырех показателей ЛКТ, данные результаты приведены в таблице 12.

Таблица 12. – Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи показателей лазерного конверсионного тестирования и наступления беременности и живорождений

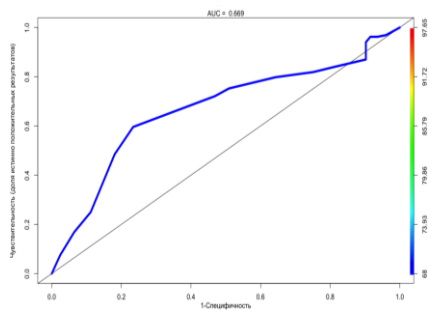
Показатель	ОР	95% ДИ	p
Наступление клинической беременности			
Индекс оксигенации	2,9	1,00- 8,62	0,05
Индекс пролиферативной активности	3,2	1,04-10,00	0,04
Индекс структурированности	1,3	0,96-1,64	0,05
Индекс патологии	1,0	0,97-1,11	0,42
Живорождения			
Индекс оксигенации	2,0	1,01-3,36	0,02
Индекс пролиферативной активности	2,2	1,33-3,73	0,02
Индекс структурированности	1,6	1,01-2,55	0,01
Индекс патологии	1,3	0,64-2,68	0,06

Наибольшую значимость для наступления беременности показали индекс оксигенации, пролиферативной активности и структурированности эндометрия, однако, взаимосвязь с относительным риском более 2,0 выявлена у ИО и ИПА. ($OR \geq 2,0$). Логистические регрессионные модели и ROC-кривые

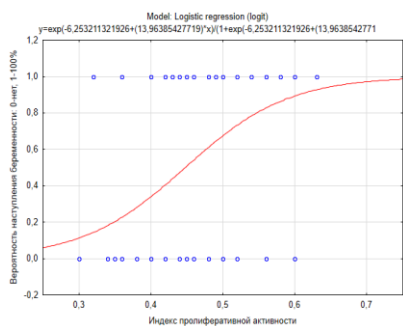
их прогностической способности для показателей, полученных методом ЛКТ, представлены на рис. 5, 6.



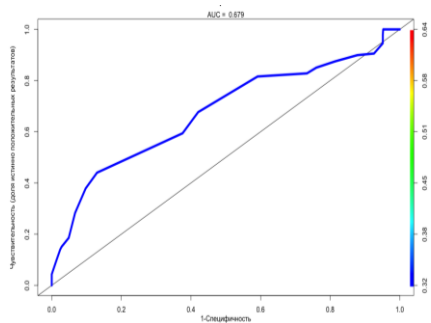
А



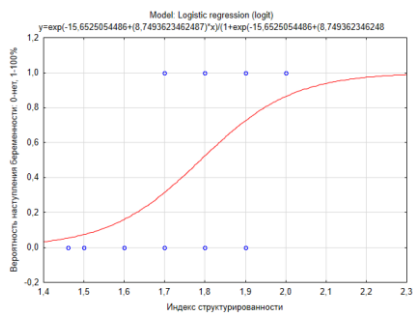
Б



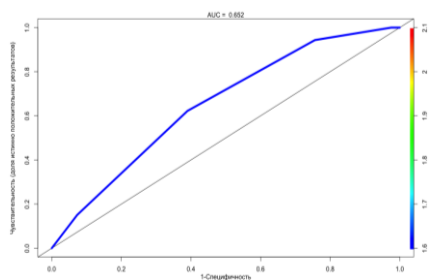
В



Г



Д



Е

Рисунок 5. – Логистические регрессионные модели и ROC-кривые их прогностической способности для индекса оксигенации (а, б), пролиферативной активности (в, г) и структурированности (д, е) в отношении наступления беременности

Логит-регрессионная модель для ИО (рис. 15а) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 98% и 50-процентную – при достижении 93%. Как показывает график ROC-кривой (рис. 15б), предложенная модель обладает средним качеством прогноза ($AUC=0,669$), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИО, равного 97,7%.

Логит-регрессионная модель для ИПА (рис. 15в) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 0,55 у. е. и 50-процентную – при достижении 0,45 у. е. Согласно графику ROC-кривой (рис. 15г), предложенная модель обладает средним, ближе к хорошему, качеством прогноза ($AUC=0,679$), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИПА, равного 0,64 у.е.

Логит-регрессионная модель для ИС (рис. 15д) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 1,95 у. е. и 50-процентную – при достижении 1,78 у. е. график ROC-кривой показывает, что данная модель имеет среднее качество прогноза ($AUC=0,665$), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИС, равного 2,2 у.е.

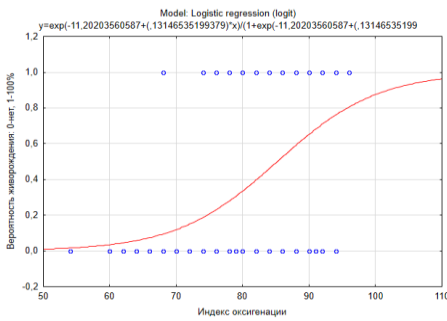
Все три модели, судя по точке разделения, имеют высокую чувствительность (более 80%) и низкую специфичность (менее 30%).

В отношении живорождения логит-регрессионная модель для ИО (рис. 16а) демонстрирует 50-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя 85%, что практически соответствует нижнему уровню референсных значений оксигенации эндометрия (референсные значения ИО – 80–250%). Предсказать живорождение с вероятностью 80% возможно при ИО 110% и более. Предложенная модель обладает хорошим качеством прогноза ($AUC=0,748$), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИО, равного 97,7%.

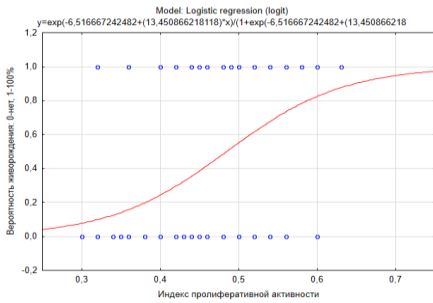
Логит-регрессионная модель для ИПА (рис. 16в) демонстрирует 80-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя верхнего уровня референсных значений (0,59 у.е.) и 50-процентную – при достижении нижнего уровня (0,47 у.е.) на 8–12 день менструального цикла. Как показывает график ROC-кривой (рис. 2г), предложенная модель обладает хорошим качеством прогноза ($AUC=0,713$), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИПА, равного 0,64 у.е.

Логит-регрессионная модель для ИС (рис. 16д) демонстрирует 80-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя 1,98 и 50-процентную – при достижении 1,85 у. е. Как показывает график ROC-кривой (рис. 15е), предложенная модель обладает средним качеством прогноза

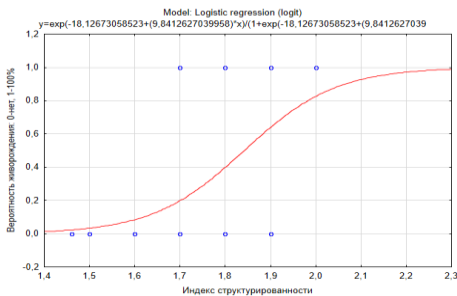
(AUC=0,665), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИС, равного 2,2 у.е.



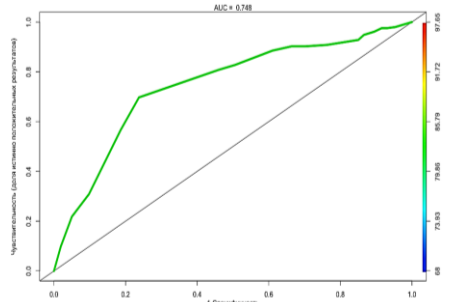
А



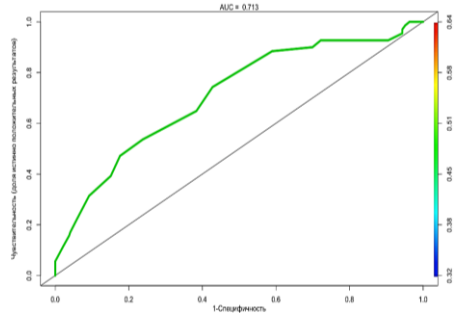
В



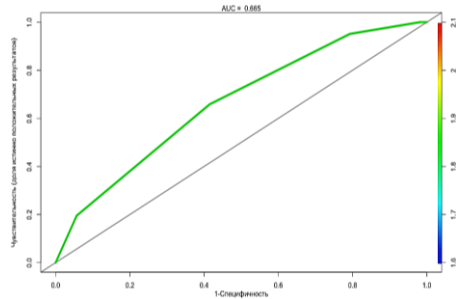
Д



Б



Г



Е

Рисунок 6. – Логистические регрессионные модели и ROC-кривые их прогностической способности для индекса оксигенации (а, б), пролиферативной активности (в, г) и структурированности (д, е) в отношении живорождения

Все три модели имеют невысокую чувствительность (менее 75%), но при этом специфичны (более 75%).

Таким образом, предикторами для наступления беременности и живорождения являются разрешение ХЭ, включение АМПЦ в комплексную терапию ХЭ в период прегравидарной подготовки, показатели ЛКТ по данным спектрометрии с помощью спектрометра.

Прогнозирование наступления спонтанной беременности

Для этой цели использовался нейросетевой анализ данных и на основании его результатов для создания модели прогноза спонтанного наступления беременности была выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 12 единиц, в качестве которых выступали параметры исследования (бесплодия продолжительностью до 5 лет или 5 лет и более, уровень образования женщины, наличие или отсутствие в структуре лечения комплекса антимикробных пептидов и цитокинов, числовые значения ПИ в радиальных артериях, индекса оксигенации по данным лазерного конверсионного тестирования, CD138, ИЛ-1 β и ИЛ-4 после лечения), имеющие не только значимые различия при сравнении исследуемых групп, но и патогенетическое значение.

Результаты прогноза. Точность прогноза разработанной модели составила 88,0% (чувствительность – 94,2%, специфичность – 82,4%). Информативность нейросетевого анализа данных в прогнозировании спонтанного наступления беременности у пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ, представлена ROC-анализом (рис. 7) – площадь под кривой (ROC-AUC) составила 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,86–0,91; $p < 0,001$).

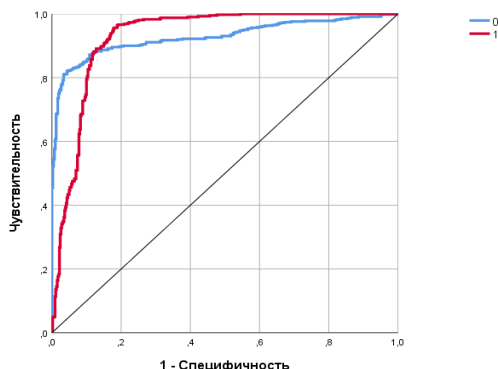


Рисунок 7. – ROC-анализ вероятности спонтанного наступления беременности у пациенток с бесплодием после лечения хронического эндометрита

Примечание: ROC-AUC = 0,88 (95% ДИ = 0,86–0,91; $p < 0,001$), чувствительность – 94,2%, специфичность – 82,4%, точность прогноза – 88,0%

Разработанная модель является эффективной в плане прогноза наступления спонтанной беременности и характеризуется высокой точностью прогноза, равной 88,0% с чувствительностью – 94,2%, специфичностью – 82,4%.

Программа персонализированного прогнозирования. Для целей практического применения модели прогноза спонтанного наступления беременности у пациенток с ХЭ разработан онлайн калькулятор, который содержит все показатели, вошедшие в модель прогноза, рассчитанную с помощью нейросетевой технологии, для точного его определения и решения вопроса о проведении лечения, необходимости повторных курсов, планирования спонтанной беременности.

Интерфейс программы с вариантами результатов на примере индивидуального прогноза у трех пациенток представлен на рисунке 8.

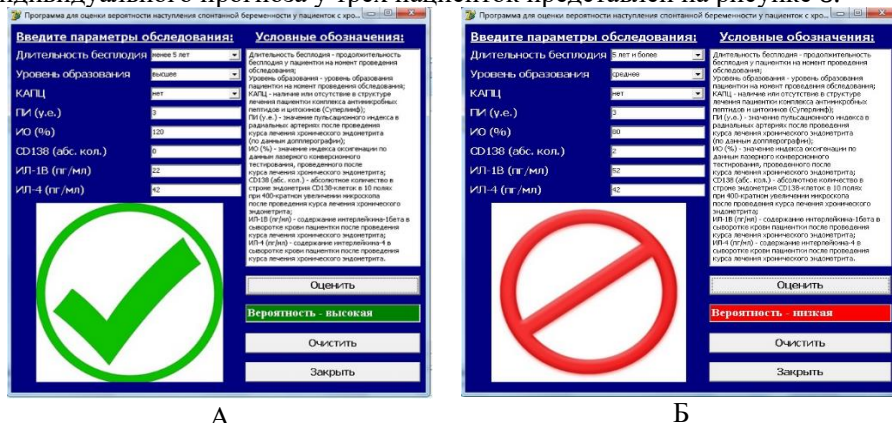


Рисунок 8. – Интерфейс программы для оценки вероятности наступления спонтанной беременности после лечения ХЭ (калькулятор онлайн). А – вероятность наступления беременности высокая; Б – вероятность низкая

Таким образом, с помощью данной программы в рутинной клинической практике врач может принять решение после лечения ХЭ вероятности наступления спонтанной беременности либо о необходимости проведения дополнительного/-ых курсов лечения ХЭ (при низкой вероятности).

Прогнозирование наступления беременности и живорождения в результате вспомогательных репродуктивных технологий

Число входных нейронов составило 11 единиц, в качестве которых выступали параметры исследования (наличие или отсутствие в структуре лечения комплекса антимикробных пептидов и цитокинов, количественные значения после лечения ПИ в радиальных артериях, индексов оксигенации,

структурированности и пролиферативной активности по данным лазерного конверсионного тестирования, CD138 и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 β и ФНО- α , имеющие не только значимые различия при сравнении исследуемых групп, но и патогенетическое значение.

Выходной слой содержал 3 целевые (зависимые) переменные (0 – беременность в результате ЭКО не наступила, 1 – беременность наступила, но исход неблагоприятный, 2 – беременность наступила, исход благоприятный).

Результаты прогноза. Точность прогноза разработанной модели составила 97,9%. Полученная нейронная сеть обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (96%) для прогнозирования положительного исхода – наступление клинической беременности и живорождения у пациенток с ХЭ в результате ЭКО. Для беременности с неблагоприятным исходом эти показатели тоже достаточно высоки – чувствительность (88%) и специфичность (95%), однако точность диагностики низкая (66,7%).

Информативность нейросетевого анализа данных в прогнозировании исхода ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным ХЭ, подтверждена ROC-анализом (рисунок 9).

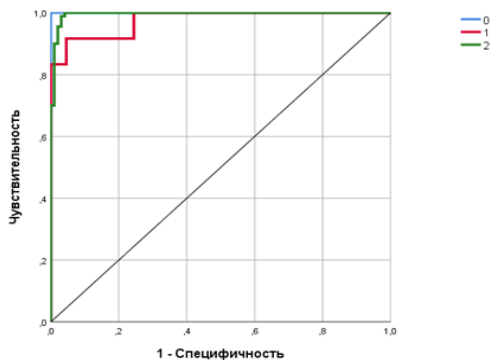


Рисунок 9. – ROC-анализ вероятности исхода ЭКО у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом после проведенного лечения

Примечание: 0 – беременность в результате ЭКО не наступила AUC = 1,00, 1 – беременность наступила, но исход неблагоприятный AUC = 0,97, 2 – беременность наступила, исход благоприятный AUC = 0,99; чувствительность – 1,00, 0,88, 1,00 соответственно, специфичность – 1,00, 0,95, 0,96 соответственно; точность прогноза – 97,9%

Разработанная прогностическая модель наступления беременности и живорождения после лечения ХЭ у пациенток с нарушением репродуктивной

функции с помощью нейросетевой технологии, является эффективной с точностью прогноза – 97,9%.

Программа персонализированного прогнозирования результата ЭКО. Для практических целей была разработана Программа персонализированного прогнозирования (калькулятор онлайн) для оценки индивидуальной вероятности беременности/живорождения у пациенток с ХЭ до выполнения ЭКО. В данную программу помимо параметров, важность которых подтверждена с помощью нейросетевой технологии, введены еще два – занятость и роды в анамнезе, которые помогают идентифицировать пациенток, у которых наступила беременность, завершившаяся живорождением, от пациенток с неблагоприятным исходом беременности.

Интерфейс программы с вариантами результатов на примере индивидуального прогноза у трех пациенток представлен на рисунке 10.

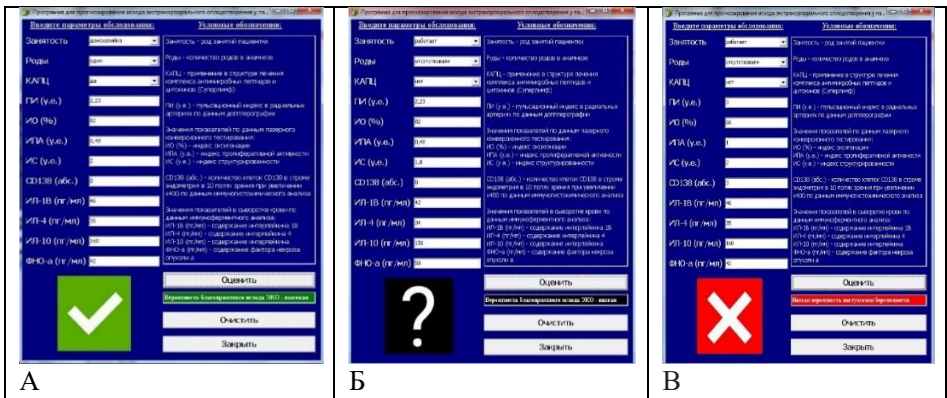


Рисунок 10. – Интерфейс программы индивидуального прогнозирования вероятности беременности/живорождения у пациенток с ХЭ до выполнения ЭКО (калькулятор онлайн). А – пример положительного результата (беременность с живорождением); Б – пример сомнительного результата (беременность с неблагоприятным исходом); В – пример отрицательного результата (отсутствие беременности)

С помощью данной программы в рутинной клинической практике врач может принять решение о готовности эндометрия к имплантации яйцеклетки и проведении процедуры ЭКО (при положительном результате тестирования) либо о необходимости проведения дополнительного/-ых курсов лечения ХЭ (при сомнительном или отрицательном).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритм диагностики и лечения ХЭ у женщин с нарушением репродуктивной функции, разработанный нами и основанный на результатах проведенного исследования, представлен на рис. 11.



Рисунок 11. – Алгоритм диагностики и лечения бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая наш опыт определения патогенетических детерминант бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом и создания моделей прогноза наступления спонтанной беременности и беременности/живорождения в программах ВРТ у пациенток с нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии, считаем перспективным диагностическим решением выявление маркеров для диагностики ХЭ у женщин с маточной формой бесплодия и проведение дальнейших исследований в этом направлении, в частности – для разработки новых моделей на основе глубокого машинного обучения и систем компьютерного обнаружения/диагностики этого труднодиагностируемого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность женского бесплодия в Тюменском регионе составляет 1615,4 на 100 тысяч женщин фертильного возраста, что выше по сравнению с Российской Федерацией в 2 раза, и в структуре его причин хронический эндометрит занимает первое место, составляя 61,1%. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного хроническим эндометритом, в Тюменском перинатальном центре с использованием физиотерапевтических методов по показателям наступления спонтанной беременности составляет от 8,5 до 16,2%, живорождений – от 6,9 до 15,4% в течение 12 месяцев наблюдения, в программах экстракорпорального оплодотворения с криопереносом – 37,4 и 29,4% соответственно.

2. Основными факторами риска хронического эндометрита и бесплодия являются наличие в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ОР = 2,93), аномальные маточные кровотечения (ОР = 4,81), инфекции, передаваемые половым путем (ОР = 14,01), внутриматочные вмешательства, связанные с репродуктивными потерями (ОР = 3,01), привычное невынашивание беременности (ОР = 4,63) и отсутствие беременностей (ОР = 1,79).

3. К особенностям микробиоты полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием относятся снижение доли лактобактерий (у 73,8% пациенток), преобладание аэробной группы бактерий (у 42,0%), бессимптомное выделение вирусов разных видов (у 82,0%). В результате лечения, включающего антибиотик и комплекс природных антимикробных пептидов и цитокинов, происходит увеличение числа пациенток с нормальным количеством лактобактерий в 2,8 раза (с 26,2 до 74,8%), снижение с аэробной группой микроорганизмов – в 4 раза (с 42,0 до 10,4% пациенток), а с бессимптомным выделением вирусов – снижение в 7,3 раза (с 82,0 до 11,2% пациенток).

4. Уровень провоспалительных цитокинов в смывах из влагалища до лечения суммарно выше в 1,8 раз, противовоспалительных цитокинов – в 1,5 раза по сравнению со здоровыми, что определяет патогенетическую детерминанту хронического эндометрита. После комплексного лечения с использованием антимикробных пептидов и цитокинов, их уровень сопоставим с контрольной группой, а при немедикаментозном лечении – остается статистически значимо выше в 1,5 раза.

5. Применение комплекса антимикробных пептидов и цитокинов в сочетании с антибиотиком на прегравидарном этапе у пациенток с хроническим эндометритом способствует его разрешению у 85,3% пациенток (против 60,3% у получавших антибиотик), что определяет наступление спонтанной беременности у 83,8% (против 53,8% соответственно, ОР = 1,55) в течение 12 месяцев наблюдения, а у пациенток с продолжительностью

бесплодия 5 лет и более – у 89,2% (против 38,1% соответственно, $OR = 2,34$), при этом вероятность живорождения выше в 1,8 и 2,7 раза соответственно (73,5 против 41,2%, $OR = 1,78$ и 76,5 против 28,6%, $OR = 2,67$ соответственно).

6. Применение комплекса антимикробных пептидов и цитокинов двумя курсами с перерывом 1-1,5 месяца способствует увеличению вероятности наступления спонтанной беременности и живорождений в 1,4 раза в естественных циклах, в 3 раза – в программах ЭКО с криопереносом; при применении более 2 курсов – рост показателей незначительный.

7. Терапия немедикаментозными методами (пелоидотерапия в сочетании с ультразвуковой кавитацией полости матки) способствует нормализации микрофлоры в полости матки и разрешению хронического эндометрита у 61,2 и 60,3% пациенток соответственно, что эффективнее в 1,2 и 1,1 раза по сравнению с терапией без них, но влияние на бессимптомное вирусовыделение не оказывает. Частота наступления спонтанной беременности составляет 58,9%, а живорождений 48,7%, что только на 9 и 18% выше по сравнению с терапией антибиотиками ($p = 0,14$ и $0,04$ соответственно) и в 1,5 раза ниже для обоих показателей по сравнению с комплексным медикаментозным лечением с использованием антимикробных пептидов и цитокинов.

8. Комплексное лечение, включающее антимикробные пептиды и цитокины, способствует восстановлению полноценной трансформации эндометрия у 85,3% пациенток, и при морфологическом исследовании вероятность выявления эндометрия, соответствующего дню менструального цикла, в 3 раза выше, а риск перигландулярного фиброза и склероза маточных артерий – в 2 раза ниже, чем у пациенток, получавших антибактериальное лечение.

9. Анализ функционального состояния эндометрия с помощью лазерного конверсионного тестирования на прегравидарном этапе показал, что вероятность улучшения пролиферативной активности эндометрия при комплексном медикаментозном лечении выше в 1,4 раза ($OR = 1,36$, $p < 0,0001$), оксигенации и структурированности – в 1,3 раза ($OR = 1,28$, $p = 0,02$ и $1,27$, $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с антибактериальным лечением; при немедикаментозной терапии в комплексе с антибиотиком результат сопоставим с применением только антибактериальной терапии.

10. Комплексное лечение хронического эндометрита с использованием антимикробных пептидов и цитокинов способствует полноценной гравидарной трансформации эндометрия ($OR = 9,06$), снижению воспалительной инфильтрации в хориальной ткани ($OR = 2,78$), соответственно, риск самопроизвольного выкидыша в 2 раза ниже по сравнению с антибактериальной терапией. При анализе плацент у пациенток, чьи беременности закончились срочными родами, воспалительная

инфильтрация определяется в 6,7 раз реже, дистрофия клеток базальной децидуальной оболочки – на 25-30% ниже, чем при антибактериальном лечении. Эта разница определяет условия для благоприятного течения беременности и родов в срок у 76,7% пациенток по сравнению с 60,7% соответственно ($p < 0,0001$).

11. Разработанная модель прогноза наступления спонтанной беременности у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом, с помощью нейросетевой технологии, имеет точность прогноза 88% (чувствительность – 94,2%, специфичность – 82,4%).

12. Модель прогноза наступления беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом, разработанная с помощью нейросетевой технологии, имеет точность прогноза 97,9% (чувствительность – 100%, специфичность – 96,4%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с бесплодием при отсутствии трубно-перитонеального, эндокринного или мужского факторов, необходимо провести дополнительное обследование для диагностики хронического эндометрита.

2. У пациенток с бесплодием диагностика хронического эндометрита выполняется с помощью морфологического исследования биоптатов эндометрия (на 19-22 день при 28-дневном цикле, на 23-26 день – при 35-дневном цикле) в соответствии с критериями (лейкоцитарная инфильтрация, наличие плазматических клеток, фиброз стромы, склероз спиральных артерий, несоответствие дню менструального цикла). Диагноз необходимо подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования с окраской синдианом 1 по критерию наличие CD138 (одна клетка и более в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$).

3. У пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом показано исследование влагалищного отделяемого методом ПЦР в реальном времени для определения количественно и качественного состава микробиоты влагалища.

4. При подтвержденном диагнозе хронического эндометрита, пациенткам необходимо провести комплексное лечение, включающее антибиотик (доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в день, 10-14 дней), иммуномодулятор (комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, суппозитории по 25 ЕД во влагалище в течение 20 дней) и гестаген (дидрогестерон, табл. по 10 мг в сутки, внутрь с 14 по 25 дни цикла в течение 3-6 месяцев). По показаниям необходимо провести санацию влагалища (при наличии дисбиоза).

5. В следующем менструальном цикле после проведенного лечения рекомендовано определить прогноз наступления спонтанной беременности с помощью онлайн калькулятора.

6. При положительном прогнозе возможно планирование беременности в естественных циклах, при отрицательном – необходимо провести еще один курс лечения с интервалом 1-1,5 месяца после первого с использованием комплекса антимикробных пептидов и цитокинов (схема та же) при продолжении приема гестагена.

7. При отсутствии наступления спонтанной беременности в течение следующих 6 месяцев направить пациентку на ВРТ.

8. Перед проведением ВРТ определить готовность эндометрия к имплантации эмбриона и прогноз успеха ВРТ с помощью лазерного конверсионного тестирования и/или определить прогноз наступления беременности и живорождения с помощью онлайн калькулятора.

9. Готовность эндометрия к имплантации эмбриона характеризуется его функциональной активностью, которую оценивают методом лазерного конверсионного тестирования с помощью спектрометра на 8-12 день менструального цикла. Нормальная функция эндометрия характеризуется референсными значениями параметров – индекс оксигенации более 80%, индекс пролиферативной активности на 8–12-й день цикла – от 0,47 до 0,63 у.е., индекс структурированности ≥ 2 у.е., индекс патологии $\geq 1,5$ у.е. Прогноз наступления беременности является положительным с вероятностью 80%, если индекс оксигенации составляет $\geq 98\%$, а индекс пролиферативной активности — $\geq 0,55$ (чувствительность 80%, специфичность 76%). Прогноз живорождения является положительным с вероятностью 80%, если индекс оксигенации составляет $\geq 110\%$, а индекс пролиферативной активности — $\geq 0,62$ (чувствительность 90%, специфичность 89%).

10. Прогноз наступления беременности и живорождения в циклах ЭКО рекомендуется определять с помощью второго онлайн калькулятора.

При положительном результате прогноза планируют проведение процедуры ВРТ. При сомнительном или отрицательном результате прогноза проводят 1-2 курса лечения с интервалом 1-1,5 месяца с использованием комплекса антимикробных пептидов и цитокинов (схема та же) с приемом гестагена.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Суханов, А. А. Проблемы диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская // **Женское здоровье и репродукция**. – 2024. – № 1(62). С. 20-40.

2. Баранов И.И. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза // И.И. Баранов, И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис, А.А. Суханов, А.А. Веницкий / **Акушерство и гинекология**. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 4(22). С. 65-71.
3. Суханов А.А. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза // А. А. Суханов, Л. Ю. Карахалис, И.И. Кукарская, И.И. Баранов / **Акушерство и гинекология**. – 2018. – № 12. С. 125-131.
4. Кукарская И.И. Выйти из сети Результаты сравнительного исследования эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированной терапии больных ВЗОМТ // И.И. Кукарская, В.В. Хасанова, А.А. Суханов, Е.Ю. Кукарская / StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 4(59). С. 97-103.
5. Баранов И.И. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза // И.И. Баранов, И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис, А.А. Суханов, А.А. Веницкий / **Акушерство и гинекология**. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. - № 4(22). С. 65-71.
6. Дикке Г.Б. Локальная терапия комплексом экзогенных цитокинов у пациенток с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями нижнего отдела полового тракта // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский / **Фарматека**. – 2021. – Т.28, №6. С.44-50.
7. Дикке Г.Б. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела полового тракта у женщин // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский / **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2021. – Т.15, №3. С.245-257.
8. Дикке Г.Б. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский / **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2021. – Т.20, №6. С.82-91.
9. Дикке Г.Б. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский / **Фарматека**. – 2022. – Т. 29, №6. – С. 86-94.
10. Суханов А. А. Эпидемиология женского бесплодия и опыт восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом в Тюменском регионе // А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская / **Проблемы репродукции**. – 2023. – Т. 29, № 3. С. 98-107.
11. Бойченко М.С. Вопросы эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий в Тюменской области // М.С. Бойченко, А.С. Жилина, М.В. Мартыненко, И.В. Фомина, А.А. СухановА.А /

Молодежь, наука, медицина: материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 17-18 апреля 2019. С. 154-156.

12. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ №2023624958** Российская Федерация. Маточный фактор бесплодия у женщин, обусловленный хроническим эндометритом. Заявка №2023624898 от 18.12.2023. Оpubл. 25.12.2023 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И.

13. Суханов А.А. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» (рандомизированное контролируемое испытание в параллельных группах «ТЮЛЬПАН») // Г. Б. Дикке, А. А. Суханов, В. В. Остроменский, И. И. Кукарекая / **Акушерство и гинекология**. – 2023. – № 4. С. 132-144.

14. Суханов А.А. Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, И. И. Кукарская, Н. В. Шилова / **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2024. – Т. 18, № 3. С. 300-315.

15. Суханов А.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на репродуктивную функцию у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом // А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская / **Акушерство и гинекология**. – 2024. – № 8. С. 141-152.

16. **Патент на изобретение № 2827805** Российская Федерация. Способ профилактики преждевременных родов у беременных с бактериальным вагинозом с использованием комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов «Суперлимф» Заявка № 2024111665 Приоритет изобретения от 26.04.2024. Регистрация 02.10.2024 / Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И.

17. **Патент на изобретение №2821759** Российская Федерация. Способ восстановления репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. Заявка № 2024105289 Приоритет изобретения от 01.03.2024. Регистрация 26.06.2024 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Остроменский В.В.

18. Суханов А.А. Течение и исходы беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом, получавших комплексное лечение с использованием препарата «Суперлимф» на прегравидарном этапе (рандомизированное контролируемое испытание «ТЮЛЬПАН 2») // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский [и др.] / **Акушерство и гинекология**. – 2023. – № 8. С. 123-134.

19. **Патент на изобретение №2823490** Российская Федерация. Способ прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием, обусловленным хроническим эндометритом. Заявка №2023134151 от 20.12.2023. Оpubл. 23.07.2024 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Остроменский В.В., Шилова Н.В.

20. **Патент на изобретение №2821766** Российская Федерация. Способ восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, обусловленным дефектом имплантации яйцеклетки и хроническим эндометритом. Заявка № 2024107305 Приоритет изобретения от 20.03.2024. Регистрация 26.06.2024 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И.

21. Суханов А.А. Морфологические особенности эндометрия в прегравидарном периоде, хориона и плаценты при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, у пациенток с хроническим эндометритом (вторичные результаты рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2» // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, И.И. Кукарская, А.В. Песоцкая / **Акушерство и гинекология.** – 2024. № . С. 118-132.

22. **Патент на изобретение №2810428.** Способ прогнозирования рецидива бактериального вагиноза у женщин, инфицированных герпес-вирусами / Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Российская Федерация, от 13.07.2023. Оpubл. 27.12.2023, бюл. № 36.

23. Дикке Г.Б. Метод лазерного конверсионного тестирования для диагностики функционального состояния эндометрия // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов, И.И. Кукарская, Н.В. Шилова / **Акушерство и гинекология.** – 2024. – № 11. С. 186-198.

24. Суханов А.А. Предикторы успеха экстракорпорального оплодотворения с криопереносом у пациенток с хроническим эндометритом по данным лазерного конверсионного тестирования // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский, И.И. Кукарская, Н.В. Шилова / **Проблемы репродукции.** – 2024. – Т. 30, № 1. С. 62-73.

25. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ №2023625027** Российская Федерация. Лазерное конверсионное тестирование в диагностике хронического эндометрита. Заявка № 2023624896 от 18.12.2023: опубл. 26.12.2023 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И.

26. Суханов А.А. Прогнозирование наступления спонтанной беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии (вторичный анализ результатов рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН») // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, В.А. Мудров, И.И. Кукарская / **Акушерство и гинекология.** – 2024. – № 2. С. 106-116.

27. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №204615108** Российская Федерация. Программа для оценки

вероятности наступления спонтанной беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Заявка №2024614093 от 01.03.2024. Оpubл. 01.03.2024 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Мудров В.А., Кукарская И.И.

28. Суханов А.А. Прогнозирование успеха экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции с помощью нейросетевой технологии (вторичный анализ результатов рандомизированного контролируемого испытания «ТЮЛЬПАН 2») // А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, В.А. Мудров, И.И. Кукарская / **Акушерство и гинекология.** – 2024. – № 4. С. 103-115.

29. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №204615109** Российская Федерация. Программа для прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Заявка №2024614094 от 01.03.2024. Оpubл. 01.03.2024 / Суханов А.А., Дикке Г.Б., Мудров В.А., Кукарская И.И.

30. Суханов А.А. Дефект имплантации яйцеклетки. Положительный прогноз – залог успешного ЭКО // А.А. Суханов, Г.Б. Дикке / **Акушерство и гинекология сегодня.** – 2023. - № 4(19). С. 10-11.

31. Дикке Г.Б. Прогноз ЭКО – благоприятный, результат – рождение ребенка! // Г.Б. Дикке, А.А. Суханов / **Акушерство и гинекология сегодня.** – 2024. - № 1(20). С. 6-7.

32. Дикке Г.Б. Алгоритм лечения бесплодия маточного происхождения у пациенток с эндометриальной дисфункцией, обусловленной хроническим эндометритом // Г.Б. Дикке, А.А. Олина, И.В. Кузнецова, Е.С. Ворошилина, А.А. Суханов, В.А. Мудров, И.И. Кукарская, В.В. Остроменский / **Акушерство и гинекология.** – 2024. – 9 (Приложение). С. 4-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – антибиотик

АМ – антимикотик

АМГ – антимюллеров гормон

АМПЦ – антимикробные пептиды и цитокины

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОБМ – общая бактериальная масса

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

ИЛ – интерлейкин
 ИО – индекс оксигенации
 ИПА – индекс пролиферативной активности
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ИС – индекс структурированности
 ЛГ – лютеонизирующий гормон
 ЛКТ – лазерное конверсионное тестирование
 Ме – медиана
 МПКП – моноклеарные клетки периферической крови
 НММЛ – немедикаментозные методы лечения
 НЧУЗ – низкочастотный ультразвук
 ОР – относительный риск
 ОШ – отношение шансов
 ПИ – пульсационный индекс
 ПН – плацентарные нарушения
 ПНБ – привычное невынашивание беременности
 ПР – преждевременные роды
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
 РНИ – рецидивирующие неудачи имплантации
 СПВ – самопроизвольный выкидыш
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 УПМ – условно-патогенная микрофлора
 ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХЭ – хронический эндометрит
 ЦМВ – цитомегаловирус
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 CRR32 – проапоптотический белок
 eIVF – электронная медицинская карта
 ER – эстрогеновый рецептор
 MUM-1 – multiple myeloma 1 – онкоген множественной миеломы 1
 NK – естественные клетки-киллеры
 PR – прогестероновый рецептор
 TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста бета 1
 Th1 – Т-лимфоциты хелперы 1 типа (выделяют провоспалительные цитокины)
 Th2 – Т-лимфоциты хелперы 2 типа (выделяют противовоспалительные цитокины)
 VEGF – эндотелиальный фактор роста