ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

на правах рукописи

ГУРБАНГЕЛЬДИЕВА
ДЖЕРЕН ЧАРЫЕВНА

РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., профессор кафедры
Г.Ф. ТОТЧИЕВ

МОСКВА
2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…….. 3

ВВЕДЕНИЕ …….. 6

ГЛАВА 1. НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В СТРУКТУРЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ…….... 13

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 41

2.1. Характеристика базы исследования …… 41

2.2. Контингент и программа исследования …… 41

2.3. Методы исследования …… 46

2.3.1. Клинико-статистический анализ …… 46

2.3.2. Лабораторные методы исследования …… 47

2.3.3. Методы инструментальной диагностики…… 51

2.4. Статистическая обработка полученных результатов …… 53

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН …… 54

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 71

4.1. Результаты исследований до реабилитации …… 71

4.2. Проведенная реабилитация …… 80

4.3. Результаты контрольных исследований …… 81

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ……. 96

ВЫВОДЫ …… 109

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……... 111

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ …… 112

СПИСОК УСЛОВНЫХСОКРАЩЕНИЙ

АБ	–	Антибиотики
АБП	–	Антибиотикопрофилактика
Аг	–	Антиген
АКА	–	Антикардиолипиновые антитела
АМГФ	–	Альфа - 2-микроглобулин фертильности (гликоделин)
Ат	–	Антитела
АФА	–	Антифосфолипидные антитела
АФС	–	Антифосфолидный синдром
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВМК	–	Внутриматочный контрацептив
ВМК	–	Внутриматочный контрацептив
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	–	Вспомогательные репродуктивные технологии
ГКБ	–	Городская клиническая больница
ГС	–	Гистеросальпингография
ГСГ	–	Гистеросальпингография
ИЛ – 1 (6)	–	Интерлейкин 1 (6)
ИППП	-	Инфекции передающиеся половым путём
ИМТ	-	Индекс массы тела
КОК	–	Комбинированные оральные контрацептивы
МА	–	Медикаментозный аборт
МЗСР РФ	–	Министерство здравоохранения и социального

развития Российской Федерации

МЦ – Менструальный цикл

НБ – Неразвивающаяся беременность

НЛФ – Недостаточность лютеиновой фазы

ПАМГ – Плацентарный альфа-1 микроглобулин

ПНБ – Привычное невышавание беременности

ПОЛ – Перекисное окисление липидов

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

РДВ – Раздельнодиагностическое выскабливание

РП – репродуктивные потери

РП – Репродуктивные потери

СРО – свободное радикальное окисление

СА – Самопроизвольный аборт

ТЭО – Тромбоэмболические осложения

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ФНО – Фактор некроза опухоли

ФС – Фоллистатин

ХА – Хирургический аборт

ХЭ – Хронический эндометрит

ЦИК – Циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВ – Цитомегаловирусная инфекция

ЭКО – Экстрокорпоральное оплодотворение

CD 4, 14, 16, 56, 68, 138	–	Clusters of differentiation (клатеры диффернециации), субпопуляции лимфоцитов 4, 14, 16, 56, 68, 138
ELI-P	–	ELISA-detected probability of pathology in pregnancy
ER	–	Эстрегоновые рецепторы
FIGO	–	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HLA	–	Human Leycocyte Antigens
IgG, M	–	Иммуноглобулин G, M
PFIB	–	Прогестероиндуцируемый блокирующий фактор
PR	–	Прогестероновые рецепторы
SDC-1	–	Синдекан – 1 (CD-138)
TIMP	–	Ингибитор металлопртеиназ
VEGF	–	Эндотелиальный фактор роста
VEGFR	–	Рецепторы эндотелиального фактора роста
β_2GPI I	–	Бета- 2 - гликопротеин I

ВВЕДЕНИЕ.
АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Репродуктивные потери (РП) представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции, поскольку нерождённые дети являются безвозвратной потерей человеческого капитала [26, 47, 79,80].

Одной из характеристик современной демографической ситуации, сложившейся в России, является высокая частота самопроизвольных абортов: около 180 тысяч ежегодно регистрируемых, что составляет 15-20% желанных беременностей [58, 63, 99]. По данным Росстата, в 2010 году пренатальные потери с учётом спонтанных и вынужденных абортов (до 27 недель гестации) распределились по сроку беременности следующим образом: до 12 недель – 77,3%; в 12-21 нед – 14,4%; в 22-27 недель – 8,3%. На фоне низких демографических показателей профилактика невынашивания беременности представляет собой один из неиспользованных резервов повышения рождаемости и имеет значение фактора, значимого для репродуктивного здоровья женского населения [21, 79].

Стремление к рождению здорового ребенка, как логическому завершению каждой наступившей беременности, является основополагающим фактором современного представления основ репродуктивной медицины [66]. В рамках национальных программ многих стран мира проводятся многочисленные научные исследования, посвященные проблемам невынашивания беременности, уточнению ее этиологических аспектов, диспансеризации и реабилитации женщин с данной нозологией. Демографическая ситуация, сложившаяся в настоящее время в РФ (низкая рождаемость, постоянно уменьшающееся количество детей и подростков) диктует необходимость особого внимания к вопросам профилактики невынашивания беременности.

Одной из нерешённых на сегодняшний день проблем, наряду с возникновением внематочной беременности, ятрогенных биоценозов, выбора способов опорожнения матки при искусственном или самопроизвольном аборте, является выявление причин неразвивающейся беременности (НБ), частота которой среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках в последние десять лет возросла до 45- 88,6 % и не имеет тенденции к снижению [67, 104].

Анализ данных, посвященных этиологии НБ, демонстрирует отсутствие единой общепризнанной классификации причин данного патологического состояния. Малоизучены и фрагментарно представлены механизмы реализации данного процесса [62, 86, 115, 130]. Причины неблагоприятного исхода, выражающегося в гибели эмбриона, представлены, по сути, сочетанием многочисленных факторов [85].

НБ – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит хронический эндометрит (ХЭ) [3, 28, 63, 75, 83, 95]. Согласно принятому на пленарном заседании Всемирного конгресса акушеров-гинекологов (FIGO, 2006) решению, все без исключения неразвивающиеся беременности ассоциированы с ХЭ [63].

До 80-90% пациенток с ХЭ – женщины репродуктивного возраста, что обуславливает у них высокую частоту РП – 30-35% [83, 119, 128]. Данная проблема несёт и психосоциальный аспект в связи с тем, что несостоявшаяся беременность становится тяжёлой психической травмой, нередко приводящей к отказу от последующей беременности [58, 102].

В настоящее время не существует чётких критериев поэтапной диагностики ХЭ с последующей программой восстановления репродуктивной функции. Большинство ХЭ протекает латентно, без клинической манифестации, общедоступные методы исследования малоинформативны. Это во многом определяет сложности профилактики и лечения данного заболевания и, следовательно, требует пристального внимания исследователей к изучению, прежде всего, патогенеза. Многие

авторы связывают механизм формирования ХЭ с наличием неспецифического инфекционного агента [86, 115]. К сожалению, уровень доказательности работ, посвященнных изучению проблемы в данном направлении, остается невысоким, что обуславливает расширение ряда диагностических процедур.

Большинство исследователей сходятся в одном - алгоритм лечения ХЭ после НБ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания. Однако, сложность и малоизученность характера процессов взаимодействия разнообразных патофизиологических механизмов, поддерживающих устойчивое нарушения системного и местного гомеостаза с формированием каскада вторичных изменений, а также выбор оптимальной схемы терапии ХЭ до сих пор остается непростой задачей. Стабильно высокие показатели распространенности ХЭ и НБ диктуют необходимость пересмотра взглядов на общепринятые представления о патогенезе, а также методы лечения ХЭ, а именно: поиск альтернативных методов терапии и реабилитации после НБ, необходимость замены хирургического метода опорожнения полости матки при НБ на более щадящий – медикаментозный.

Новые научные достижения и внедрение новых терапевтических подходов позволят сделать профилактику РП более результативной: это возможность достоверной оценки состояния эндометрия, в том числе при помощи специфических маркеров вне и во время беременности, создание эффективных протоколов лечения и реабилитации для восстановления репродуктивных функций после любой потери беременности, стандартизация и сертификация прегравидарной подготовки, регенеративная (персонализированная) медицина, ликвидация эндотелиальной дисфункции, а также влияние на неоангиогенез [67].

Регуляция рождаемости и ее эффективность, как в количественном, так и в качественном отношении определяют жизнеспособность нации в целом и демографическую безопасность страны в будущем. Одно из

главных направлений в решении вопросов охраны материнства и детства связано непосредственно со снижением РП за счет снижения показателей НБ и восстановления репродуктивного здоровья женщин на этапе прегравидарной подготовки.

ЦЕЛЬ ИСЛЕДОВАНИЯ

Улучшить репродуктивное здоровье женщин, перенесших НБ.

ЗАДАЧИ

1. Изучить основные факторы риска у пациенток с ХЭ, ассоциированные с нарушением репродуктивной функции.
2. Установить ведущие патогенетические механизмы, способствующие реализации НБ.
3. Разработать алгоритм реабилитационных мероприятий у женщин после НБ.
4. Оценить эффективность предложенного алгоритма на основании двухлетнего периода наблюдения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработана концепция раннего, комплексного подхода к реабилитации женщин после НБ на прегравидарном этапе, с целью профилактики возникновения или прогрессирования расстройств репродуктивной системы на фоне латентного течения ХЭ.

Дополнены существующие представления о морфофункциональных особенностях эндометрия при хроническом эндометрите после неразвивающейся беременности, уточнены некоторые патогенетические механизмы его изменений и возможности восстановления.

Определены значимые связи между морфофункциональными изменениями эндометрия при хроническом эндометрите после неразвивающейся беременности и изменениями микрофлоры половых

путей в срезе этиологического аспекта при проведении лечебных мероприятий. Доказана эффективность этиологически обоснованной комплексной реабилитации женщин после неразвивающейся беременности.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Выявлены факторы риска развития НБ с целью возможного прогнозирования и предотвращения повторных репродуктивных потерь. Обосновано дополнение стандартного объема диагностических мероприятий для женщин с НБ микробиологическим, бактериологическими исследованиями микрофлоры с ПЦР в реальном времени. Результаты исследований подтвердили основополагающую роль хронического эндометрита, развивающегося после НБ, что доказывает целесообразность морфологического анализа эндометрия для определения объема реабилитационных мероприятий.

Разработан патогенетически обоснованный лечебно-профилактический комплекс лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий по восстановлению репродуктивного здоровья женщин после НБ, проведена оценка его эффективности.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Ассоциированными с нарушением репродуктивной функции факторами риска являются внутриматочные вмешательства (75,3 %), отягощенный акушерский анамнез (59,8 %), хронические воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (32,9 %).

2. Морфофункциональной основой структурно-функциональных изменений эндометрия при неразвивающейся беременности служит хроническое продуктивное воспаление, проявляющееся снижением регенераторной активности реакций клеточных популяций эндометрия и метаболической дисфункцией эндометрия.

3. Разработанный комплекс диагностических мероприятий после неразвивающейся беременности позволяет реализовать дифференцированный подход к эффективному восстановлению репродуктивной функции с момента эвакуации плодного яйца на основании определения причин структурно-функциональных изменений эндометрия.

ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, внедрены в лечебно-диагностическую работу гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ № 12, 64 Департамента здравоохранения г. Москвы, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Работа выполнена за период 2010-2014 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.Е. Радзинский) - ГБУЗ ГКБ № 64 (главный врач – д.м.н., Шарапова О.В.).

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на III Международной научной студенческой конференции с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (2011), IV Конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности» (2013), VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (2013), заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (2014). По результатам исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками. Библиография включает 161 литературных источника, в том числе 99 – на русском, 62 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1
НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ В СТРУКТУРЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ
(обзор литературы)

Вопросы охраны здоровья матери и ребенка, являясь на сегодняшний день одними из приоритетных направлений в мировом здравоохранении, обусловливают медицинскую и социальную значимость данной проблемы [5, 9, 82]. Демографическая ситуации, наблюдаемая в настоящее время в РФ, обуславливает особое значение профилактики репродуктивных потерь (РП) [85], представляющих собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции, поскольку нерождённые дети являются безвозвратной потерей человеческого капитала [26, 47, 79, 80].

Сформулированная в конце прошлого столетия Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) концепция безопасного материнства дала чёткое определение понятия «репродуктивное здоровье», как «состояния полного физического, умственного и социального благополучия во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов, включая воспроизводство потомства и гармонию в психосоциальных отношениях семьи» (ООН, Каир, 1994).

К сожалению, для Российской Федерации (РФ) на протяжении последних двух десятков лет сложилась неблагоприятная демографическая ситуация: не реализуется почти каждая пятая желанная беременность [5, 68].

Суммарные РП за весь постсоветский период (1991-2010 гг.) составили в целом по России 19,1 на 100 живорождённых детей. В апреле 2011 года на Всероссийской научно-практической конференции «Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения» (Москва) было доложено,

что к 2010 году в структуре РП преобладали самопроизвольные аборты (СА) - 65,3%, при этом аборты по медицинским и социальным показаниям составили 15,4% - 8,4% соответственно. Вместе с тем, динамика РП с 1991 по 1999 годы была отрицательной: с 19,2 до 24,2 на 100 родившихся живыми с последующим снижением в течение 2000-х годов до 12,7 в 2010 г., в большей степени за счёт младенческой и перинатальной смертности, в то время как число самопроизвольных выкидышей, особенно в ранние сроки, возросло [79].

Сложившаяся в России на рубеже XX-XXI веков неблагоприятная демографическая ситуация (естественная убыль численности населения, ухудшение репродуктивного здоровья) определила особую социальную и политическую значимость проблемы повышения рождаемости и снижения РП, особенно актуальной сегодня в связи с предстоящим снижением рождаемости из-за уменьшения численности женщин фертильного возраста вследствие «демографической волны», как результата сверхнизкой рождаемости в 90-е годы прошлого столетия [8].

Таким образом, регуляция рождаемости и ее эффективность, как в количественном, так и в качественном отношении определяют жизнеспособность нации в целом и демографическую безопасность страны в будущем. Бесспорно, одно из главных направлений в решении вопросов охраны материнства и детства связано непосредственно со снижением РП [81].

В литературе встречается термин «привычная потеря беременности» (recurrent pregnancy loss), при этом чаще всего подразумевается потеря беременности при сроке до 12 недель, – именно в этот период происходят самые большие РП (до 60%), генез которых разнообразен [85].

Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает несостоявшийся выкидыш (missed abortion) - гибель эмбриона или плода на раннем сроке гестации с длительной задержкой в полости

матки. Установлено, что в I триместре в 75% случаев явлениям угрозы прерывания или выкидышу предшествует гибель эмбриона [2]. В отечественной научной литературе в качестве синонима данного термина используется понятие «замершая беременность» или, чаще, «неразвивающаяся беременность» (НБ), удельный вес которой в структуре РП остается стабильно высоким [1, 5, 23]. По данным различных авторов, частота НБ среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках возросла с 10-20% [1, 87] до 45-88,6% за последние годы и в среднем составляет 18,9% [23]. Зарубежные данные более оптимистичны: так, в Англии частота НБ составляет 2,8% (по типу гибели эмбриона – 62,5% и по типу анэмбрионии – 37,5%), в США – 12 - 15% [55, 82].

До настоящего времени в вопросах этиологии и патогенеза НБ не существует единого мнения, несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых [62, 86]. В половине случаев НБ повреждающие факторы сочетаются или остаются недиагностированными [85]. Принято выделять группы возможных причин, выявляемые зачастую методом исключения и, как правило, ретроспективно. Одни из них приводят непосредственно к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития [86].

По современным представлениям, РП на ранних сроках беременности во многих случаях происходят по причине генетической неполноценности эмбриона. Именно поэтому зарубежные коллеги вот уже многие годы предпочитают выжидательную тактику при возникшей до 12 нед. гестации опасности выкидыша, оставляя окончательное решение за природой. Поскольку к общемировому консенсусу в этом вопросе клиницисты не пришли, целесообразность «сохраняющей» терапии при угрожающем невынашивании в I триместре акушерско-гинекологическое сообщество продолжает активно обсуждать [66].

Согласно результатам исследований отечественных клиницистов, с хромосомными аномалиями сочетаются около 50% спорадических ранних потерь беременности [4, 5, 86], в то время как в иностранной литературе можно встретить более скромные данные - при цитогенетическом анализе ворсин хориона с забором ткани непосредственно сразу после эвакуации НБ регресс беременности вследствие хромосомных аберраций был подтвержден в 10-15% (Lathi R.B. et al., 2011; Muñoz M. et al., 2010; Nayak S. et al., 2011; Suzumori N., Sugiura-Ogasawara M., 2010) [136, 142, 143, 155]. Полагая объяснимой гибель эмбриона с хромосомными аномалиями, ученые исследуют причины потери беременности при нормальном кариотипе [18, 142].

В особую группу риска входят женщины с аномалиями анатомического строения матки: врожденные (аномалии мюллерова протока) и приобретенные (нарушения размеров матки или кровообращения за счет заболеваний мио- и эндометрия). Данная когорта женщин составляет около 15% от общего числа пациенток с невынашиванием беременности [4, 5].

Многочисленными являются подтверждения связи гибели эмбриона с эндокринными нарушениями, приводящими к недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и, соответственно, функциональной полноценности эндометрия – диапазон статистики в литературе довольно широк – от 8-20% до 30-78,2% [5, 36, 86]. По данным исследователей, выявлявших причинный фактор НБ посредством морфологического исследования, в группе верифицированных причин НБ эндокринные факторы составляют в среднем 26,6% [28, 48, 75].

Устоявшейся является точка зрения, что большинство потерь беременности на раннем сроке связаны с инфекционным фактором [1, 5, 55, 83, 86, 95]. Последнее десятилетие характеризуется сменой возбудителей генитальной инфекции: на первое место вышли представители условно-патогенной микрофлоры [55]. По данным Тирской

Ю.Р., Рудаковой Е.Б. и др. (2009) [86], при НБ условно-патогенные микроорганизмы были выявлены у 20% пациенток, а вирусно-бактериальные ассоциации - у 70%. Эти результаты согласуются с данными других ученых (Манухин И.Б. и соавт., 2013; Ford H.B., Schust D.J., 2009) [45, 120], согласно исследованиям которых, более чем в 64% случаев НБ обнаруживается персистенция урогенитальной инфекции (УГИ), обуславливающей развитие инфекционно-воспалительного процесса в полости матки, нарушение гомеостаза в гравидарном эндометрии и микроокружении эмбриона. В то же время, установлено отсутствие строго определенных микроорганизмов, провоцирующих привычную потерю беременности. Даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на эмбрион/плод, большинство ученых предпочитают связывать морфофункциональные изменения эндометрия, ведущего к нарушению инвазии и развития эмбриона, как исход инфекционного процесса [86], чем часто и объясняют традиционное назначение эмпирической антибактериальной терапии. Установленный факт, что при беременности, развивающейся на фоне ХЭ, титр бактериальной обсемененности обычно низкий и воздействие на возбудитель не рекомендуется [85].

Проблема персистирующей инфекции при НБ сложна и остается дискутабельной по сей день. В этой связи весьма актуальны исследования иммунологов-репродуктологов, обозначившие иммунный взгляд на физиологию начала беременности и причины ее раннего прерывания [85, 75, 126, 127]. По данным многих авторов при воздействии специфических антигенов трофобласта на эндометрий возникает децидуит, зависимый от ряда факторов, в том числе, от эффектов прогестерона и прогестерониндуцируемого блокирующего фактора (PIBF) при участии Т-хелперов, дифференцирующихся на две субпопуляции Т-хелперов I и II классов (Th-1, Th-2), специализированных на синтезе определенных цитокинов [85]. При нормальной беременности на границе эндометрия с

трофобластом отмечаются умеренный лимфоцитарный сдвиг и небольшой рост концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что свидетельствует об умеренной реакции иммунитета на полуаллотрансплантат. При НБ иммунные события протекают манифестно с многократным увеличением маркеров воспаления и формируют гистологические признаки децидуита и хорионамнионита. Известно, что гиперфункция Th-1 нарушает нормальные межклеточные взаимодействия и ведет к нарушениям инвазии трофобласта, что способствует аборту [42, 82].

Значимая роль в этиологии НБ отводится эндометриальным белкам: так, по мнению Col-Madendag et al. (2014) [113], в основе ранней потери беременности лежит нарушение взаимодействия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) с его рецепторами в системе мать-плод (VEGFR1 и VEGFR2): происходит значительное снижение экспрессии рецепторов. Однако, отсутствует объяснение данным процессам.

Большинство иммунологических механизмов, регулирующих беременность, неизвестны. Во-первых, из-за их сложности, во-вторых – из-за пренебрежения ими в клинике [4].

По некоторым данным, до 10% случаев НБ связаны с системными аутоиммунными состояниями [5], приводящими к образованию антифосфолипидных антител (АФА). Это может перерасти в антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, определяемое наличием тромбоэмболических осложнений (ТЭО) или осложнений беременности в присутствии персистентно повышенных титров АФА [19, 90, 117]. АФС представляет собой модель аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям [66]. Акушерская патология – это важный аспект АФС и является значимым признаком в диагностике АФС [72, 117]. В настоящее время АФС - хорошо описанный, комплексный в диагностическом плане

синдром, но все же критерии диагноза АФС разрабатываются с момента его описания [71, 72], а его этиология недостаточно изучена и мультифакторна [90, 91]. Исследования современных ученых показывают, что АФА определяются даже у здоровых лиц - до 0-14% в популяции (в среднем 1–5%; в высокой концентрации — менее чем у 0,2%) [72, 145]. Не подтверждено влияние АФА на неудачные исходы ЭКО, а риск выкидышей коррелирует с увеличением уровня преимущественно IgG-АКА (антикардиолипиновых антител). Аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) вносят только частичный вклад в генетическую предрасположенность к развитию АФС [72]. Некоторые ученые пришли к выводу, что акушерская патология, равно как и неврологические осложнения, при АФС не могут быть объяснены только ишемией и тромбозом [91]. Существуют исследования, позволяющие предположить, что патофизиология спонтанного прерывания беременности у пациенток с АФС связана скорее с воспалением хориона/плаценты и нарушением нормальной функции трофобласта, нежели с протромботическими явлениями [90]. Нарушения в цитокиновой и хемокиновой системах, а также функции хемотаксиса в трофобласте, индуцированные Ат против β_2GPI (β_2- гликопротеин I), могут быть причиной развития воспалительных инфильтратов в системе мать — плацента — плод, выявляемых у таких пациенток (Abrahams V.M., 2009) [100].

Результаты обязательного морфологического исследование соскобов из полости матки после инструментального опорожнения по поводу НБ, позволило предположить, что в подавляющем большинстве случаев гибель эмбриона в I триместре связана с нарушением инвазии трофобласта вследствие неполноценной перестройки спиральных артерий эндометрия [49, 108, 147], причём процесс этот, как правило, мультифакторальный. Параллельно с ними иностранные ученые [130, 156, 157], придя к выводу о несостоятельности инфекционной теории

привычного невынашивания беременности ранних сроков, в том числе и НБ (отсутствие патогенного микроба в соскобах, но наличие признаков явного воспалительного процесса в тканях хориона), обнаружили, что воспалительная инфильтрация ворсин хориона при СА и НБ в подавляющем большинстве случаев имеет асептический характер, и значительную роль в механизме ее возникновения играют клетки Хофбауэра (Кащенко-Хофбауэра)– плацентарные макрофаги: большие округлые клетки соединительнотканной стромы ворсинок хориона постепенно исчезающие с началом II триместра беременности. Функция этих клеток, обнаруженных более 100 лет назад одноименным австралийским исследователем, до сих пор полностью не изучена [157].

НБ и внематочная беременность сопровождаюся значительным повышением уровня активина А и фоллистатина (ФС) в сыворотке крови женщин - по результатам исследования, чувствительность метода составила 87,9%, специфичность – 100% и отрицательная прогностическая ценность – 0,974, что позволило исследователям рассматривать активин А и ФС как биомаркер НБ и эктопированной беременности [115]. Однако, значимость данных маркеров оспаривается другими учеными за скудностью доказательной базы.

На Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Куала-Лумпур (Малайзия, 2006), учёные единодушно решили ставить знак равенства между НБ и ХЭ во всех случаях без исключения. На Международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007), было вынесено постановление о необходимости ставить диагноз и проводить лечение ХЭ всем женщинам, перенёсшим хотя бы одну НБ [63].

Таким образом, НБ – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит ХЭ [3, 28, 63, 75, 83, 95]. Все мероприятия, направленные на реабилитацию репродуктивного здоровья после НБ обращены на лечение ХЭ.

Обладая уникальным биологическим потенциалом, эндометрий очень сложен по своему строению и функциям, позволяющим, с одной стороны, осуществлять важные функции в рамках репродуктивной системы, а с другой стороны представляющим эндометрий уязвимым звеном этой системы [57]. Развитие хронического воспаления в эндометрии на фоне НБ, как в любой ткани, сопряжено со структурными и функциональными изменениями, представляя собой одну из наиболее острых проблем современной гинекологии. При этом длительность, глубина и степень повреждения эндометрия определяют потенциальные возможности восстановления ткани на этапе прегравидарной подготовки [11, 13, 28, 33, 51, 60, 78].

В литературе практически отсутствуют результаты исследований, посвященные ХЭ в контексте первопричины НБ, в результате чего из поля зрения гинекологов выпадает когорта женщин с «невыявленным» ХЭ. Это в отсутствие полноценной реабилитационной терапии и предгравидарной подготовки формирует порочный круг привычного невынашивания более чем у 70% [57].

Корреляция между ХЭ и привычным невынашиванием беременности (ПНБ) отмечена в 60,5–86,7% [63]. Согласно результатам исследований Johnston-Macananny E.B. и соавт. (2010) [128], ХЭ был выявлен у 30,3% пациентов с повторными неудачными попытками ЭКО, при этом у пациенток с гистологически установленным диагнозом ХЭ попытки ЭКО увенчались успехом лишь в 11,5%, у женщин без ХЭ - 32,7%, а в группе необследованных - 20,3% [128]. Подавляющее большинство больных ХЭ (до 97,6%) - это женщины репродуктивного возраста, что подчёркивает особую значимость данного заболевания с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [83, 95, 119, 128].

Данные о частоте ХЭ крайне противоречивы: от 0,2% до 66,3% [33] , при этом преимущественно выявляется тенденция к мало- и бессимптомному течению, изменению этиологической структуры,

высокому проценту нарушений репродуктивной функции на фоне воспалительного процесса, а именно, к ее утрате [11, 28, 33, 51, 60, 78].

Опыт отечественных клиницистов показал [60], что, в действительности, частота выявляемости ХЭ, в том числе и после НБ, зависит от нозологической формы, по поводу которой обследуется пациентка. А именно: обращение по поводу бесплодия и невынашивания беременности – от 23% до 87%. В то же время при морфологическом исследовании эндометрия частота ХЭ составляет от 2,3% до 19,2% от общего числа биопсий [39]. Очевидно, что широкий диапазон частоты встречаемости заболевания свидетельствует о различных подходах к диагностике и делает необходимой выработку единой тактики в вопросах верификации диагноза.

В настоящее время среди ученых отмечается отсутствие обобщённых представлений об этиологии и единой концепции патогенеза ХЭ после НБ. До сих пор не разработан единый алгоритм обследования и лечения женщин после перенесенной НБ [66]. Как свидетельствуют данные литературы, ХЭ – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений, приводящих нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [63, 84]. Однако, причины возникновения и механизм развития ХЭ после НБ – вопрос дискутабельный и неоднозначный.

Факторами риска развития НБ с последующим формированием хронического воспалительного процесса в эндометрии, признаны все инвазивные вмешательства в полость матки - гистероскопия, раздельно-диагностическое выскабливание (РДВ), биопсия эндометрия, гистеросальпингография (ГСГ), ВРТ, ВМК, хирургический аборт (ХА), приводящие зачастую к ятрогенному инфицированию генитального тракта [5, 60, 128, 146]. Из наиболее значимых последствий следует

отметить рецептивную недостаточность [63, 84], как исход повреждения при внутриматочных вмешательствах (пресловутое выскабливание «до хруста»). Значительное увеличение количества НБ за последнее годы также является следствием хирургического аборта (Плотко Е.Э., 2011, 2013) [58, 59]. Очевидно, что опыт зарубежных исследователей, реализованный в радикальном утверждении о связи НБ с хроническим воспалением матки (FIGO, 2006), для российских акушеров остается лишь теорией, не имеющей прикладного применения (Радзинский В.Е., 2009).

Отмечено, что НБ после искусственных абортов составляет приблизительно 24,5%, после родов – 46%, после первой НБ – 13% (Радзинский В.Е. и др., 2009 г.) [63]. Это подтверждает то, что до настоящего времени не решен вопрос профилактики ХЭ после внутриматочных вмешательств, и, к сожалению, не разработаны методы достоверной диагностики, позволяющие верифицировать диагноз ХЭ, избегая повторных «вхождений» в полость матки, особенно при проведении ЭКО [60].

Общепризнанно, что триггером в развитии воспалительного процесса в эндометрии после НБ признан микробный агент [35, 60]. Многие ученые и клиницисты рассматривают персистирующее повреждение ткани (наличие инфекционного агента), как единственный этиологический фактор, справедливо полагая при этом, что решающая роль в его возникновении принадлежит совокупности факторов, а именно – состоянию организма в целом, массивности инфицирования и вирулентности микробного агента [35, 83, 111]. Существует большое количество публикаций [11, 60, 111, 124], посвященных исследованию причастности тех или иных возбудителей к возникновению хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке матки, часто проводя параллели с микробным составом влагалища. Однако весьма неоднозначно оценивается роль условно-патогенной флоры в этиологии

ХЭ. Исследования итальянских ученых показали, что, в большинстве случаев воспалительный процесс эндометрия связан с инфицированием неспецифической флорой – 59,7%, а именно: у 11,0% пациенток была определена Ureaplasma urealyticum, 2,8% - Chlamydia trachomatis, что коррелирует с данными в трудах Балханова Ю.С. (2009) [11] о том, что при НБ и СА высок инфекционный индекс: смешанная бактериально-вирусная инфекция – 81,4%, моноинфекция – 18,6%, причем наиболее распространена комбинация хламидийно-микоуреаплазменная инфекции в сочетании с цитомегаловирусом (ЦМВ) [111]. При этом выявлена низкая конкордантность вагинальных и эндоцервкальных культур, и только Chlamidia trachomatis, обнаруженная в цервикальном канале, имеет высокую конкордантность с эндометриальными находками [111]. Заслуживает внимания и факт, что лишь у 1/3 пациенток в вагинальной и эндометриальной культурах высеивается идентичная флора [125]. По данным отечественных ученых, участие таких инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, как уреаплазменная и микоплазменная в развитии ХЭ довольно сомнительна, поскольку они являются комменсалами и обнаруживаются во влагалище 40-50% здоровых женщин [63, 68]. Устоявшимся является мнение о ведущей роли в генезе хронического воспаления в эндометрии дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенной флорой - с другой [56].

В современной литературе все больше публикаций, что применение рутинных методов диагностики в нынешних условиях не дает возможности подтвердить наличие инфекции как этиологического фактора ХЭ у 70% больных [60, 83]. Это свидетельствует о том, что теория инфекционного генеза ХЭ после НБ, как единственно возможного механизма его формирования, ввиду отсутствия фундаментальных исследований на эту тему и достоверных данных. С одной стороны, это приводит к дальнейшему усложнению диагностических протоколов [128],

а с другой - предопределяет эмпирический подход к лечению ХЭ на этапе реабилитации [35, 83, 103].

Несмотря на отсутствие фундаментальных исследований в области природы ХЭ после НБ, имеющиеся данные указывают на запуск аутоиммунного повреждения тканей после элиминации инфекционного фактора с формированием иммуносупрессивных реакций [63].

Установлено, что при ХЭ происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления, что выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т- лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов, в резком возрастании титра IgM, IgA, IgG [51,60, 139, 154]. В свою очередь, активация локальных иммунных реакций может приводить к нарушению плацентации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, к прерыванию планируемой беременности [28], что коррелирует с результатами работ Унаняна А.Л. и соавт. (2012) [76]. Так, ХЭ наиболее полно соответствует определению хронического продуктивного интерстициального воспаления на фоне нарушения сложной цепи иммунокомпетентной системы и развития аутоиммунных процессов, причем иммунная недостаточность является патогенетическим фактором, способствующим развитию ХЭ. Одним из важных аспектов патогенеза ХЭ рассматривается нарушение ангиоархитектоники эндометрия, проявляющегося в виде склерозирования стенок сосудов и образования периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия, что приводит к развитию ишемии эндометрия, нарушению микроциркуляции [76]. Эндотелиальная дисфункция формируется под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обусловливает активацию процессов коагуляции и системы комплемента. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) происходит непрерывная стимуляция лимфоцитов (CD56, CD16) [37], макрофагов (CD-68 или АМГФ) [85], плазматических клеток (CD138 или

синдекан-1) [103], фибробластов, высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая фактор активации тромбоцитов, колониестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан А2, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода и различные протеазы [51, 60, 85, 101]. Высокое содержание в сыворотке ИЛ-4 и повышенная спонтанная продукция его отражают активность гуморального иммунного ответа, что подтверждается также повышением количества секреторного иммуноглобулина А в эндометрии. Также снижается индуцированная продукция ИФН-α, ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-6 и низкомолекулярных ЦИК, что свидетельствует об усилении Th-2 типа ответа для реализации механизма антителозависимой цитотоксичности [43, 60, 68, 85]. По данным иностранных авторов [139], у бесплодных женщин с ХЭ отмечаются отклонения в относительном содержании лимфоцитов по сравнению с женщинами, страдающими необъяснимым бесплодием.

Несколько иначе описан механизм возникновения и развития ХЭ в работах Илизаровой Н.А. и соавт. (2009) [28] - патоморфогенез ХЭ представляет собой комплекс взаимосвязанных патологических феноменов: эндокринные нарушения, дисбаланс иммунных реакций, оксидативный стресс, проявления антифосфолипидного синдрома (АФС), тромбофилии и метаболическая дисфункция эндометрия как отражение синдрома регенераторно-пластической недостаточности, проявляющегося снижением регенераторных реакций клеточных популяций эндометрия. При этом на клеточном уровне отмечается уменьшение числа белоксинтезирующих цитоплазматических органелл и отсутствие систем внутриядерных канальцев в эпителиоцитах со снижением их секреторной активности и экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону [84], развиваются дегенеративно-дистрофические изменения эндотелия микрососудистого русла, наиболее выраженные при наличии маркеров АФС и гипергомоцистеинемии [28].

С точки зрения аутоиммунной теории, в основе патогенеза хронического воспалительного процесса эндометрия после НБ лежит длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы. В связи с этим не исключено, что инфекционный фактор может быть пусковым в развитии воспалительных реакций эндометрия, но на определенном этапе элиминируется из ткани, запуская при этом аутоиммунный процесс. Таким образом, аутоиммунное повреждение тканей рассматривается как дополнительный (вторичный) компонент хронического воспаления эндометрия [63, 68]. По данным исследований для женщин с НБ характерна аномальная иммунореактивность: гипореактивность - 48,4%, гиперреактивность -17,9%. Выделяют ХЭ без микробного агента на фоне гипореактивности и ХЭ аутоиммунного генеза, развивающиеся у 25% «здоровых» женщин после хирургических абортов (Радзинский В.Е. и соавт. 2009) [63]. Подобные работы встречаются и в зарубежной литературе [113].

Доказано, что хроническое воспаление эндометрия приводит к рецептивной недостаточности (ER, PR и Ki-67) эндометрия, что может само по себе вызвать бесплодие после НБ [28, 60, 84, 85, 134]. Так, при ХЭ наряду с активным образованием фибробластов и изменением внеклеточного матрикса, активизируется процесс апоптоза функционального слоя эндометрия, приводящий к невосприимчивости к регуляторным сигналам рецепторного аппарата, сопровождающегося снижением зрелых пиноподий и низкой экспрессией ЛИФ [35, 137, 141, 153]. По мнению некоторых ученых, данный фактор может служить в будущем пусковым механизмом в реализации гиперпластических процессов в эндометрии [57].

Результаты недавних исследований [135, 154] дают возможность предполагать наличие патогенетической связи между дисбалансом ростовых факторов, эндопротеаз и их ингибиторов, что указывает на

активное участие эндопротеаз в воспалительном, репаративном процессах эндометрия и ее ремоделировании. Описано, что при ХЭ в слизистой оболочке матки снижена экспрессия металлопротеиназ 2, 9, ОСФК-бета, желатиназ, важных для эффективной имплантации и развития беременности, и повышено воздействие TIMP-1 (ингибитор металлопротеиназ) и EGFR (рецептор эпидермального фактора роста). Существует мнение [135], что эти процессы стоит рассматривать как причину ремоделирования слизистой оболочки матки с прогрессивным коллагеногенезом и атрофией железистого аппарата, что, в свою очередь, может быть одним из факторов, предрасполагающих к гибели эмбриона и выкидышу. Однако, чёткой доказательная база именно в этом направлении пока не разработана, ученые более активно исследуют значимость данных маркеров в области онкологии, кардиологии, неврологии, где их специфичность заметно выше [98].

Нельзя не отметить особую роль в настоящее время [11, 113, 118] более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию и раннее развитие эмбриона/плода. Наиболее изученный из них – гликоделин (АМГФ, CD68), вырабатываемый эпителиоцитами маточных желез. Маркер секреторной трансформации эндометрия, показатель функциональной активности эндометриальных желез, плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия - он обладает мощной иммуносупрессорной активностью, обеспечивая локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион [11, 85, 134]. Отдельные ученые рассматривают гликоделин как маркера восстановления морфофункционального состояния эндометрия на этапе реабилитации после НБ и СА на фоне ХЭ и НЛФ [11]. Однако, несмотря на большое количество наблюдений, касающихся содержания гликоделина у женщин с ХЭ, до сих пор остается неизученным уровень АМГФ (CD68) и его динамика на фоне комплексного лечения ХЭ с использованием иммуномодуляторов у

женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Наряду с АМГФ, подробно описано участие в процессе имплантации ПЯ и синдекана-1 (SDC-1, CD138) - протеогликана, входящего в состав клеточных мембран плазматических клеток, не характерных для здорового эпителия эндометрия [129, 134], установлена корреляция между SDC-1 и степенью выраженности децидуализации эндометрия, ангиогенеза, а также его значимость в регуляции хемокинов, что особенно важно для репродуктологов при подготовке пациентки к ЭКО [103].

Анализ современных клинических данных изменил традиционный взгляд на симптоматику ХЭ [34, 60, 63]. По мнению отечественных исследователей, клиническая картина заболевания не отражает глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия после НБ. Характерно длительное латентное и бессимптомное течение заболевания, лидирующими проявлениями которого признаны прежде всего нарушения репродуктивной функции в виде бесплодия и привычного невынашивания беременности более, чем у 80% больных [34, 63, 76, 88]. Такие клинические признаки как перименструальные кровяные выделения из половых путей, бели, дисменорея, менометроррагии [34] и стойкий болевой синдром в малом тазу становятся менее специфичными для ХЭ [34, 60]. По другим данным [129], у женщин с межменструальными кровотечениями в 3-10% случаев это связано с верифицированным ХЭ. Возникновение тазовых болей обусловлено ухудшением микроциркуляции в матке на фоне венозного застоя, нарушением трофических процессов в органах малого таза, изменением функционального состояния центральной нервной системы и вегетативно-сегментарными расстройствами [44].

Согласно результатам клинических исследований японских коллег Kitaya K., Yasuo T. (2011) [132] выяснилось, что в общей сложности у каждой четвертой пациентки с ХЭ после самопроизвольного аборта, в том числе и НБ, наблюдается отсутствие каких-либо симптомов, причём

отмечена корреляция между инфильтрацией стромы плазматическими клетками и морфологической задержкой циклических изменений эндометрия при ХЭ с клиническими симптомами, в то время как корреляция между наличием воспалительного процесса в эндометрии и полноценностью менструальной функции однозначно не установлена [131]. Таким образом, типичные клинические симптомы отстутвуют [60].

Определение эффективности лечения на этапе реабилитации после НБ затруднено с одной стороны, с отсутствием ключевых симптомов ХЭ, с другой – неадекватностью диагностических мероприятий: рутинные методы малоинформативны в и неспецифичны [34, 39, 60, 76, 83, 88]. Как правило, следствием всего этого является несвоевременное, неадекватное, часто необоснованное лечение ХЭ с последующим формированием осложнений.

Тем не менее, стоит все-таки проанализировать информативность лабораторно – инструментальных методов исследований, задействованных в рутинной практике, а также подумать о новых возможностях для практикующего врача в области верификации ХЭ. На первом этапе важен анализ жалоб больного (вернее, их отсутствие!) и клинико-анамнестических данных. Отметим, что не существует чётких данных двуручного гинекологического исследования, свидетельствующих о наличии ХЭ [63].

При использовании обычных бактериологических методов не всегда удаётся выявить инфекционный агент [34, 60, 95, 130, 156, 157]. Анализ мировой литературы показывает, что результаты клинических исследований, проведённых в течение нескольких десятилетий, в этом направлении довольно противоречивы. К примеру, ещё в 1975 году отечественный ученый Логинова Н.Е.(1975) [38] при обследовании 130 женщин с гистологически верифицированным диагнозом ХЭ получила данные об отсутствии микроорганизмов в цервикальном канале у 74 %

больных, у 26 % женщин автор выделила энтерококки и др. Полость матки оказалась стерильной у 38 (80,85%) из 47 обследованных пациенток, только у 9 были обнаружены условно-патогенные микробы. Спустя почти три десятилетия в работах K. Meinen и соавт. (2002) были опубликованы практически аналогичные результаты. По данным отечественных клиницистов, у 1/3 пациенток при верифицированном ХЭ имеется стерильные посевы эндометрия, при этом для остальных 2/3 - не существует критериев для определения лидирующего агента [34]. Однако, исследователи часто ссылаются в своих работах на значительный удельный вес микробных агентов в полости матки, предполагая, что в эндометрии могут персистировать более 20 видов микроорганизмов, как правило, условно-патогенной группы: облигатные анаэробы (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы (стрептококки группы В и Д, эпидермальный стафилококк) и т.д. [1, 45, 76, 78]. Кроме того, к недостаткам классического микробиологического исследования относятся длительные сроки культивирования микроорганизмов, необходимость сохранения их высокой жизнеспособности до момента поступления биоматериала в лабораторию [20].

В последние годы появился новый подход к исследованию условно-патогенной микрофлоры — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, который помогает количественно исследовать микрофлору, наличие, степень и характер дисбаланса микросистемы. Важно отметить, что к недостаткам метода ПЦР в реальном времени относится невозможность определить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам, а также оценить наличие и степень местной воспалительной реакции [94]. К настоящему времени сформировалась необходимость использования метода ПЦР в реальном времени для определения микробной обсемененности

слизистой матки, по аналогии с тест-системами, используемыми для диагностики биоценоза влагалища [94]

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ признано морфологическое исследование эндометрия [29, 34, 57, 60, 76, 81, 83, 88]. Материал для исследования рекомендуют брать на 7-10 день МЦ , то есть в среднюю и позднюю фазы пролиферации, путем пайпель-биопсии (аспирационной биопсии) или прицельной биопсии в момент выполнения гистероскопии. С практической точки зрения представляет большой интерес исследование пайпель-аспирата, получаемого из полости матки с помощью специальной канюли (пайпелем). Малая инвазивность при получении аспирата и высокая информативность (до 85–97%) обусловливают его выполнение этого метода забора содержимого из полости матки в амбулаторных условиях, причем неоднократно [65], что может найти применение в контроле эффективности лечения ХЭ [60]. Общепризнанными принято считать следующие патоморфологические критерии ХЭ: наличие плазматических клеток, лимфоидной инфильтрации базального и функциональных слоёв, очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий [28, 34, 57, 60, 76, 81, 83, 88]. Но в последнее все чаще ведутся дискуссии о внедрении пятого критерия – обнаружение эозинофилов (CD14) в биоптате эндометрия [101], ибо, как показывает практика, множество состояний может маскировать или мешать обнаружению плазматических клеток, включая плазмоцитоидные клетки стромы и предецидуальные изменения стромальных клеток. Эозинофилы же легко идентифицируются рутинными гематоксилин-эозиновыми мазками по характерным эозинофильным гранулам в отличие от плазматических клеток, которые нуждаются в иммуногистохимическом подтверждении. Экспрессия CD14 в моноцитах эндометрия также может указывать на патогенез аутоиммунного процесса при ХЭ (Cros J., Cagnard N., et al,

2010) [114]. Наличие только одного или двух из вышеперечисленных общепризнанных критериев вызывает у морфологов сомнение в постановке диагноза ХЭ [129] так, при обильных эндометриальных плазматических инфильтратах, которые в редких случаях сопровождают ХЭ необходимо проводить диффероцированную диагностику с лимфомой или лимфомоподобными поражениями матки. Существует точка зрения, что вариабельность результатов патоморфологической оценки эндометрия заставляют усомниться в абсолютной информативности метода, очевидно, ввиду различий применяемых методик [101, 146], немаловажную роль играет и человеческий фактор.

Гистероскопия (ГС) входит в число доступных методов диагностики ХЭ. Оптимальными сроками проведения процедуры считается средняя стадия фазы пролиферации (7–11-й день МЦ) [60]. Офисная гистероскопия является мощным инструментом для диагностики и лечения внутриутробной доброкачественной патологии - просто, безопасно, эффективно, быстро, хорошо переносится, и недорого, без потребности в операционной. И все же, значимость ГС в современной практической репродуктологии находится на стадии обсуждения. Отсутствует единое мнение и об эффективности гистероскопической хирургии в улучшении прогноза субфертильных женщин [20]. Тем не менее, у пациентов, по крайней мере, с двумя неудачнмыми циклами ЭКО, диагностическая ГС и, при необходимости, оперативная ГС являются обязательным для улучшения репродуктивного исхода (Bettocchi S., Achilarre M.T., Ceci O., Luigi S., 2011) [104]. Для постановки диагноза ХЭ используют общепринятые визуальные критерии воспалительного процесса: наличие локально или диффузно расположенной гиперемии, стромального отека и внутриматочных микрополипов в слизистой оболочке матки, представляющие собой васкуляризированные врастания менее 1 мм в диаметре, покрытые

эндометрием и характеризующиеся накоплением лимфоцитов, плазматических клеток [20, 60]. Однако некоторые специалисты предпочитают сдержанно оценивать диагностическую значимость ГС, считая, что по макроскопическим признакам точная идентификация ХЭ возможна только в 32,9% случаев [60]. Часто трудности гистероскопической интерпретации данных связывают с отсутствием типичных макроскопических признаков ХЭ и зависимости выраженности изменений ткани от особенностей и фазы воспалительного процесса. Некоторые клиницисты, рассматривая эндоскопические особенности хронического воспалительного процесса в эндометрии, выделяют морфологические варианты ХЭ: гиперпластический, гипопластический и нормопластический [51, 57, 60]. В мировой литературе описаны много исследований, посвященных изучению степени диагностической ценности ГС. В конечном итоге, по данным Bettocchi S. Et al., (2011) [104], чувствительность ГС составляет 16,7-80% (специфичность 93,2%), прогнозируемость положительного результата - 25% отрицательного результата - 89,1%.

При подозрении на ХЭ для исключения всего спектра внутриматочной патологии важны гистероскопия и УЗИ, но для верификации диагноза во всех случаях необходимо проведение морфологического исследования эндометрия [31, 58, 78]. Вопреки этому некоторые ученые рассматривают его как один из распространенных методов исследования с целью диагностики ХЭ Чувствительность метода составляет, по данным некоторых ученых, 78,1%, специфичность – 82,2% [83, 95].

Биопсия эндометрия - рутинное исследование [28, 149]. Наряду со светооптическими и электронномикроскопическими исследованиями биоптатов эндометрия, в настоящее время используют комплекс иммуногистохимических и молекулярно-биологических технологий, в том числе оценивают уровень экспрессии генов, обеспечивающих

циклические превращения составных компонентов [84, 131, 133, 134, 139]. Внедрение иммуногистохимического метода позволяет выявить в эндометрии молекулярные изменения внеклеточного матрикса [109, 113, 116, 118, 130]. В последние годы особую диагностическую ценность при ХЭ представляет иммуногистохимическое определение синдикана – 1 (CD-138), расположенного на поверхности плазматических клеток и кератиноцитов [11, 138]. Adegboyega P.A. et al. (2010) [101] считают, что положительная прогностическая ценность иммуногистохимического окрашивания биопсий с эозинофилами (CD14) маркером CD-138 составляет 72,5 %, позволяя их, таким образом, использовать в качестве маркеров ХЭ в рутинных методах диагностики.

С целью разработки простого и неинфвазивного теста для скрининга ХЭ, учеными продолжается изучение диагностической значимости исследования менструальной крови [11, 158]. Определение альфа-2-микроглобулина (АМГФ или гликоделин) как показателя функциональной активности маточных желез в последнее время достаточно часто используют в диагностике ХЭ (Балханов Ю.С., 2009) [11].

Предложен метод диагностики ХЭ, основанный на иммуногистоцитохимическом определении показателей местного иммунитета, а именно, количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток CD56+, CD16+ и маркеры активации HLA-DR(II)+ [60]. Исследование системного и местного иммунитета обычно используется для подтверждения диагноза ХЭ при сомнительном гистологическом заключении (например, наличие только лимфолейкоцитарной инфильтрации и/или фиброза стромы) и для подтверждения аутоиммунного процесса [41, 59]. По мнению авторов, это позволяет в дальнейшем обоснованно назначать иммунокорригирующую терапию [60].

В диагностике хронического процесса в эндометрии отсутствует однозначный подход, а это закономерно вызывает трудности в лечении ХЭ после НБ [20, 34, 78]. Основные задачи, стоящие перед врачом при проведении лечебно-реабилитационной терапии, заключаются в выделении патологических изменений, подлежащих восстановительному лечению вне беременности [67].

Клиницисты, активно поддерживающие инфекционную теорию формирования НБ, считают необходимым обязательное назначение антибиотиков (АБ) пациентам с ХЭ после НБ на этапе восстановительного лечения [55, 60]. Как уже отмечалось выше, у 70% пациенток с ХЭ полость матки стерильна, но даже в таких случаях назначают эмпирическую АБ - терапию, причем часто в виде комбинаций различных групп АБ [55, 60, 83]. Мнения по поводу проведения эмпирического лечения ХЭ в настоящий момент неоднозначны, в Национальном руководстве по гинекологии под редакцией Кулакова В.И. (2011) [33] в разделе о лечении ХЭ подобные рекомендации отсутствуют.

Более 10 лет назад антибактериальная терапия ХЭ наиболее полно была оценена в исследовании PEACH (2002) [16, 78], которое показало, что вопреки вышеприведенным данным, в хронической стадии эндометрита антибактериальные средства малоэффективны [128]. В 2012 году IDC (Infectious Diseases Committee) [160] предоставил научному сообществу рапорт в виде рекомендаций по поводу проведения антибиотикопрофилактики (АБП) в гинекологии, разработанный после анализа комиссией ученых практически всех публикаций Medline и Cochrane Library на эту тему с 1978 по 2011 гг. Выводы оказались довольно противоречивыми: АБП не рекомендуется при проведении лапароскопии без прямого доступа из брюшной полости в полость матки или влагалища, при введении ВМК, при оперативной ГС, но при проведении хирургического аборта (ХА) назначение АБ с целью предупреждения риска послеабортной инфекции считается обязательным.

В то же время, следующим пунктом в этом же докладе указывается, что профилактическое назначение АБ при хирургических манипуляциях по поводу НБ и неполного аборта не снижает риска инфекционных осложнений. Дебаты по поводу значимости антимикробной терапии ХЭ продолжаются, стимулируя поиск новых подходов к лечению ХЭ.

Современные представления об изменениях в иммунном статусе при ХЭ диктуют необходимость назначения препаратов, способствующих повышению резистентности организма [25]. В этой связи оправдано включение в комплексную противовоспалительную терапию иммунотропных препаратов, способствующих стимуляции факторов неспецифической резистентности и наделенных иммунокорригирующими свойствами [33, 60, 63, 83]. Однако длительное применение иммуномодуляторов приводит к развитию ряда нежелательных побочных эффектов (повышение температуры тела, индивидуальная непереносимость препарата, обострение инфекционного процесса и др.). Поэтому поиск новых методов коррекции нарушений иммунитета является очередной актуальной проблемой современной медицины [25].

Доказано, что при введении лекарственных препаратов, в том числе и антибиотиков, непосредственно в слизистую оболочку матки достигается более высокий терапевтический эффект [33]. В этой связи разрабатываются новые альтернативные методы лечения ХЭ. Илизарова Н.А. (2009) [28] описала результаты использования местной ферментативной санации полости матки в комбинированной схеме восстановительного лечения ХЭ. Мотовилова Т.М. и соавт (2013) [54, 55] высоко оценивают роль бактериофагов в этиотропной терапии ХЭ неспецифической этиологии, предлагая заменить назначение АБ на внутриматочное введение бактериофагов в сочетании с местной лазерной терапией. В настоящее время в медицинской практике широко применяется озонотерапия. Есть данные о применении внутриматочной озонолазерной, He-Ne-лазерной терапии [39].

В настоящее время возрастает интерес к немедикаментозным методам лечения ХЭ. При ХЭ достаточно широко используют физиотерапию. Это улучшает гемодинамику в малом тазу, стимулирует сниженную функцию яичников и активность рецепторов эндометрия [33]. Описаны возможности эффективного использования электроимпульсной терапии ХЭ высокоамплитудными коротковолновыми низкочастотными электрическими сигналами (СКЭНАР-терапия). Она способствует восстановлению местной иммунореактивности и формированию благоприятных адаптационных реакций у большинства пациенток [56, 70]. Некоторые специалисты отводят значимую роль в прегравидарной реабилитационной терапии ХЭ санаторно-курортному лечению [46].

С целью нормализации гипоталамо–гипофизарно–яичниковой системы, восстановления гормональной рецепции поврежденного эндометрия считается целесообразным проведение гормонокорригирующей терапии как обязательного элемента в программе реабилитации после НБ [23, 92]. По мнению Дикке Г.Б. (2011, 2012) [22, 23], для восстановления менструальной функции и гормонального статуса после НБ целесообразно применение низкодозированных КОК, содержащих дезогестрел, так как назначение этих препаратов с 1-го дня искусственного менструального цикла позволяет снизить риск вероятных осложнений в 5 раз за счет способности повышать уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) и снижать содержание свободного тестостерона, чем и достигается лечебный эффект. Данные Шатуновой Е.П. и соавт. (2013) показывают, что КОК с дроспиреноном лучше переносятся пациентами, так как менее выражены побочные эффекты [92]. В настоящее время возрос интерес к заместительной гормонотерапии: активно изучается

способность дидрогестерона «реабилитировать» эндометрий в процессе прегравидарного лечения ХЭ [22, 48, 69, 86].

Необходимо отметить, что в отечественной литературе практически отсутствуют публикации об эффективности психокорригирующих мероприятий в схеме реабилитации после НБ, при этом существуют данные о том, что практически половина женщин после НБ испытывают страх перед наступлением следующей [102], что не может не отразиться на качестве жизни женщины, ее социальной адаптации, психоэмоциональном состоянии.

До настоящего времени не решен вопрос профилактики НБ. При этом значительное увеличение количества НБ за последнее пятилетие связывают с возросшей частотой внутриматочных вмешательств, особенно, хирургических абортов [58, 59]. Ограничение повторных «вхождений» в полость матки, замена хирургического аборта на медикаментозный (щадящий метод) в том числе и при эвакуации плодного яйца при НБ может стать основным звеном профилактических мер. Повреждение важных для сохранения беременности механизмов происходит в основном до беременности. В половине случаев НБ повреждающие факторы сочетаются или остаются не распознанными. ВОЗ, критично оценивая врачебные действия при НБ, рекомендует ограничить медикаментозную агрессию при беременности, для чего диагностированные причины НБ следует устранять вне беременности.

Резюме

Анализ представленных в литературном обзоре данных демонстрирует необходимость систематизации сведений об этиологии и патогенезе НБ, методов ее предупреждения и лечения в контексте общих репродуктивных потерь. На сегодняшний день противоречивы, не систематизированы диагностические, терапевтические и

профилактические мероприятия по поводу НБ; фрагментарны сведения о механизме формирования ХЭ, критериях излеченности; малоизучены вопросы оценки принадлежности к группам риска возникновения и рецидива НБ, прогнозирования негативных последствий – как ранних, так и отдаленных, предпочтительной технологии эвакуации ПЯ; не до конца изучены особенности морфолонической картины при НБ, особенно с использованием иммуногистохимического исследования ткани эндометрия; весьма перспективны вопросы оценки эффективности различных схем лечения ХЭ, в том числе и с сохранением эмпирических подходов в терапии (антибактериальная терапия), а также создание алгоритма прегравидарной подготовки женщин с ХЭ после НБ.

Все вышесказанное и предопределило выбор научного направления проведенного нами исследования.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика базы исследования

Настоящая работа выполнена за период с 2010 по 2014 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) – ГБУЗ ГКБ № 64 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач Шарапова О.В.).

Лабораторные исследования проведены на базе лаборатории клинической микробиологии, лаборатории клинической бактериологии, лаборатории ПЦР-диагностики Медицинского Центра Городского Фонда ДНК-исследований (г. Москва) и ГБУЗ ГКБ № 64 ДЗМ; морфогистологические и иммуногистохимические исследования проведены на базе ФГБУ НИИМЧ РАМН (лаборатория женской репродуктивной системы, заведующий лабораторией заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Милованов А.П.).

2.2. Контингент и программа исследования

Для выполнения поставленных задач исследования была проведена подборка исследуемого контингента пациенток. Объектом исследования стали 97 женщин с диагностированным при морфологическом исследовании ХЭ, заинтересованных в продолжении репродуктивной функции, перенесших НБ в сроке до 12 недель. Все пациентки поступили в гинекологический стационар для оказания медицинской помощи. Удаление плодного яйца проводилось под контролем гистероскопии в условиях стационара.

Пациентки были разделены на 2 группы: I – (n=52) пациентки, получавшие реабилитацию после выскабливания полости матки по поводу НБ (в условиях дневного стационара гинекологического

профиля), и женщины II группы (n=45), по тем или иным причинам не получавшие восстановительное лечение.

Критериями включения в группы были:

- I и/или II НБ I триместра (в том числе и в анамнезе);
- информированное добровольное согласие пациентки на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий;

Критериями исключения явились:

- НБ по типу анэмбрионии;
- тяжелые экстрагентиальные заболевания (в том числе коагулопатии);
- острые инфекционные заболевания (в т.ч. ОРВИ, ВЗОМТ);
- онкологические заболевания;
- бесплодие в анамнезе;
- ИППП;
- туберкулёз;
- гормональный дисбаланса в организме (нерегулярный МЦ, эндокринные заболевания).

Отбор исследованных пациенток (n=97) проведен методом случайного отбора, по мере поступления в стационар по поводу НБ I триместра.

Дизайн исследования

В ходе обследования пациенток была разработана специальная программа исследования, включавшая в себя клинико-анамнестическое обследование, лабораторно - инструментальные исследования, удаление плодного яйца из полости матки под контролем гистероскопии с последующим морфогистологическим и иммунногистохимическим исследованием соскоба, проведение курса реабилитационной терапии, оценку восстановления фертильности пациенток после лечения в течение 2 лет, статистическую обработку полученных данных.

Сбор анамнестических, общеклинических данных, проведение рутинных лабораторных исследований, ультрасонографического

исследования органов малого таза пациенток при поступлении в гинекологический стационар в рамках плановой подготовки к проведению процедуры удаления плодного яйца под контролем гистероскопии позволили выявить некоторые критерии исключения в соответствии с задачами исследования.

После информированного письменного согласия пациенток были проведены микроскопическое, бактериологическое исследование и ПЦР-диагностика содержимого полости матки, взятого непосредственно до манипуляций по опорожнению полости матки по поводу НБ под контролем гистероскопии. Были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования соскобов из полости матки, взятых во время гистероскопии и после проведения лечебных мероприятий в качестве контрольного исследования. При этом критерием включения в исследование служило для всех пациенток наличие признаков ХЭ при морфологическом и гистологическом исследовании соскобов из полости матки.

Пациентам I группы сразу после опорожнения полости матки под контролем гистероскопии и забора материала для исследований, проводилось орошение полости матки кавитированным физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты в течение 3-5 минут. Для проведения манипуляции был использован компактный и мобильный кавитационный ультразвуковой аппарат ФОТЕК АК100 с рабочей частотой 25 кГц. Ультразвуковой инструмент вводился в полость матки и проводилось ее орошение кавитированным раствором в режиме селективного воздействия.

Конструкция инструмента предусматривает отток избыточной жидкости из полости матки с целью профилактики восходящего инфицирования. Существует 2 режима работы: основной (усиленное воздействие) и селективный (минимальное воздействие). Принцип работы

инструмента основан на возникающем под действием ультразвуковой волны в жидкости кавитационном эффекте. При кавитации в жидкости возникают микропузырьки, заполненные газом и/или паром. Разрывы пузырьков на границе с поверхностью ткани ведут к удалению налета, механическому разрушению бактерий, микромассажу подлежащих тканей. Образующиеся в активированной ультразвуком жидкости короткоживущие ионы водорода, кислорода, перекись водорода оказывают дополнительный бактерицидный эффект. Противовоспалительный эффект низкочастотного ультразвука известен еще с 70/х годов прошлого века. Совокупность всех факторов приводит к улучшению микроциркуляции и ускорению репаративных процессов после внутриматочного вмешательства. Преимущество ультразвукового воздействия основано на очищении и заживлении раневой поверхности в более короткий срок, удалении некротизированных клеток без дополнительной травматизации ткани.

В дальнейшем пациенткам I группы с 5-ого дня после удаления плодного яйца из полости матки проводился комплекс предложенных нами лечебно – реабилитационных мер: неспецифическая иммуномодулирующая терапия, физиотерапия, а также локальное воздействие на эндометрий путем внутриматочного орошения каветированным физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты по вышеуказанной методике. Орошение полости матки стерильным каветированным физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты проводилось в количестве 3-х процедур, 1 раз в день с экспозицией в течение 3-5 минут. Предложенный метод лечения составил основу комплекса проведенной восстановительной терапии пациенток I группы. Неспецифическая иммунотерапия проводилась в течение 14 дней. По показаниям с целью противовоспалительной терапии назначались ректально свечи с содержанием нестероидных противовоспалительных средств. С 4-ого дня

назначались препараты токоферола ацетата (400 МЕ) в течение 10 дней. Физиотерапевтическое лечение заключалось в проведении местной (трансабдоминально) лазеротерапии, назначении переменных магнитных полей с медью (магнием, цинком, йодом, фонофореза с лидазой, трипсином) с 7 – ого дня лечения, курсом 7-10 процедур. Через 2 менструальных цикла пациенткам I группы проводился повторный курс реабилитационной терапии на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по вышеуказанной схеме. Прием КОК рекомендовалось начинать непосредственно после проведения процедуры опорожнения полости матки, в течение 3—6 месяцев при отсутствии противопоказаний.

Пациентки II группы получали курс стандартной превентивной и антибактериальной терапии на этапе стационарного лечения по поводу НБ (Таб. Ципрофлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки, Таб. Метронидазола по 250 мг 3раза в сутки, 5 дней с 1-ого дня после удаления плодного яйца из полости матки), без последующей реабилитационной терапии.

Отметим, что назначение антибактериальной терапии в I группе обследованных предусматривало обязательное наличие показаний (на основании результатов лабораторных исследований).

В качестве маркера эффективности реабилитационной терапии оценивалось функциональное состояние эндометрия на 7—9-й день менструального цикла, для чего на фоне отмены КОК исследовали пайпель-биоптаты эндометрия через 3 месяца после процедуры выскабливания по поводу НБ во II группе и через месяц после повторного курса реабилитационной терапии после НБ в I группе пациенток.

Параллельно проводилась сравнительная оценка состояния микроценоза генитального тракта у женщин после реабилитации (I группа) и без неё (II группа).

В течение 2 лет после лечения проводилось наблюдение и оценка репродуктивной функции в исследуемых группах: наступление беременности, предъявление жалоб по поводу ХЭ, обращение за медицинской помощью по поводу ХЭ.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинико-статистический анализ

Комплексное обследование и лечение всех пациенток проводилось после информированного согласия. Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с помощью разработанной нами статистической карты. Изучаемые параметры отражали паспортные данные, сведения о наличии профессиональных вредностей, семейное положение, вредные привычки, весоростовые показатели, соматический анамнез (перенесенные заболевания, оперативные вмешательства).

При сборе гинекологического анамнеза учитывали особенности менструальной функции, половой жизни, методы и продолжительность контрацепции, перенесенные гинекологические заболевания (длительность, течение, исход) и оперативные вмешательства.

При оценке репродуктивной функции особое внимание уделялось паритету, интергенетическому интервалу, исходам предшествующих беременностей, включая самопроизвольные выкидыши, медицинские аборты, НБ, а также исходы для матери и плода; при прерывании предшествующих беременностей обращали внимание на применённый метод прерывания.

После получения необходимых анамнестических данных приступали к наружному осмотру, при котором обращали внимание на тип телосложения, характер оволосения, состояние кожных покровов, молочных желез, сердечно-сосудистой системы, дыхательной, выделительной систем, а также определялись масса тела, рост, весоростовой коэффициент, частота пульса и артериальное давление.

Гинекологический статус обследуемых женщин определялся на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования, при котором оценивали величину матки, её консистенцию, форму, состояние придатков матки, наличие спаечного процесса в малом тазу.

В результате комплекса клинически-анамнестических и лабораторно-инструментальных исследований дополнительно выявлялось и оценивалось состояние соматического здоровья пациенток.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

В условиях стационара пациенткам были проведены стандартные лабораторные исследования в плановом порядке:

- общеклинический анализ отделяемого мочеполового тракта (мазок из 2 точек);
- клинический анализ крови,
- определение групповой принадлежности и резус-фактора,
- клинический анализ мочи,
- биохимический анализ крови (в том числе и маркера беременности),
- гемостазиограмма.

Дополнительно проводились бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, содержимого полости матки, ПЦР-диагностика, морфогистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия.

Бактериоскопическое исследование

С целью изучения состояния микроценоза, а также диагностики трихомонадной или гонорейной инфекции проводили микроскопическое исследование вагинального и цервикального отделяемого и содержимого полости матки (до удаления плодного яйца и через 4 месяца после удаления плодного яйца из полости матки). Влагалищное отделяемое брали стерильной ложечкой Фолькмана из заднего и боковых сводов

влагалища при осмотре в зеркалах. Материал из цервикального канала и полости матки, получали с помощью специального урогенитального зонда со щеточкой после предварительного удаления видимой слизи с шейки матки стерильным марлевым тампоном. Взятый материал наносили на отдельные участки обезжиренного предметного стекла, подсушивали на воздухе, окрашивали метиленовым синим или по Грамму.

Забор отделяемого из полости матки проводили стерильным урогенитальным (со стенок полости матки, сразу после анестезии, до начала опорожнения полости матки), наносили на обезжиренное стекло, высушивали и помещали в специальные транспортные контейнеры TRANSYSTEM AMIES W/O CH и в течение нескольких часов доставлялись в клиническую лабораторию медицинского центра ГФ ДНК-исследований.

При микроскопическом исследовании окрашенных мазков отмечали лейкоцитарную реакцию, общее количество микроорганизмов и их морфологию, наличие «ключевых» клеток - эпителиальных клеток с адсорбированными на них мелкими грамвариабельными палочками.

Бактериологическое исследование

Для оценки количественного и качественного состава микрофлоры цервикального отделяемого и полости матки материал получали с помощью специального стерильного урогенитального зонда со щеточкой. Зонд вводили в цервикальный канал на 1,0-1,5 см и осторожно ротировали по часовой стрелке на 360^{o} и извлекали, не допуская контакта со стенкой влагалища. Отдельным зондом материал получали из полости матки (со стенок полости матки, сразу после анестезии, до начала опорожнения полости матки). Зонды помещали в специальные транспортные контейнеры TRANSYSTEM AMIES W/O CH (в комплекте стерильный зонд для взятия материала и пробирка с транспортной

средой).

В лаборатории клинической бактериологии (МЦ «ГФ ДНК-исследований») посев производили на серию питательных сред для определения различных групп микроорганизмов: 5% кровяной агар на основе бруцеллезного агара с добавлением витаминных ростовых факторов (для выделения анаэробов), маннитсолевой агар (для выделения стафилококков), среду Левина (для выделения грамотрицательных бактерий), среду Сабуро (для выделения грибов). Среды с кровяным агаром культивировали в термостате с повышенным содержанием углекислого газа (5-10%). Для культивирования анаэробов использовали анаэростаты фирмы «Becton Dickinson» (США).

Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили с помощью бактериологического анализатора «Witek», используя компьютерные программы. Учет результатов вели по стандартам NCCLS (1999-2000г.). Количество выделенных микроорганизмов оценивали по плотности роста на секторах чашки с агаром.

Посевы инкубировали при температуре 37°С, 24-48 часов просматривали ежедневно. Чашки с 5% кровяным агаром инкубировали в условиях с повышенным содержанием CO2.

При появлении роста на питательных средах проводили подсчет колоний различной морфологии, учитывая их соотношение, проводили видовую идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам. Отрицательный результат исследования выдавался при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72-96 часов.

ПЦР диагностика возбудителей ИППП

Данный метод исследования осуществлялся путем взятия материала из полости матки стерильным урогенитальным зондом, после чего его помещали в специальную пробирку со средой типа

«Эппендорф» объемом 1,5 мл, заполненную стерильным буферным раствором (0,5 мл). В лаборатории проводили анализ на наличие ИППП (Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, ВПЧ, Mycoplasma hominis и т.д.).

Гистологическое исследование эндометрия

У всех пациенток материал соскоб из полости матки после опорожнения по поводу НБ был отправлен в лабораторию для проведения морфогистологического и иммуногистохимического исследований (ФГБУ «НИИМЧ» РАМН, лаборатория женской репродуктивной системы).

Полученные образцы ткани эндометрия фиксировали 10% раствором формалина в течение 24 часов. После соответствующей обработки образцы эндометрия заключали в парафин, парафиновые срезы готовили толщиной 6 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином. Использовали серийные парафиновые срезы.

Для верификации диагноза были использованы следующие морфологические признаки ХЭ (Кузнецова А.В, 2001) [153]:

- наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов и расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно;
- наличие в инфильтратах плазматических клеток;
- очаговое фиброзирование стромы эндометрия;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Для более объективного суждения о характере гистоструктуры эндометрия в соскобах из полости матки после опорожнения по поводу НБ и пайпель-биоптатов (аспиратов) после лечения были использованы:

- обзорная окраска гематоксилином и эозином материала выскабливания и пайпель-биоптатов;

- общепринятые гистологические маркеры ранней и среднепролиферативной фаз менструального цикла (Хмельницкий О.К. и соавт., 1994; Кондриков Н.И., 2008));
- иммуногистохимические исследования – визуализация рецептов к эстрогену – главному регулятору пролиферативной фазы цикла (фирма «Novocastra – клон 6F11»);
- маркер Ki67 митозов в эпителиоцитах желез и новообразованного маточного (люминального) эпителия (фирма «Novocastra – клон MM1»);
- система детекции – визуализация реакции «антиген-антитело» поливалентной декстрановой системой «EnVision» (Dako) с пероксидазой и окраской диаминобензидином.

Аспират из полости матки для проведения контрольного гистологического исследования получали путем пайпель-биопсии эндометрия в асептических условиях и при письменном согласии женщины, в амбулаторных условиях. Для исключения ошибочных морфологических заключений биопсия с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier эндометрия с целью верификации ХЭ проводилась только на 7-10 день менструального цикла, т.е. в среднюю и позднюю фазу пролиферации эндометрия.

2.3.3. Методы инструментальной диагностики

Ультразвуковое исследование

УЗИ органов малого таза пациенткам всех групп осуществляли с помощью серии продольных и поперечных сечений аппаратами SIEMENS SONOLINE ELEGRA и MEDISONE ACCUVEX V20 с использованием мультичастотного трансвагинального датчика с частотой 4,0-6,0-8,0 МГц. Исследование проводили при поступлении в отделение гинекологии, для верификации диагноза НБ. В протоколах исследования описывались следующие параметры (Демидов В.Н.) :

- наличие, количество и локализация плодного яйца в полости матки;

- оценки размеров, роста и строения плодного яйца и эмбриона;
- оценка жизнедеятельности эмбриона или плода (сердцебиение, двигательная активность);
- исследования экстраэмбриональных структур;
- диагностика заболеваний и пороков развития внутренних половых органов.

При оценке размеров и роста плодного яйца и эмбриона были использованы показатели среднего внутреннего диаметра плодного яйца (СВД) и копчико-теменной размер эмбриона (КТР).

Отсутствие эхографического изображения эмбриона при СВД плодного яйца больше 14 мм являлось достоверным признаком НБ по типу анэмбрионии, что было критерием исключения при подборе контингента обследованных.

После инструментального опорожнения стенок полости матки УЗИ органов малого таза проводили на 1, 3 и/или 5-6-е сутки после удаления плодного яйца и после реабилитационных мероприятий. Определяли положение и размеры матки (длину, передне-задний размер, ширину), оценивали структуру миометрия, проводилась регистрация и оценка состояния плодного мешка и эмбриона (подтверждение наличия беременности), точное определение срока беременности и локализации наличие, наличие и локализацию и размеры плодного яйца, эмбриона; прицельно изучали структуру М-эхо: толщину эндометрия, эхоморфологию, эхогенность. При исследовании яичников определяли их размеры, оценивали диаметр и число фолликулов.

Гистероскопия

Опорожнение полости матки по поводу НБ проводили под контролем гистероскопии с использованием гистероскопа Karl Storz (Германия) под внутривенным наркозом, при этом выполняли биопсию эндометрия. Оценивалась структура, окраска слизистой оболочки матки, наличие остатков плодного яйца. Во всех случаях определялись

закономерные признаки воспалительного процесса, сопровождающие НБ и изменения, характерные при механическом повреждении эндометрия в связи в проведенным кюретажем.

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Все полученные данные у обследованных пациенток были обработаны методом вариационной математической статистики. Для создания базы данных и математической обработки статистического материала использовался пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® for Windows, Release 8.0 компании StatSoft®Inc., США. Каждому параметру карты выкопировки, описывающий атрибутивный признак статистической единицы, отводили одну переменную в созданной базе данных, позиции по которым шифровались традиционным способом (0, 1, 2, 3… и т.д.). Вычислялись среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m), среднеквадратичное отклонение (CO) – для количественных данных при нормальном распределении; медиана (Me), нижний и верхний квартили (LQ,UQ) – для количественных данных, при распределениях, отличных от нормальных. Для определения достоверности данных использовали такие статистические критерии, как критерий Стьюдента - при количественных нормально распределенных данных, метод Mann-Whitney (U-тест) – для непараметрических данных. Корреляционный анализ проводился при помощи непараметрического метода Спирмена (R). При проведении корреляционного анализа связь оценивалась как сильная при абсолютном значении коэффициента корреляции $r > 0,7$, как имеющая среднюю силу при $r = 0,69\text{-}0,3$ и как слабая – при $r < 0,29$. За критерий достоверности была принята величина $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Принимая во внимание задачи исследования, нами было обследовано 97 женщин с неразвивающейся беременностью и диагностированным в ходе последующего обследования хроническим эндометритом.

При этом, реабилитационные мероприятия после эвакуации плодного яйца проводились 52 женщинам (I группа) и по тем или иным причинам не были проведены 45 пациенткам, составивших группу сравнения (II группа).

Анализ показателей возраста пациенток, отраженный в таблице 1, показал, что как в основной группе, так и в группе сравнения пациентки достоверно чаще относились к возрастным категориям 21-25, 26-30, 31-35 лет по сравнению с промежутками 16-20 и 41-45 лет ($p<0,05$).

В тоже время достоверных различий между группами по представленным критериям установлено не было ($p>0,05$). Каждая третья пациентка из обеих групп была в возрасте 31-35, каждая четвертая – 26-30, а каждая пятая – 21-25 лет.

Примечательно, что в I группе отсутствовали женщины моложе 20 лет, а во II – старше 41 года. Пациентки до 30 лет в сумме составляли около 50 % всех обследованных, без достоверных различий по группам ($p<0,05$).

Таким образом, большинство (около 80%) пациенток были активного репродуктивного возраста (21-35 лет), причем средние показатели по анализируемому параметру составили 30,9±0,8 и 29,1±0,8 лет соответственно.

Таблица 1

Возраст обследованных женщин, лет

Группа	N	M	m	CO	Возрастные категории											
					16-20		21-25		26-30		31-35		36-40		41-45	
					Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	30,9	0,8	5,8	-	-	11	21,15	13	25,0	16	30,77	10	19,23	2	3,85
II	45	29,1	0,8	5,1	3	6,67	8	17,78	13	28,89	16	35,56	5	11,11	-	-
Всего	**97**	**30,0**	**0,8**	**5,45**	**3**	**3,09**	**19**	**19,59**	**26**	**26,80**	**32**	**32,99**	**15**	**15,46**	**2**	**2,06**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

При анализе распределения обследованных по профессиональной принадлежности (таблица 2) отмечено, что большинство имели высшее или среднее специальное образование, приблизительно 2/3 из них относились к категории служащих; в среднем каждая пятая пациентка - домохозяйка.

Таблица 2

Распределение женщин по профессиональной принадлежности

Группа	N	Учащиеся		Служащие		Рабочие		Домохозяйки	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	4	7,69	35	67,31	1	1,92	12	23,08
II	45	6	13,33	31	68,89	-	-	8	17,78
Всего	**97**	**10**	**10,31**	**66**	**68,04**	**1**	**1,03**	**20**	**20,62**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Изучение вредных привычек женщин исследуемых групп, нашедшее отражение в таблице 3, показало, что курением злоупотребляла в среднем каждая пятая пациентка – 23,1 % в I и 20,0 % во II группах соответственно (p>0,05).

Таблица 3

Табакокурение у обследованных женщин

Группа	N	Курящие		Некурящие	
		Абс.	%	Абс.	%
I	52	12	23,1	40	76,9
II	45	9	20,0	36	80,0
Всего	**97**	**21**	**21,65**	**76**	**78,35**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Данные о семейном положении исследуемых пациенток представлены в таблице 4. Распределение пациенток по отношению к браку не показало каких–либо значимых отличий между группами.

Таблица 4

Семейное положение обследованных женщин

Группы	N	В браке		Вне брака	
		Абс.	%	Абс.	%
I	52	45	86,54	7	13,46
II	45	35	77,78	10	22,22
Всего	**97**	**80**	**82,47**	**17**	**17,53**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Большинство женщин были зарегистрированы в законном браке: 86,5 % (n=45) в I группе и 77,8 % (n=35) во II группе (p=0,26). Из числа

пациенток, находившихся вне брака, все женщины находились в возрастной категории до 35 лет (p>0,05).

Данные об антропометрических и ростовесовых показателях обследованных женщин были представлены в таблице 5. Как видно по представленной информации, показатели ИМТ как в I, так и во II группах были в пределах нормы, а показатели роста и веса пациенток достоверно не отличались между группами (p>0,05).

Таблица 5

Антропометрические показатели, M±m

Группа	N	M	m	CO	Разброс	Процентиль		
						5	50	95
Вес (кг)								
I	52	63,7	1,21	8,8	53-94	53	62	90
II	45	64,6	0,9	6,1	53-78	54	64	76
Рост (см)								
I	52	166,3	0,8	5,6	155-178	155	167	176
II	45	165,6	0,7	4,7	152-174	158	166	172
Индекс массы тела (кг/м^2)								
I	52	23,3	0,5	3,5	22,1-29,7	22,7	25,1	28,3
II	45	23,5	0,5	3,3	22,9-25,8	23,5	24	24,9

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Общая структура заболеваемости (как экстрагенитальной, так и гинекологической) в исследуемых группах отражена в таблице 6. Анализ представленных данных показал, что экстрагенитальные и гинекологические заболевания были выявлены в каждой группе исследования практически в равной степени частотой в соотношении почти 1:1 , при этом, достоверность отличий в структуре заболеваемости между группами не была выявлена (p>0,05).

Таблица 6

Структура общей заболеваемости обследованных женщин

Группы	N	Экстрагенитальные заболевания		Гинекологические заболевания	
		Абс.	%	Абс.	%
I	52	36	69,2	38	73,1
II	45	33	73,3	35	77,8
Всего	**97**	**71**	**71,1**	**73**	**75,3**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Подробное освещение структуры перенесенных экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин представлено в таблице 7.

При анализе соматических заболеваний было установлено, что приоритетные позиции занимали заболевания почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов зрения и варикозная болезнь. Отметим, что достоверных различий частоты выявленных заболеваний почек и мочевыводящих путей по группам выявлено не было (p>0,05) – 19 пациенток (36,5%) в I группе и 17 пациенток (37,8%) во II группе. При этом представленные данные отличались от средних общепопуляционных (12,3-18,8%).

В исследуемых группах обращала на себя внимание частота заболеваний ЖКТ – 23 пациентки (44,2%) в I группе и 26 (57,8%) во II группе при отсутствии выявленных различий между группами (p>0,05) и при общепопуляционных показателях, составляющих от 3 до 10%.

Таблица 7

Перенесенные экстрагенитальные заболевания и операции

Группы	N	Сердечно-сосудистые заболевания		Заболевания органов дыхания		Заболевания желудочно - кишечного тракта		Заболевания почек и мочевыводящих путей		Заболевания органов зрения		Заболевания ЦНС		Анемия		Варикозная болезнь нижних конечностей		Оперативные Вмешательства		Заболевания опрно-двигательного аппарата	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	3	5,8	6	11,5	23	44,2	19	36,5	21	40,4	-	-	4	7,69	19	36,5	9	17,3	1	1,92
II	45	2	4,4	4	8,9	26	57,8	17	37,8	16	35,6	3	6,67	7	15,56	13	28,9	11	24,4	-	-
Всего	**97**	**15**	**5,2**	**10,3**	**9,6**	**49**	**50,5**	**36**	**37,1**	**37**	**38,1**	**3**	**3,09**	**13**	**11,34**	**32**	**32,9**	**20**	**20,6**	**1**	**1,03**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Заболевания органов зрения наблюдались у 21 (40,3%) и 16 (35,6%) пациенток соответственно, что также выше общепопуляционных данных (18-30%), при этом достоверных различий по группам не выявлено ($p>0,05$).

Признаки варикозной болезни вен нижних конечностей (таблица 7) были выявлены у 19 (36,5%) и 13 (28,9%) пациенток соответственно ($p>0,05$), что несколько превышало общепопуляционные показатели (10-24%) .

Частота встречаемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, центральной нервной системы (ЦНС), анемии совпала с общепопуляционными данными и оказалась без достоверных различий по группам ($p>0,05$). Наличие экстрагенитальных заболеваний не потребовало специализированных дополнительных обследований и консультаций специалистов.

Данные, характеризующие менструальную функцию обследованных женщин, последовательно представлены в таблицах 8-10. Нами проводилась оценка следующих показателей у пациенток обеих групп:

- возраст менархе;
- интервал, через который установился регулярный менструальный цикл;
- продолжительность менструации, болезненность, количество выделений;
- регулярность и продолжительность менструального цикла;
- характер имеющихся нарушений.

В целом, характеризуя менструальную функцию пациенток обеих групп, можно сделать вывод, что статистически значимых отличий в характеристиках не выявлено ($p>0,05$), что, по нашему мнению, можно объяснить исключением из исследования женщин с выраженными эндокринными нарушениями.

Таблица 8

Особенности менструальной функции обследованных женщин, M±m

Группы	N	Возраст менархе, (лет)	Длительность менструации, дни	Продолжительность менструального цикла, дни
I	52	12,3±0,2	6,1±0,2	27,9±0,3
II	45	12,2±0,2	6,1±0,2	28,1±0,4

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

У абсолютного большинства обследованных обеих групп менструации устанавливались в течение полугода (p>0,05), тогда как упорядочение менструальной функции на протяжении года и более было отмечено всего у 6,2% всех женщин.

Таблица 9

Становление менструальной функции

Группы	N	Установились за 6 месяцев		Установились в течение года		Установились через год	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	48	92,3	2	3,8	1	1,9
II	45	41	91,2	1	2,2	2	4,4
Всего	97	89	91,8	3	3,1	3	3,1

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

При этом подробное изучение особенностей менструальной функции позволило выявить у каждой десятой пациентки альгодисменорею, без достоверных различий по группам (p>0,05).

Таблица 10

Характеристика менструаций

Группы	N	Интенсивность						Альгодисменорея	
		Скудные		Умеренные		Обильные			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	-	-	42	81	10	19	6	11,5
II	45	-	-	40	89	5	11	4	8,9
Всего	97	-	-	82	84	15	16	10	10,3

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Сведения о начале половой жизни обследованных женщин представлены в таблице 11. По анализируемым параметрам достоверных различий в группах установлено не было (p>0,05).

В ходе исследования ыяснилось, что начало половой жизни было отмечено в возрасте от 14 до 25 лет, в среднем в 20 лет. Эти данные сопоставимы с общепопуляционными показателями (15,9 лет).

Раннее начало половой жизни отмечалось всего у 14 пациенток - по 7 в каждой группе, что составило 13,5% и 15,6% соответственно (p>0,05).

Данные об использовании контрацептивных средств в анамнезе, до наступления беременности, представлены в таблице 12.

Таблица 11

Возраст начала половой жизни обследованных женщин

Группа	N	Возраст начала (лет)				Средний возраст (лет)						
		≥ 16		17-25		M	m	CO	Разброс	Процентиль		
		Абс.	%	Абс.	%					5	50	95
I	52	7	13,5	45	86,5	19,9	0,4	2,57	15-24	16	20	24
II	45	7	15,6	38	84,4	20,1	0,4	2,85	15-25	25	20	24

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

При оценке применявшихся методов контрацепции следует отметить, что женщины в обеих группах практически в равной степени (более трети) использовали барьерный метод контрацепции и комбинированную оральную контрацепцию (p>0,05).

Таблица 12

Методы контрацепции, использованные пациентками

Группа	N	Физиологический		Барьерний		ВМК		КОК	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	4	7,7	19	36,5	10	19,2	19	36,5
II	45	5	11,1	19	42,2	10	11,1	16	35,6
Всего	97	9	9,3	38	39,17	15	15,5	35	36,08

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Отдавали предпочтение внутриматочным методам контрацепции 19,2% в I группе и 11,1% - во II группе, что в общей популяции составило 15,5%. При этом физиологический метод в группах фактически использовала лишь каждая десятая женщина - 7,7% и 11,1% соответственно. Статистически значимых отличий по группам не установлено (p>0,05).

Структура перенесенных гинекологических заболеваний представлена в таблице 13. Тщательное исследование структуры гинекологической заболеваемости позволило удостовериться в отсутствии достоверных различий между группами обследованных (p>0,05).

Из наиболее распространенных и частых заболеваний обращало на себя внимание доминирование доброкачественных заболеваний шейки матки (эктопия шейки матки) – у 22 (42,3%) и 25 (55,6%) пациенток соответственно по группам, что соответствовало в среднем фактически половине от числа всех пациенток (48,5%).

Далее по частоте встречаемости в анамнезе следуют ВЗОМТ – 22 (42,3%) и 10 (22,2%) пациенток соответственно (p>0,05), при этом наиболее часто отмечались неспецифический вагинит – у 14 (26,9%) и 15 (33,3%) пациенток, и цервицит – у 15 (28,8%) и 9 (20,0%) соответственно по группам.

Стоит отметить, что во всех группах довольно часто у женщин выявляли бактериальный вагиноз – 17(32,7%) пациенток и 13 (28,9%) пациенток соответственно.

Далее по распространенности следовали хронические воспалительные заболевания придатков – 11 (21,2%) пациенток в I группе и 7(15,6%) пациенток во II группе. При этом частота хронических гинекологических заболеваний в общей популяции варьирует от 0,25 до 66%, составляя в среднем 14%.

Таблица 13

Частота и структура гинекологической заболеваемости обследованных женщин

Группы	N		Доброкачественные заболевания шейки матки	Нерегулярные менструации	Миома матки	ВЗОМТ					Бактериальный вагиноз	Заболевания молочных желез	Оперативные вмешательства
						ХЭ	Хронический сальпингоофорит	Вагинит неспецифический	Воспалительные заболевания шейки матки	Острый аднексит			
I	52	Абс.	22	3	1	6	11	14	15	14	17	-	2
		%	**42,3**	5,8	1,9	11,5	**21,2**	**26,9**	**28,8**	**26,9**	**32,7**	-	3,8
II	47	Абс.	25	2	2	2	7	15	9	9	13	2	1
		%	**55,6**	3,6	4,4	4,4	**15,6**	**33,3**	**20,0**	**20,0**	**28,9**	4,4	2,2
Всего	97	Абс.	47	5	3	8	18	29	24	23	25	2	3
		%	**48,5**	5,2	3,1	8,25	**18,6**	**29,9**	**24,7**	**23,7**	**25,8**	2,06	3,1

Примечание: достоверность различий по отношению к группе сравнения установлена не была (p>0,05).

Острый воспалительный процесс в придатках матки послужил основанием у каждой четвертой от общего числа обследованных пациенток (23,7 % пациенток) для проведения противовоспалительной (в том числе и с применением антибиотиков) терапии.

Дисфункция яичников, клинически проявлявшаяся в виде нерегулярных менструаций, была выявлена достаточно редко (у каждой двадцатой пациентки), без статистически значимых различий между группами ($p>0,05$).

Заболеваемость миомой матки среди обследованного контингента женщин (3,1%) оказалась ниже общепопуляционных данных (17-30%), что по нашему мнению связано как с небольшой выборкой, так и с относительно молодым возрастом женщин (средний возраст 29-30 лет). Достоверно значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Среди оперативных вмешательств в анамнезе у пациенток обеих групп были отмечены: цистэктомии, а также диагностическая лапароскопия у женщин I группы ($p>0,05$).

Заболевания молочных желез были отмечены исключительно во II группе ($p<0,05$) обследованных и были представлены фиброзно-кистозной мастопатией (2 пациентки – 4,4%).

Данные исследования репродуктивной функции обследованных женщин представлены в таблицах 14-16. Оценка репродуктивного анамнеза обследованных нами женщин показала, что достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Артифициальный аборт в анамнезе (таблица 14) отмечен у 36 женщин (69,2%) в 1 группе и 22 (48,8%) – во 2 группе; спонтанные аборты были у 6 пациенток (11,5%) из I группы и 3 пациенток (6,7%) во II группе соответственно.

Таблица 14

Частота, методы артифициальных абортов в анамнезе обследованных женщин.

Группа	N		Артифициальный аборт	
			Медикаментозный	Хирургический
I	52	Абс.	18	18
		%	34,6	34,6
II	45	Абс.	9	13
		%	20,0	28,9
Всего	**97**	**Абс.**	**27**	**31**
		%	**27,9**	**31,9**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Примечательно, что в I группе пациентов искусственное прерывание беременности хирургическим и медикаментозным методами соотношение составило 1:1 – 18 пациенток (34,6%), во II группе – 9(20,0%) и 13 (28,9%) соответственно (p>0,05).

Таблица 15

Частота повторных внутриматочных вмешательств у обследованных женщин

Группа	N	Повторное abrasion cavi uteri	
		Абс.	%
I	52	6	11,5
II	45	4	8,9
Всего	**97**	**10**	**10,3**

Примечание: достоверность различий между группами не была установлена (p>0,05).

Обращает на себя внимание, что в анамнезе обследованных практически каждый третий хирургический аборт был осложненный (таблица 15), в связи с чем проводилось повторное выскабливание полости матки – у 6 пациенток (11,5%) в первой группе и 4 пациенток (10%) во второй группе (p>0,05).

При анализе результатов таблицы 16 выявлено следующие данные: соотношение родов и артифициальных абортов составило в среднем 1:2,3, при этом практически у каждой третьей женщины первая беременность была неразвивающейся – 16 (30,1%) пациенток в I группе и 19 (42,2%) во II группе соответственно (p>0,05). Повторная НБ (вторая) выявлена у 6 (11,5%) паиценток в I группе и 4 (8,9%) – во II-ой, из которых никто не проходил курса восстановительного лечения (p>0,05).

Таблица 16

Характеристика репродуктивного анамнеза обследованных женщин

Группа	N	Первобеременные		Повторнобеременные		Роды		Артифициальные аборты		Самопроизвольные выкидыши		НБ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	16	30,8	36	69,2	15	28,9	36	69,2	6	11,5	6	11,5
II	45	19	42,2	26	57,8	12	26,7	22	48,9	3	6,7	4	8,9
Всего	**97**	**35**	**36,1**	**62**	**63,9**	**27**	**27,9**	**58**	**59,8**	**9**	**9,3**	**10**	**10,3**

Примечание: достоверность различий по отношению к группе сравнения установлена не была (p>0,05).

Резюме

Проведённый клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

При клинико-статистическом сопоставлении обеих групп мы выявили ряд факторов риска (ФР), предрасполагающих к НБ: низкий индекс соматического здоровья (высокая частота заболеваний мочевыделительной системы (37,1%), варикозной болезни (до 32,9%)); высокая частота хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе (32,9%); артифициальных абортов (59,8%), половина из которых (53,5%) были проведены хирургическим путем, спонтанных абортов (11,5%, при этом 91,3% из них по поводу НБ) при низкой рождаемости (соотношение 1:2,3); тотальное отсутствие реабилитационной терапии по поводу искусственного прерывания беременности в анамнезе, в том числе и по поводу НБ (10,3% женщин из числа обследованных поступили по поводу рецидива НБ), при этом в настоящем исследовании рекомендации после НБ выполняли пациентки лишь в I группе, женщины II группы по тем или иным причинам игнорировали их; внутриматочные манипуляции – высокая частота использования ВМК (15,5%) и повторных вмешательств в полость матки (10,3%); табакокурение – каждая пятая (20,1%) курит.

С целью дальнейшего изучения особенностей состояния репродуктивной системы у женщин НБ в анамнезе мы провели лабораторно-функциональные методы исследования и предложили схему реабилитационных мер по восстановлению фертильности, учитывая их заинтересованность в продолжении репродуктивной функции.

ГЛАВА 4
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕННЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Согласно дизайну исследования, комплексное лабораторно-инструментальное обследование включало в себя диагностические мероприятия до и после проводившихся реабилитационных мероприятий, в том числе и определявшие их эффективность. Контрольные исследования проводились в обеих группах спустя 2-3 месяца после опорожнения матки.

4.1. Результаты исследований до реабилитации

Бактериоскопическое исследование

Согласно дизайну исследования, в ходе проведённого бактериоскопического исследования были сопоставлены результаты мазков из влагалища (забор материала производился из 3 точек: уретра, задний свод влагалища, цервикальный канал). Результаты исследования приведены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты бактериоскопического исследования отделяемого из уретры, влагалища и цервикального канала.

Группа	N	Степень чистоты мазка							
		1		2		3		4	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I	52	7	13,3	34	65,4	11	21,1	-	-
II	45	6	13,4	32	71,1	7	15,5	-	-
Всего	97	13	13,4	66	68,0	18	18,6	-	-

Примечание: достоверных различий по группам не выявлено ($p>0,05$).

В структуре обследованных пациенток по данным, представленным в таблице 17, заметно преобладание женщин со 2-ой степенью чистоты

влагалищного секрета, без достоверных различий по группам. Пациенток с 4-ой степенью чистоты в обеих группах выявлено не было.

На рисунке 1 отражено распределение обследованных пациенток в зависимости от качественной характеристики влагалищной среды сразу после выписки из стационара, где проводилось опорожнение матки по поводу НБ.

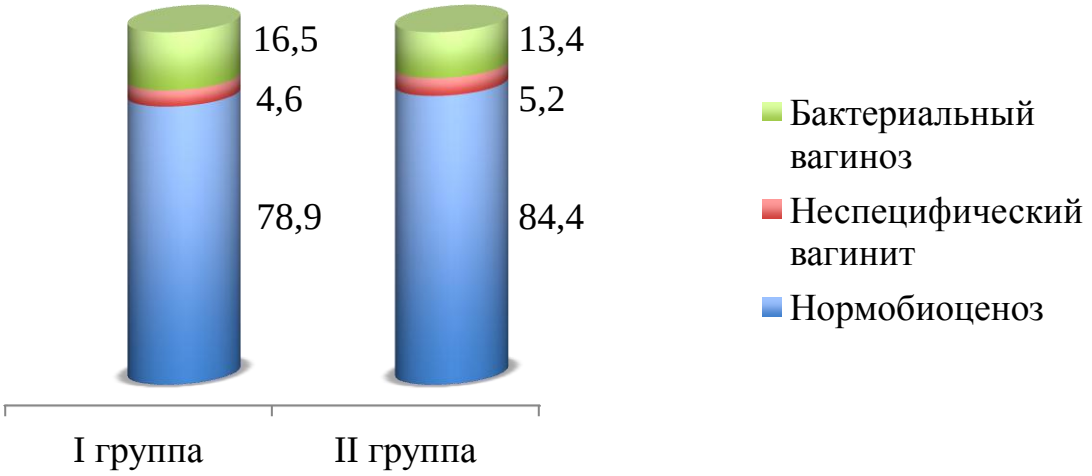


Рис 1. Результаты бактериоскопического исследования содержимого влагалища после выписки из стационара, %.

Также не было выявлено различий между группами и по отраженным в таблице 18 характерным особенностям микрофлоры влагалища, частоте выявления дрожжеподобных грибов и «ключевых клеток» ($p>0,05$). Трихомонады и гонококки при исследовании не были выявлены ни у одной пациентки.

В целом у пациенток обеих групп во влагалищном секрете отмечалось превалирование смешанной флоры ($p>0,05$). Отдельно палочковая и кокковая флора выявлялись практически у каждой пятой обследованной без достоверных различий по группам ($p>0,05$).

Таблица 18

Особенности бактериоскопической картины после выписки из стационара

Группа	N	Характер микрофлоры						«Ключевые» клетки	
		палочковая		кокковая		смешанная			
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I	52	13	25,0	9	17,3	30	57,7	7	13,4
II	45	9	20,0	11	24,4	25	55,6	6	13,3
Всего	97	22	22,7	20	20,6	55	56,7	13	13,4

Примечание: достоверных различий по группам не выявлено ($p>0,05$).

Бактериологическое исследование

Учитывая роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического воспалительного процесса в эндометрии, нами было проведено бактериологическое исследование и подвергнут анализу состав микрофлоры у пациенток обеих групп.

Было установлено, что большинство микроорганизмов с одинаковой частотой присутствовали в цервикальном канале у всех обследованных женщин на момент пребывания в стационаре (рисунок 2). При этом более чем у каждой третьей больной было отмечено преобладание условно-патогенных энтеробактерий (кишечной палочки, фекального энтерококка). Достаточно часто определялись факультативные грамположительные кокки (эпидермальный стафилококк, в том числе и с гемолитическими свойствами) и грибы рода Candida ($p>0,05$).

Чаще всего инфекция у пациенток обеих групп носила смешанный характер.

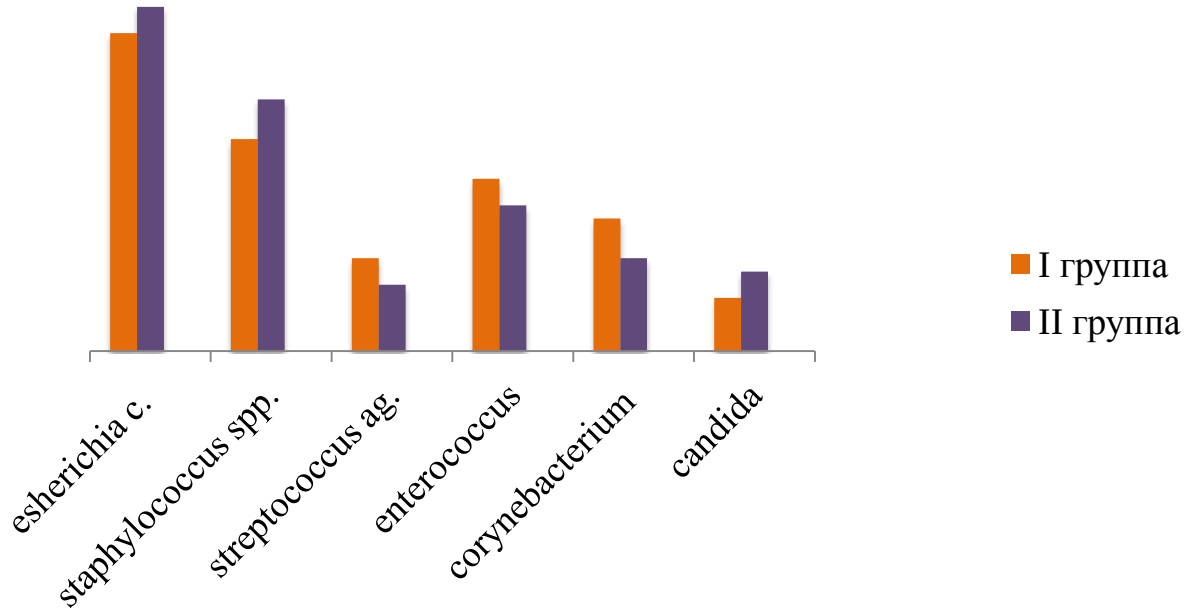


Рис 1. Результаты бактериологического исследования содержимого цервикального канала на момент пребывания в стационаре, %.

При оценке сравнительного анализа влияния количества возбудителя на риск возникновения ХЭ, отраженного в таблице 19, достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$). У всех пациенток бактериальная обсемененность не выходила за границы 10^5 КОЕ/мл, что, по нашему мнению, не требовало проведения антибактериальной терапии.

Таким образом, проведенное исследование выявило несколько значимых этиологических факторов ХЭ: кишечная палочка, стафилококк, энтерококк.

При этом, ни уровень бактериальной обсемененности, ни наличие условно патогенных микроорганизмов принципиально не влияли на реализацию ХЭ, что может свидетельствовать о значительной роли нарушений иммунореактивности в патогенезе этого заболевания.

Таблица 19

Количественный состав микрофлоры цервикального канала до реабилитационных мероприятий

Группы	N	E. coli						Candida alb.				Lactobacillus spp.									
		10^4		10^3		10^2		10^4		10^2		10^7		10^6		10^5		10^4		10^3	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	4	7,7	3	5,8	1	1,9	1	1,9	2	3,9	2	3,6	2	3,6	13	25,0	16	30,1	6	11,5
II	45	2	4,4	2	4,4	-	-	-	-	2	4,4	3	6,7	1	2,2	13	28,9	14	31,1	5	11,1
Всего	**97**	**6**	**6,2**	**5**	**5,2**	**1**	**1,0**	**1**	**1,0**	**4**	**4,1**	**5**	**5,1**	**3**	**3,1**	**26**	**26,8**	**30**	**30,9**	**11**	**11,3**

Примечание: достоверность различий по группам не выявлена (p>0,05).

В таблице 20 приведены результаты бактериологического исследования материала из полости матки. Полученные результаты позволили выявить тот факт, что у подавляющего большинства пациенток обеих групп (84,6% и 91,1% соответственно) полость матки оказалась практически стерильна. Рост культур, выявленный у 8 пациенток (15,4%) в I группе и 4 пациенток (8,9%) (табл. 19) во II группе, представлен колониями лактобацилл в количестве 10^3-10^5 КОЕ/мл. Достоверность различий по группам не была выявлена (p>0,05).

Таблица 20

Оценка бактериологического исследования материала полости матки до реабилитации

Группы	**N**	**Рост культур**		**Стерильный посев**	
		Абс.	%	Абс.	%
I	52	8	15,4	44	84,6
II	45	4	8,9	41	91,1
Всего	**97**	**12**	**12,4**	**85**	**87,6**

Примечание: достоверность различий по группам не выявлена (p>0,05).

ПЦР диагностика.

Результаты ПЦР диагностики материала из влагалища и матки представлены в таблице 21.

Достоверных различий в группах не выявлено (p>0,05). Как видно из таблицы 23, из общего числа обследованных женщин у 12,4% выявлено наличие 2 инфекции: U. parvum у 6 пациенток (11,5 %) из I группы и 3 пациенток (6,7%) из II группы, и Candida alb. у 2 (3,9%) пациенток и 1 (2,2%) пациентки соответственно.

Таблица 21

ПЦР диагностика содержимого полости матки

Группа	N	Ureaplasma p.		Candida alb.	
		Абс.	%	Абс.	%
I	52	6	11,5	2	3,6
II	45	3	6,7	1	2,2
Всего	**97**	**9**	**9,3**	**3**	**3,1**

Примечание: достоверность различий по группам не выявлена (p>0,05).

При оценке видового состава условно-патогенной флоры у пациенток оказалось, что обсемененность этими микроорганизмами составляет 36% и является минимальной по группам обследованных женщин. Абсолютно патогенной флоры при этом выявлено не было.

Ультразвуковое исследование

Окончательный диагноз НБ у всех пациентов был установлен после обязательного ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза Предполагаемый срок беременности оценивался по дате последней менструации и ультразвуковым характеристикам эмбриона.

Длительность пребывания погибшего плодного яйца в полости матки у женщин из исследуемых групп составила от 2,6±0,6 дней до 5,0±0,4 дней в среднем 3,4 дня, без достоверных различий по группам (p>0,05).

Для определения СВД измерялись длина, ширина и передне-задний размеры плодного яйца по внутреннему контуру. Для каждого срока беременности в I триместре определялись размеры СВД плодного яйца, что позволило по этому показателю приблизительно определить срок беременности. Средняя ошибка в определении срока беременности по СВД плодного яйца составляла ± 6 дней. КТР эмбриона был менее подвержен индивидуальным колебаниям, чем СВД, поэтому использование этого размера для определения срока беременности дало более точные

результаты. Средняя ошибка составляла ± 3 дня.



Рисунок 3. Картина НБ первого триместра по типу гибели плода (УЗИ).

Отсутствие визуализации сердечных сокращений и двигательной активности эмбриона (рис. 3), несоответствие размеров эмбриона, плодного яйца сроку предполагаемой беременности по последней дате менструации служили достоверным критерием диагностики НБ у женщин обеих групп ($p>0,05$).

Морфогистологоческое исследование

У всех пациенток при гистоморфологическом исследовании соскобов слизистой матки по поводу НБ было выявлено наличие признаков ХЭ, выраженный отек стромы и массивная воспалительная инфильтрация (рис. 3), обнаружено повреждение покровного маточного эпителия, выстилающего внутреннюю поверхность эндометрия (рис. 4,5). Присутствие перечисленных факторов служило основанием для включения пациентки в исследование.

В зонах отека определялось наличие погибших децидуальных клеток, сопровождавшееся воспалительной инфильтрацией плазматических клеток

с красноватой цитоплазмой, сегментоядерных лейкоцитов, больших гранулированных лейкоцитов (рис.5).

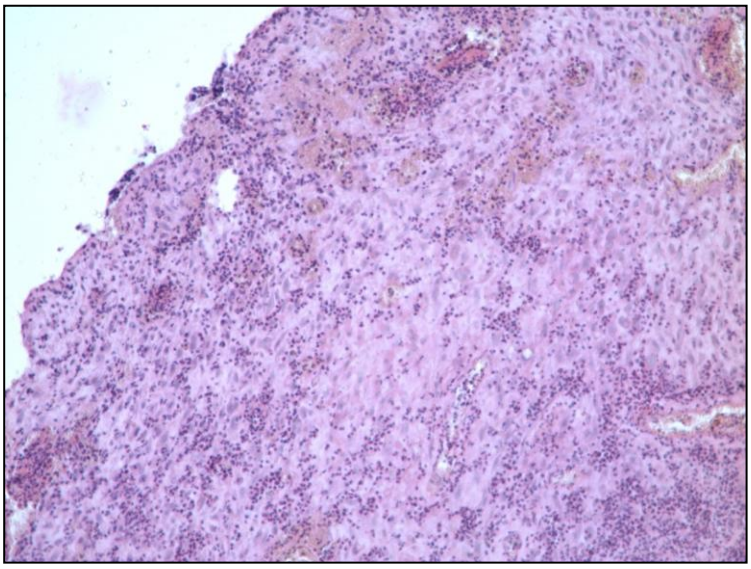


Рисунок 4. Соскоб из полости матки после неразвивающейся НБ: массивная лимфолейкоцитарная инфильтрация (х50);

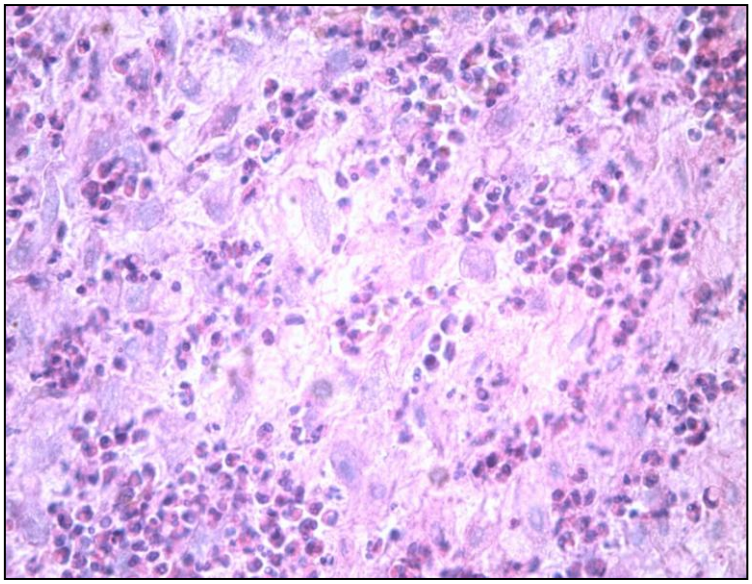


Рисунок 5. Соскоб из полости матки после НБ: гибнущие децидуальные клетки, окраска гематоксилином и эозином (х400).

4.2. Проведенная реабилитация

Всем пациенткам после опорожнения матки под контролем гистероскопии был предложен курс реабилитации в условиях дневного стационара. Продолжительность курса лечения составляла не менее 12-14 дней и включала в себя: неспецифическую иммунотерапию (пирогенал), процедуры орошения матки кавитированным физиологическим раствором, физиотерапевтическое лечение (электроимпульсная терапия, низкоинтенсивная лазеротерапия, фонофорезе с лидазой, низкочастотная магнитотерапия, 7-10 процедур), тампоны с мазью Вишневского в задний свод в течение курса, токоферола ацетат (400 МЕ), НПВС по окончания курса пирогенала.

Для проведения внутриматочного орошения кавитированным физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты пациенткам I группы с 5/го дня после удаления плодного яйца был использован компактный и мобильный кавитационный ультразвуковой аппарат ФОТЕК АК100 с рабочей частотой 25 кГц.

Ультразвуковой инструмент вводился в полость матки и проводилось ее орошение кавитированным раствором в режиме селективного воздействия, с эскпозицией 3-4 мин на курс 5 процедур через день.

При назначении Пирогенала препарат вводили в/м по нарастающей схеме (начиная с 20 мкг, через сутки с постепенным повышением дозы до 100-150 мкг, до наступления пирогенной реакции, далее снижение дозировки, всего 7-10 инъекций). Активизация иммунной реакции способствовало притоку всех компонентов в зону воспаления, распознаванию «спящих» инфекций и началу постепенной элиминации возбудителей. При необходимости (рецидив НБ) курс повторяли не менее, чем через 2-3 месяца. Повышение температуры до субфебрильной и более служило основанием для: 1) продолжения курса лечения уменьшенной дозировкой препарата; 2) проведения инфекционного скрининга

(бактериологический посев на флору и чувствительность к антибиотикам, а также выявление абсолютных патогенов методами амплификации нуклеиновых кислот — ПЦР диагностика); 3) назначения антибактериального лечения, адекватного выявленному абсолютному патогену или возбудителю в концентрации 10^5 КОЕ и более с последующим формированием нормального влагалищного биоценоза (содержание лактобактерий не менее 10^7 КОЕ).

Показания для проведения антибактериальной терапии были определены следующие: в случае диагностики по результатам ПЦР-диагностики абсолютных патогенов (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis) или при выявлении бактериальной флоры в концентрации 10^5 КОЕ/мл и более по результатам бактериологического посева. При идентификации по результатам ПЦР-диагностики условно патогенных микроорганизмов (Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Gardnerella vaginalis), равно как и при выявлении бактериальной флоры в концентрации 10^4 КОЕ/мл и менее по результатам бактериологического посева антибактериальная терапия считалась нецелесообразной.

4.3. Результаты контрольных исследований

По итогам наблюдения за пациентками из обеих групп мы оценивали результаты контрольных исследований спустя 3 месяца у 40 пациенток I группы и 28 пациенток II группы.

Результаты бактериоскопического исследования пациенток представлены в таблице 22.

Во II группе практически вдвое по сравнению с первоначальным исследованием возросло число пациенток с 3 степенью и у каждой четвертой была отмечена 4 степень чистоты влагалищного мазка ($p<0,05$).

Таблица 22

Результаты бактериоскопического исследования отделяемого из уретры, влагалища и цервикального канала.

Группа	N	Степень чистоты мазка							
		1		2		3		4	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
I	40	9	22,5	27	67,5	4	10,0	-	-
II	28	5	17,9	7	25,0*	9	32,1*	7	25,0*
Всего	68	14	20,6	34	50,0	13	19,1	7	10,3

Примечание: *достоверные различия по сравнению с I группой (p<0,05).

Клинические особенности микроскопического исследования были отражены на рисунке 6.

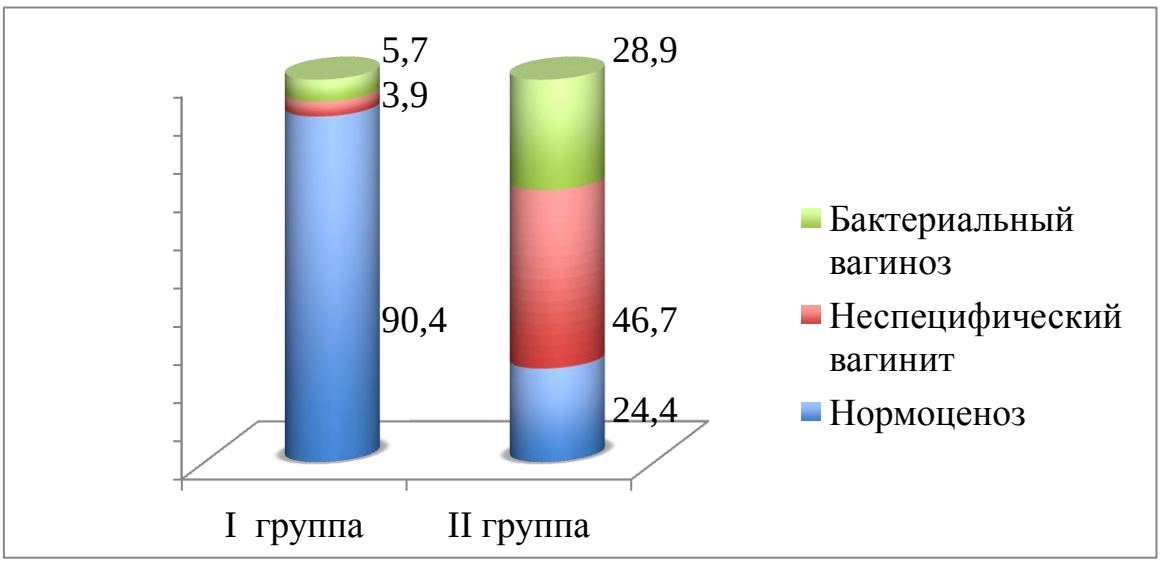


Рис. 6. Результаты бактериоскопического исследования влагалищного содержимого, %.

Анализ контрольного бактериоскопического исследования отделяемого влагалища через 3 месяца после реабилитации в I группе и выписки из стационара во II группе (пациентки получили только стандартное антибактериальное лечение в условиях стационара в течение 5

дней после удаления плодного яйца из полости матки), отраженный на рисунке 5 показал следующие результаты: I-II степень чистоты диагностирована в I группе у 90,38% пациенток (n=47), во II группе – 24,44% (n=11). III – IV степень чистоты выявлены у 3,85% (n=2) в I группе и 46,67% (n=21) – во II группе обследованных. Бактериальный вагиноз был диагностирован у 5,7% пациенток в I и 28,9% – во II группе.

Анализ данных полученных результатов (табл.21) показал, что полость матки большинства пациенток в обеих групп практически стерильна – 98,1% (n=51) в I группе и 80,0% (n=36) соответственно. Достоверных различий в группах не было выявлено (p>0,05).

Бактериологическое исследование

Учитывая достаточно высокий показатель вагинитов по результатам контрольного микроскопического исследования во II группе (рис. 5) проведено контрольное изучение видового состава микрофлоры цервикального канала в обеих группах, результаты которых отображены в таблица 23.

Таким образом, анализ данных (табл. 22) показал, что во II группе обнаружен рост возбудителей в клинически значимых количествах: частота встречаемости Staphylococcus epidermidis, aureus и saprophyticus составил 46,7% (n=21), (p<0,05). Микроорганизмы группы стрептококков были выявлены почти у каждой третьей 37,8% (n=17), (p<0,05).

Что касается Candida alb., то рост данного возбудителя отмечался у каждой пятой – 22,2% (n=10), (p<0,05). Escherichia coli выявлены примерно у каждой четвертой пациентки (24,4%) (n=11), (p<0,05).

У пациенток I в группе после реабилитации в абсолютном большинстве случаев рост патогенных микроорганизмов в клинически значимых количествах не наблюдался.

Таблица 23

Количественный состав микрофлоры цервикального канала спустя 3 месяца наблюдения

Группы	N	E. coli		Candida alb.		Streptococcus		Staphylococcus		Другие	
		$>10^5$		$>10^5$		$>10^5$		$>10^5$		$>10^5$	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3,9
II	45	**11**	**24,4***	**10**	**22,2***	**21**	**46,7***	**17**	**37,8***	**14**	**31,1***
Всего	97	11	11,3	10	10,3	21	21,6	17	17,5	16	16,5

Примечание: * - достоверность различий по группам ($p<0,05$).

Ультразвуковое исследование

Сравнительные данные ультразвукового исследования до (через 5 дней после выскабливания полости матки под контролем ГС по поводу НБ) и после курса терапии представлены (на 7-9 день МЦ на фоне отмены КОК) в таблице 24.

Согласно полученным результатам (табл.23), исходно расширение полости матки по данным УЗИ наблюдалось у 61,54% (n=32) женщин в I группе, у 75,56% (n=34) - во II группе. После проведенной реабилитации у женщин I группы расширение полости матки в отмечено у 9,61% (n=9), а во II группе - 57,78% (n=26), ($p<0,005$). Неоднородность структуры эндометрия до реабилитации наблюдалось у 61,54% (n=32) женщин в I группе и 75,56% (n=34) – во II группе, а после проведённой терапии - 15,38% (n=8) и 66,67% (n=30) соответственно ($p<0,005$).

Касательно увеличения передне-заднего размера матки, выяснилось, что в I группе из 8 пациенток (15,38%) этот показатель сохранился у 1 (1,92%), в то время как во II группе данный показатель изменился незначительно: у каждой пятой размеры матки были увеличены. Неоднородность толщины эндометрия отмечалась до лечения у 11,54% (n=6) женщин в I группе и у 9 (20,0%) – во II группе. После реабилитационного лечения в I группе неоднородная толщина эндометрия была отмечена у 3 (5,77%) женщин, во II группе – у 8 (17,78%), ($p<0,005$).

Таблица 24

Данные ультразвукового исследования при хроническом эндометрите до и после лечения

Группа	N	Неоднородность эхо-структуры эндометрия		Расширение полости матки		Увеличение передне-заднего размера тела матки (> 42 мм)		Неравномерность толщины эндометрия	
		До лечения	После лечения*	До лечения	После лечения*	До лечения	После лечения*	До лечения	После лечения*
I	**Абс.**	32	8	32	5	8	1	6	3
	%	61,54	15,38	61,54	9,61	15,38	1,92	11,54	5,77
II	**Абс.**	34	30	34	26	12	10	9	8
	%	75,56	66,67**	75,56	57,78**	26,67	22,22**	20,0	17,78**

Примечание: * - для II группы контрольное УЗИ органов малого таза через 3-4 месяца после кюретажа матки по поводу НБ.

** - $p<0,05$ между группами.

Морфогистологическое и иммуногистохимическое исследования

Результаты реабилитационных мероприятий мониторировались результатами морфогистологического и иммуногистохимического исследований.

После курса проведенной реабилитационной терапии у пациенток I группы морфологическая картина эндометрия в пайпель-биоптатах, взятых на 7-10-й день спустя 2 месяца после опорожнения матки по поводу НБ, характеризовалась полной эпителизацией. Люминальный эпителиальный покров представлял собой волнообразный, местами прерывистый эпителиальный слой (рис. 7), рост которого продолжался из эпителия немногочисленных устьев эндометриальных желез. Сами железы были цилиндрической или овальной формы с кубическими эпителиоцитами и по количеству и небольшой плотности распределения были похожи на железистый компонент эндометрия. В строме отсутствовали воспалительные клетки.

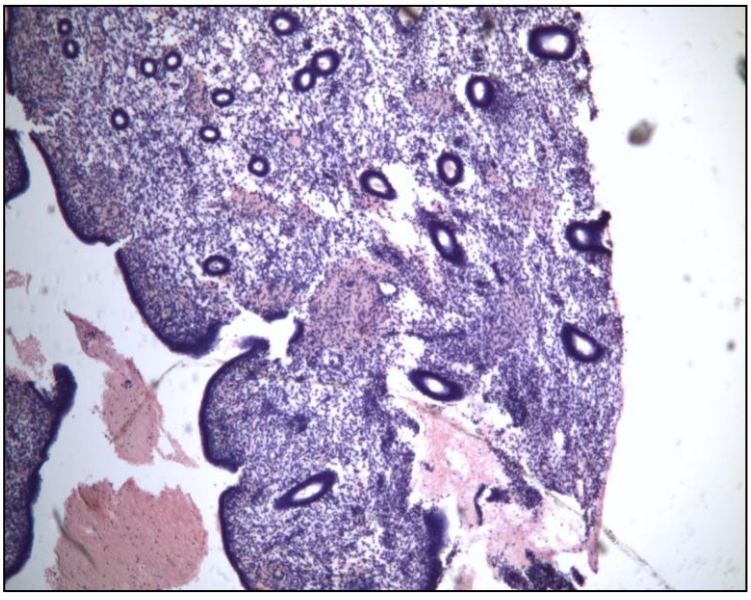


Рисунок 7. Пайпель-биоптат, взятый на 8-й день менструального цикла после реабилитации по поводу НБ. Восстановление люминального эпителия, окраска гематоксилином и эозином (х50).

При иммуногистохимическом исследовании выявлена выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену во всех ядрах эпителиоцитов желез количество митозов (Ki 67) в люминальном эпителии определялось максимально в местах непрерывной эпителизации (рис.8).

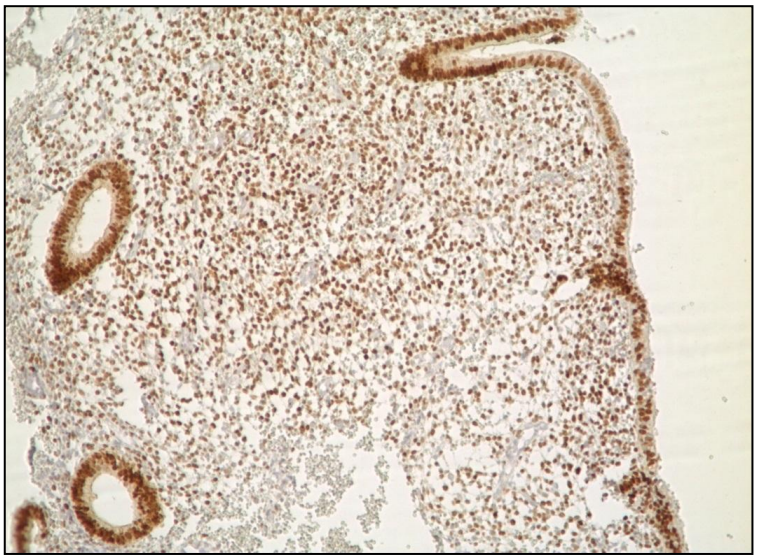


Рисунок 8. Пайпель-биоптат эндометрия: иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез, люминального эпителия и стромальных клеток (х50).

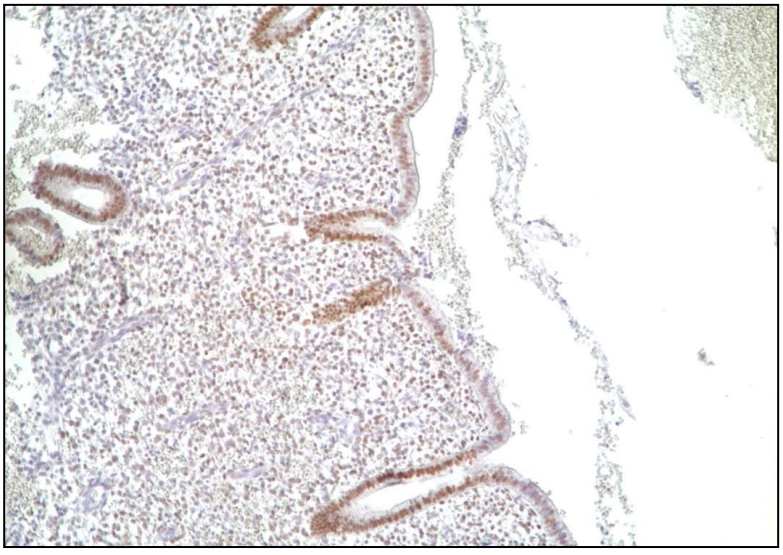


Рисунок 9. Пайпель-биоптат эндометрия: иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез, люминального эпителия и стромальных клеток (х50).

Коричневое окрашивание ядер четко определялось в эпителиоцитах желез, в маточном эпителии и чуть меньше - в стромальных клетках (рис. 9).

Морфологическая картина эндометрия пациенток без курса реабилитационного лечения (II группа) представлена на рисунке 10. На 7-10-й день менструального цикла спустя 2 месяца после выскабливания по поводу НБ в пайпель-биоптатах эндометрия наблюдались признаки воспаления, проявлявшиеся в сохранении воспалительной реакции в строме эндометрия, что отражалось неполной регенерацией люминального эпителия (изолированные эпителиальные конгломераты с разрывами между ними).

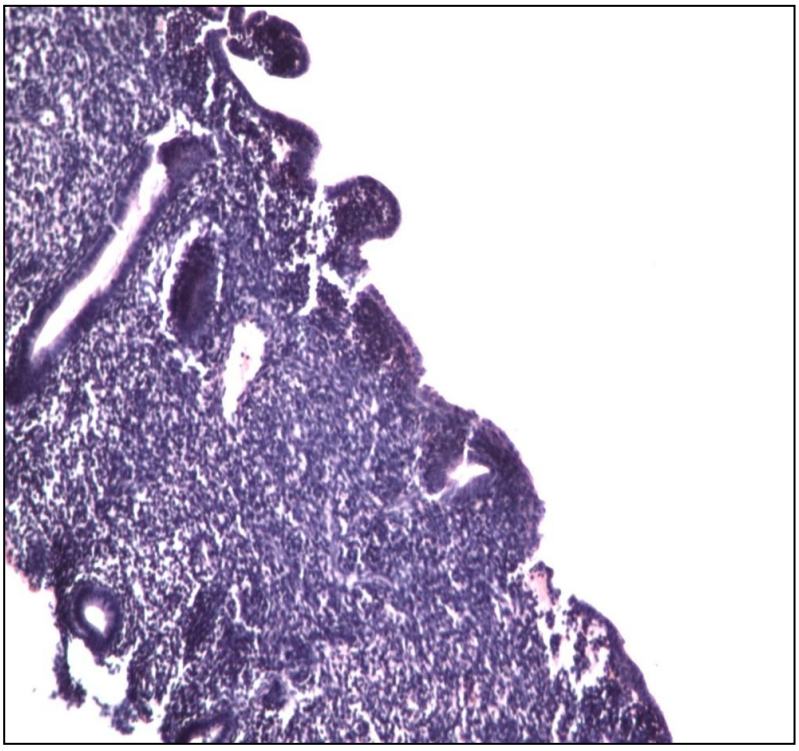


Рисунок 10. Пайпель-биоптат эндометрия на 7-й день менструального цикла у пациенток II группы. Прерывистые эпителиальные конгломераты с участками открытой раневой поверхности эндометрия. Слабое развитие желез при выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрации стромы. Окраска гематоксилином и эозином (х50).

Результаты исследования в отдаленные сроки

По выписке из стационара после хирургического опорожнения матки по поводу НБ всем женщинам были рекомендована: медико-генетическое исследование (по показаниям), контрацепция, реабилитационные мероприятия в условиях дневного стационара. Оценка эффективности проведенных мероприятий проводилась в течение 1,5-2 лет после эпизода НБ.

Методом опроса были установлены следующие данные о состоянии репродуктивной функции (табл. 25) женщин: наступление беременности в течение 2 лет после лечения в I группе отмечалось практически у двух из трех пациенток (63,5%), а во II группе – только у каждой четвертой ($p<0,05$). Наступление беременности в I группе на протяжении от 3 до 6 месяцев после реабилитации произошло в 26,9% (n=14), 6-9 месяцев — в 9,6% (n=5), 9—12 месяцев — 7,7% (n=4) пациенток; во II группе – 2,2 % (n=1), 13,3% (n=6), 4,4% (n=2), соответственно. Повтор НБ – 1,9% (n=1) в I группе и 8,9% (n=4) – во II группе.

Анализ данных, представленных в таблице 26 показал, что в течение периода наблюдения жалобы на боли внизу живота ноющего характера, сопровождающиеся кровяными выделениями из половых путей предъявляли в I группе 13,5% (n=7), а во II группе – 75,6% (n=34) пациенток ($p<0,05$). В I группе это были жалобы на боли внизу живота после первого курса реабилитации, после повторного курса не было отмечено ни одного обращения, в то время, как 60% (n=27) женщин II группы в течение 6 месяцев повторно обращались с жалобами на боли внизу живота. Во II группе на протяжении года были зафиксированы периодические жалобы на ноющие боли внизу живота, при этом у 18 из них (40%) это сопровождалось межменструальными кровяными выделениями из половых путей ($p>0,05$).

Таблица 25

Оценка репродуктивной функции в течение 2 лет

Группа	N	Наступление беременности											
		Через 3-6 мес.		Через 6-9 мес.		Через 9-12 мес.		Через 12-24 мес.		В течение 24 мес. (всего)		Повтор НБ	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	14	**26,9***	5	9,6	4	7,7	10	**19,2***	33	**63,5***	1	1,9
II	45	1	2,2	6	13,3	2	4,4	3	6,7	12	26,7	4	**8,9***

Примечание: * - достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения ($p<0,05$).

Таблица 26

Оценка частоты жалоб по поводу ХЭ после лечения

Группа	N	Жалобы									
		Через 1-3 мес.		Через 3-6 мес.		В течение года		Боли внизу живота		Межменструальные кровяные выделения	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	52	7	13,5	-	-	7	13,5	7	13,5	-	-
II	45	**34***	**74,6***	**27***	**60,0***	**34***	**75,6***	34	**75,6***	**18***	**40,0***

Примечание: * достоверность различий установлена по отношению к группе сравнения ($p<0,05$).

На рисунке 11 отображены данные о приеме пациентами КОК в течение первых 3 месяцев после НБ, согласно рекомендациям при выписке из стационара.

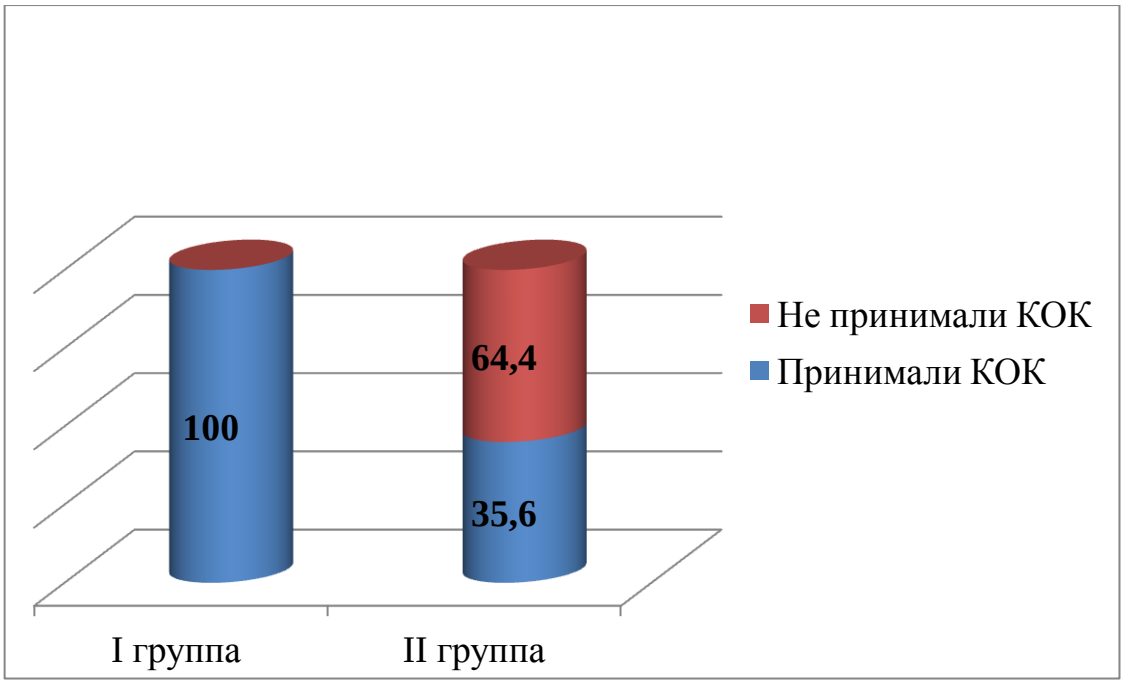


Рисунок 11. Применение КОК в течение 3 месяцев после НБ, %.

Достоверно установлено (p=0,0000), что во II группе обследованных 35,6% (n=16) пациенток не принимали КОК, наоборот, в I группе все женщины выполняли рекомендации.

Повторное лечение по поводу ХЭ

В I группе после повторного курса реабилитации обратившихся за медицинской помощью по поводу ХЭ не было выявлено. Во II группе обследуемых женщин обратились 25 пациенток (55,6%), из них однократно обратились 12 (26,7%), дважды - 9 (20%), три и более раз - 8 пациенток (17,8%) (табл. 27).

Таблица 27

Обращение за медицинской помощью по поводу ХЭ в течение 2 лет

Группа	N		Обращение за медицинской помощью			
			всего	**однократно**	**2 раза**	**3 раза**
I	52	Абс.	-	-	-	-
		%	-	-	-	-
II	45	Абс.	25	12	9	8
		%	**55,6***	**26,7***	**20,0***	**17,8***

Примечание: * достоверность различий установлена по отношению к I группе ($p<0,05$).

Резюме

Таким образом, по результатам лабораторных и морфологических исследований пациентки обеих групп оказались сопоставимы по всем параметрам, что позволило нам провести сравнительный анализ состояния репродуктивного здоровья женщин после НБ, получавших предложенную нами схему реабилитационной терапии (I группа) и не прошедших восстановительную терапию (II группа), а также оценить степень эффективности предложенных мероприятий.

В ходе проведенного исследования лабораторными методами диагностики не удалось выявить значимый этиологический фактор ХЭ ни у одной из обследованных пациенток, в то время как выставленный диагноз ХЭ у каждой из них был морфологически подтвержден. У пациенток I группы отмечалось восстановление морфогистологических характеристик эндометрия, ухудшение характеристик эндометрия не было отмечено ни у одной из пролеченных женщин, тогда как во II группе признаки ХЭ сохранились у всех пациенток.

У пациенток II группы спустя 3 месяца после выписки достоверно ухудшались показатели микробиоценоза влагалища ($p<0,05$).

Наступление беременности в течение 2 лет после лечения в I группе отмечалось достоверно чаще ($p<0,05$), чем во II-ой (63,5% и 26,7% пациенток соответственно). При этом аналогичная картина ($p<0,05$) наблюдалась при анализе эпизодов наступившей беременности в течение полугода после НБ (в I группе – У 26,9%, во II – 2,2%). Также достоверные различия между группами ($p<0,05$) на протяжении периода наблюдения выявлены в отношении повторной НБ – реже у пациенток с проведенным реабилитационным курсом (1,9% и 8,9% соответственно).

Анализ жалоб, предъявлявшихся пациентками в течение 2 лет наблюдения после НБ, показал их превалирование у больных из II группы (75,6%), тогда как в I группе аналогичные показатели встречались в 5,6 раза реже ($p<0,05$). Основными в списке жалоб были: эпизодические, тянущего характера боли внизу живота; межменструальные кровяные выделения из половых путей. В I группе после курса реабилитации обратившихся за медицинской помощью выявлено не было, в то время как во II группе их количество составило 25 пациенток (55,6%), из них однократно - 12 (26,7%), дважды - 9 (20%), три и более раз - 8 пациенток (17,8%).

Отмечено, что 60% ($n=27$) женщин II группы в течение 6 месяцев повторно обращались с жалобами на боли внизу живота, у 40% ($n=18$) из них сопровождавшихся межменструальными кровяными выделениями из половых путей.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сложившаяся кризисная демографическая ситуация обусловлена в том числе печальной статистикой: число самопроизвольных абортов ежегодно достигает 180 тыс., или почти каждая пятая беременность завершается самопроизвольным выкидышем. В современной России государство и общество заинтересовано в благополучном завершении каждой беременности, а рождение здорового ребенка и сохранение здоровья матери являются одним из приоритетных направлений современной медицины [52, 65, 68].

В структуре невынашивания беременности особое место занимает неразвивающаяся беременность, частота которой среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках в последние годы возросла до 88,6 % и не имеет тенденции к снижению [63].

Значительное увеличение за последние годы количества НБ связывают со следствием хирургического аборта, продолжающего оставаться основным методом регулирования рождаемости, за счет травмирующего действия, оказываемого на эндометрий. Утверждение о взаимосвязи НБ и ХЭ (FIGO, 2006), основанное на опыте зарубежных исследователей, для отечественных гинекологов по-прежнему имеет исключительно теоретическое значение [58,68].

Прослеживается явно недостаточная патогенетическая обоснованность причин и механизмов возникновения хронического воспалительного процесса эндометрия, как одной из причин НБ. Все вышеперечисленное обусловливает отсутствие единого стандартизованного с разработанными четкими критериями алгоритма ведения больных с ХЭ, отсутствие строго обоснованной тактики в проведении обязательной прегравидарной подготовки женщин после

НБ, способствуя эмпиричности лечебных мероприятий.

Такое положение не позволяет снизить частоту данной нозологии и указывает на необходимость поиска новых подходов к исследованию проблемы ХЭ и, как следствие его – НБ.

Представленные в проведенном нами исследовании результаты свидетельствуют о том, что патогенез ХЭ изучен недостаточно; методы лечения, с одной стороны, многочисленны, с другой – отсутствуют доказательные данные об их эффективности. Результаты огромного количества исследований, посвященных данной тематике разобщены, не систематизированы, фрагментарны, а порой противоречивы, в связи с чем не удаётся их объединить в единую теорию. В итоге - низкий индекс репродуктивного здоровья женщин после НБ, и, вытекающие из этого, демографические проблемы мирового масштаба.

Практически не решена проблема индивидуального прогнозирования НБ. Недостаточно внимания уделяется профилактике повторных НБ с учетом факторов риска [6, 10, 11, 37, 140].

Поэтому в нашем исследовании мы постарались выявить основные звенья патогенеза и факторы риска формирования НБ, с учетом которых мы могли бы улучшить исходы реабилитации после НБ на этапе прегравидарной подготовки и улучшить репродуктивное здоровье данной категории женщин. В этой связи, учитывая противоречивость лечебных направлений терапии пациенток с ХЭ, наше внимание привлекла возможность использования в комплексном лечении посредством аппарата ультразвуковой кавитации «Фотек» АК 100 в комбинации со специфической иммуномодулирующей терапией (Пирогенал по схеме в инъекциях, свечах). Противовоспалительный эффект ультразвука низкой частоты, широко и с успехом применяемый в гнойной хирургии [50], связан с сокращением в 2-3 раза фазы гидратации воспалительного процесса за счет механического некролиза,

улучшения микроциркуляции, а также доказанного бактерицидного эффекта для большинства возбудителей [17, 150]. Использование пирогенала было направлено на стимуляцию звеньев врожденного иммунитета.

Для выполнения поставленных задач нами были обследованы 97 женщин с диагностированным ХЭ после НБ, заинтересованных в реализации репродуктивной функции. Эвакуация плодного яйца путем выскабливания полости матки под контролем гистероскопии в условиях стационара гинекологического профиля проводилась всем. Все женщины были разделены на две группы: 52 из них, получившие предложенный нами курс реабилитационных мероприятий, составили I группу, а 45 пациенток, по тем или иным причинам восстановительное лечение не получавших, сформировали II группу.

Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток показал, что в целом группы оказались сопоставимы по основным анализируемым клиническим параметрам. Все пациентки были в репродуктивном возрасте, средний возраст составил 30,9±0,8 и 29,1±0,8 лет.

При изучении особенностей менструальной функции статистически значимых различий между группами обследуемых не выявили. Анализ времени сексуального дебюта показал, что средний возраст начала половой жизни в группах составил 19,9±0, и 20,1±0,4 лет соответственно. Раннее начало половой жизни (до 16 лет) отмечалось у 14 пациенток (по 7 в группе), что составило 13,5% и 15,6% соответственно.

Согласно данным литературы, считается, что раннее начало половой жизни приводит к увеличению числа беременностей у девочек – подростков, а также повышению частоты инфекций передающихся

половым путем и репродуктивных потерь (общепопуляционный показатель - 15,9 лет) [151].

В нашем исследовании курила практически каждая пятая пациентка – 23,1% и 20,0% соответственно (p>0,05). Полученные результаты являются косвенным подтверждением того факта, что табакокурение при беременности увеличивает частоту ее потерь. Причем действие никотина имеет дозозависимый эффект: чем больше женщина выкуривает сигарет в день, тем выше неблагоприятное действие на беременность [30, 64, 65, 73, 144].

При изучении структуры экстрагенитальных заболеваний было установлено, что лидирующие позиции по частоте занимали болезни почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов зрения и варикозная болезнь нижних конечностей. При этом заболевания мочевыделительной системы составили более чем треть от всех экстрагенитальных заболеваний – 19 пациенток (36,5%) в I группе и 17 пациенток (37,8%) во II группе. Частота заболеваний ЖКТ также оказалась выше общепопуляционных показателей - 23 пациентки (44,2%) в I группе и 26 (57,8%) во II группе. Заболевания органов зрения отмечались у 21 (40,3%) и 16 (35,6%) пациенток соответственно Признаки варикозной болезни вен нижних конечностей выявлены у 19 (36,5%) и 13 (28,9%) пациенток соответственно, что несколько превышало общепопуляционные показатели (10-24%).

При анализе перенесенных гинекологических заболеваний констатирована высокая частота хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе - 32,9% от общего числа обследованных (p>0,05). В среднем на одну пациентку приходилось 2-3 заболевания. У 22 (42,3%) пациенток в I группе и 10 (22,2%) пациенток во II группе соответственно (p>0,05) в анамнезе выявлены ВЗОМТ – при этом наиболее часто встречались неспецифический

вагинит – у 14(26,9%) и 15 (33,3%) пациенток, цервицит – у 15(28,8%) и 9 (20,0%) пациенток соответственно I и II группам. На следующем месте – хронические воспалительные заболевания придатков – 11(21,2%) пациенток в I группе и 7(15,6%) пациенток во II группе. Отметим, что по вышеуказанным диагнозам 14 (26,9%) пациенток в I группе и 9 (20,0%) пациенток во II группе получали активную противовоспалительную терапию с использованием антибиотиков (АБ), т.е. каждая пятая из общего числа обследованных (23,7%). Выявлена довольно высокая частота бактериального вагиноза в анамнезе – 17(32,7%) пациенток в I группе и 13(28,9%) пациенток во II ($p>0,05$).

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, в которых одной из ведущих причин РП выделяют хронические воспалительные заболевания женских половых органов, составляющие больше половины в структуре всей гинекологической заболеваемости [74, 159]. Известно, что частота хронических гинекологических заболеваний в общей популяции варьирует от 0,25 до 66%, в среднем 14% .

Анализируя репродуктивную функцию женщин, мы установили, что достоверных различий между группами не было. При этом соотношение родов и артифициальных абортов в анамнезе составило в среднем 1:2,3 ($p>0,05$). Практически у каждой третьей женщины первая беременность была неразвивающейся – у 16 (30,1%) пациенток и 19 (42,2%) соответственно. Рецидив НБ выявлен (вторая) у каждой десятой женщины - 6 (11,5%) в I группе и 4 (8,9%) во II группе. При этом в промежутках между наступлением беременностей никакого лечения не проводилось. Артифициальный аборт в анамнез выявлен у половины обследованных: у 36 женщин (69,2%) в I группе и 22 (48,8%) – во II группе, из которых в половине случаев искусственное прерывание проведено хирургическим способом, без последующих

реабилитационных мероприятий (p>0,05); повторное выскабливание полости матки по поводу осложнений артифициального аборта в анамнезе перенесли 6 пациенток (11,5%) в I группе и 4 пациентки (8,9%) во II – это те женщины, которые поступили в стационар по поводу повторной (второй) НБ.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии существенных факторов риска формирования НБ: у пациенток, анамнез которых отягощён не только самопроизвольными выкидышами, но и искусственными абортами. Обнаружен высокий процент как гинекологических, так и экстрагенитальных заболеваний, что соответствует данным современной литературы о снижении в популяции количества относительно здоровых женщин [65, 68].

Наша точка зрения не противоречит мнению исследователей, считающих, что широкое распространение в последние годы гинекологических и соматических заболеваний среди женщин фертильного возраста приводит к увеличению частоты осложнений беременности и нарушению репродуктивного здоровья [65,68]. Нам представляется, что выявленный низкий индекс соматического здоровья женщин с отягощенным гинекологическим анамнезом может явиться одной из причин НБ, на что указывают данные литературы, посвященные освещению данной проблемы [10, 11].

При анализе методов контрацепции, использовавшихся в анамнезе обследованных, нами было выявлено, что женщины в обеих группах практически в равной степени отдавали предпочтения использованию барьерного метода контрацепции и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – по 36,5 % в I группе и 42,2% и 35,6% соответственно во II группе. Внутриматочный метод контрацепции использовали 19,2% в I группе и 11,1% - во II группе, что в общей популяции составило 15,5% (p>0,05), то есть у каждой шестой женщины

в анамнезе уже проводилось внутриматочное вмешательство. Выяснилось, что большинство обследованных пациенток с НБ не использовало ни один из доступных методов контрацепции, а следовательно при наступлении нежелательной беременности прерывали её большей частью хирургическим способом. Мы разделяем мнение отечественных и зарубежных ученых, считающих, что каждая искусственно прерванная беременность увеличивает риск возникновения воспалительных гинекологических заболеваний, что отрицательно влияет на репродуктивную функцию женщин [53].

Аналогично многочисленной группе исследователей полагаем, что женщин, в анамнезе которых первая беременность прервалась самопроизвольно или после искусственного аборта, следует относить к группе наиболее высокого риска по повторным НБ, что должно определить дифференцированный подход на этапе предгравидарной подготовки [53, 63, 65, 68, 89].

Проверенными источниками доказано, что одним из патогенетических механизмов развития НБ является структурно-функциональная неполноценность эндометрия в зоне имплантации в связи с предшествующими выскабливаниями слизистой оболочки полости матки [47, 56, 59, 70]. Учитывая весьма распространенное мнение о том, что особое внимание заслуживают женщины с НБ в анамнезе, поскольку после удаления НБ процесс восстановления эндометрия более длительный, чем после артифициального аборта [63], мы в своем исследовании особое внимание уделяли пациенткам с НБ в анамнезе.

Любое вмешательство в полость матки, и, особенно, традиционное выскабливание полости матки способствует дополнительной травматизации эндометрия, что может осложнить наступление и течение последующей беременности. Неудивительно, что в последнее время

уверено отвоевывает место в структуре индуцированных абортов медикаментозный аборт [53, 58, 65, 68]. Опыт зарубежных стран тому пример: во Франции медикаментозное прерывание беременности используют в 70% от общего числа абортов. Для сравнения, по данным статистики МЗСР РФ в 2010 году прерывание беременности I триместра данным методом выполнен только в 4,9% от общего числа абортов, при том, что всего было проведено около 1,1 миллиона артифициальных абортов.

Доказано, что использование медикаментозного прерывания беременности позволяет снизить частоту и тяжесть осложнений в 10-14 раз. В последние годы в мире разработаны и широко используются новые эффективные схемы прерывания беременности [68]. По нашему мнению, полная замена в перспективе хирургического аборта на более щадящий метод эвакуации плодного яйца из полости матки при НБ является приоритетной и перспективной в отношении предупреждения возникновения НБ.

Известно, что на современном этапе лечение любой нозологии, в том числе и ХЭ должно быть этиотропным, патогенетически обоснованным, комплексным и контролируемым. В связи с этим, всем пациенткам нами были проведены соответствующие клинико-лабораторные исследованияв рамках поставленной цели.

Анализ бактериоскопических исследований до реабилитации показал наличие неспецифического вагинита у каждой седьмой женщины: без статистически значимых различий ($p>0,05$) между группами – 13,6% (n=7) и 13,3% (n=6) в I и II группах соответственно; бактериальный вагиноз диагностировали у 15,4% (n=8) женщин в I группе и 17,8% (n=8) - во II.

Результаты бактериологического исследования до реабилитации не позволили выявить инфекционный агент как этиологический фактор ХЭ

после НБ ни у одной из обследованных пациенток в обеих группах, учитывая, что у каждой из них выставлен морфологически подтверждённый диагноз ХЭ, соответственно, не было показаний к назначению антибиотикотерапии на этапе восстановительного лечения женщинам I группы.

В то же время, результаты контрольных исследований показали, что у женщин получавших стандартное антибактериальное лечение по поводу НБ (II группа) состояние микробиоты влагалища оказалось гораздо хуже, чем у женщин I группы после специфической иммуномодулирующей терапии в сочетании с орошением полости матки кавитированным низкочастотными ультразвуком раствором, без назначения антибиотиков: у 90% пациенток I группы мазок был I-II степени чистоты; бактериологическое исследование содержимого цервикального канала не выявил роста возбудителей в клинически значимых количествах, в то время как во II группе количество женщин с нормобиоценозом уменьшилось в 3 раза ($p<0,05$), количество вагинитов возросло в 3,5 раза ($p<0,05$), а бактериальный вагиноз – в 2 раза ($p<0,05$), при этом отмечался выраженный анаэробный дисбиоз и культуральный рост грибов рода Candida.

Полученные нами результаты полностью подтверждают исследования коррегирующего эффекта кавитационного орошения полости матки без резкого структурного изменения микробиоты [12, 17]. Результаты работ отечественных исследователей доказывают [17] высокую эффективность ультразвуковой кавитации при терапии женщин с кандидозно-микопламенной инфекцией генитального тракта.

В то же время, результаты микроскопического и бактериологическое исследований как до реабилитации, так и после, показали, что полость матки практически стерильна. Достоверность различий по группам была незначительна ($p> 0,05$).

При ПЦР-диагностике содержимого полости матки из общего числа обследованных женщин у 12,4% выявлено наличие 2 условно-патогенных микроорганизмов в клинически малозначимых количествах: U. parvum у 6 пациенток (11,5 %) I группы и 3 пациенток (6,7%) из II группы, и Candida alb. - у 2 (3,9%) пациенток и 1 (2,2%) пациентки соответственно ($p>0,05$). Согласно мнению ведущих ученых, данные микроорганизмы являются комменсалами [56]. Клиническая значимость результатов ПЦР оценивалась при сопоставлении из с результатми микробиологического и бактериологического исследований в сочетании с жалобами пациенток.

Весьма интересными оказались результаты УЗИ, предпринимавшегося до начала лечения и после (контрольное) него у пациенток обеих групп.

УЗИ признаки ХЭ значительно уменьшились у пациенток I группы, по сравнению с УЗИ картиной у пациенток II группы ($p<0,05$). Полученные нами результаты служат подтверждением данных различных исследователей, отмечавших нормализацию эхо-признаков структуры эндометрия после проведения местного лечения ХЭ вне стандартной превентивной схемы терапии [78].

Известно, что сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ХЭ остается морфологическое исследование. В нашем исследовании у 100% обследованных в обеих группах диагноз ХЭ был морфологически верифицирован.

В настоящем исследовании данные эффективности проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий мониторировались результатами морфологического и иммуногистохимического исследований, позволившими объективно оценить предложенный алгоритмна в течение двухлетнего периода наблюдения.

После 2 курсов проведенной реабилитационной терапии у пациенток I группы морфологическая картина эндометрия в пайпель-биоптатах, взятых на 7-10-й день 4-го менструального цикла после НБ на фоне отмены КОК, характеризовалась полной эпителизацией.

В строме отсутствовали воспалительные клетки. При иммуногистохимическом исследовании выявлена выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену во всех ядрах эпителиоцитов желез.

Совершенно иной была морфологическая картина эндометрия пациенток без курса реабилитационного лечения (II группа) ($p<0,05$): на 7-10-й день 4-го цикла после выскабливания по поводу НБ в пайпель-биоптатах эндометрия наблюдались признаки воспаления, проявившиеся в сохранении воспалительной реакции в строме эндометрия, что отражалось в неполной регенерации люминального эпителия (изолированные эпителиальные конгломераты с разрывами между ними). Полученные результаты совпадают с данными, представленными различными исследователями [25, 42, 44, 54, 77, 153].

После выписки из стационара всем женщинам была рекомендована гормональная контрацепция (КОК) не менее 6 месяцев, реабилитационные мероприятия в условиях дневного, круглосуточного стационаров и в амбулаторных условиях. Однако, результаты наблюдения в течение 2 лет после НБ показали, что рекомендации добросовестно были соблюдены только пациентками I группы. Так, достоверно установлено ($p=0,0000$), что во II группе обследованных 35,6% ($n=16$) пациенток не принимали КОК, наоборот, в I группе все женщины выполняли рекомендации.

Анализ результатов показал, что наступление беременности в течение 2 лет после реабилитационного лечения в I группе отмечалось в 63,5% случаев ($n=33$), во II группе – в 26,7% ($n=12$). Наступление беременности в I группе на протяжении от 3 до 6 месяцев после

реабилитации произошло в 26,9% (n=14), 6-9 месяцев - в 9,6% (n=5), 9-12 месяцев - 9,6% (n=4) пациенток, через год – 19,2% (n=10). Повтор НБ составил 8,9% во II группе, что в 4,7 раз превышает, чем в I группе (1,9%).

В течение года после НБ предъявляли жалобы по поводу ХЭ в I группе 13,5% (n=7), во II группе – 75,6% (n=34) пациенток: в I группе были жалобы на боли внизу живота после первого курса реабилитации, после повторного курса не было отмечено ни одного обращения, в то время, как 60%(n=27) женщин II группы в течение 6 месяцев повторно обращались с жалобами на боли внизу живота. Во II группе на протяжении года были зафиксированы периодические жалобы на ноющие боли внизу живота, у 40% (n=18) из них сопровождались межменструальными кровяными выделениями из половых путей; у женщин I группы, выполнявших все рекомендации после НБ не было зафиксировано нарушений МЦ , в том числе и после отмены КОК;

После повторного курса реабилитации в I группе обратившихся за медицинской помощью по поводу ХЭ не было выявлено. Во II группе обследуемых женщин обратились 25 пациенток (55,6%), из них однократно - 12 (26,7%), дважды - 9 (20%), три и более раз - 8 пациенток (17,8%).

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают, что проведение реабилитационных мероприятий после НБ, коррекция патологических состояний у пациенток с учетом факторов риска формирования НБ необходимы и эффективны для обеспечения благоприятного исхода последующей беременности. Эффективность ранних реабилитационных мероприятий с местным применением НчУЗ без АБ терапии при отсутствии показаний к её применению позволяет достичь восстановления фертильности, сопоставимые с таковыми при назначении стандартной схемы терапии с

обязательным применением АБ, что позволяет эмпирическое назначение АБ считать необоснованным без показаний. Преимущества предложенного нами алгоритма в простоте, дешевизне и высокой эффективности.

Отдавая приоритет стандартной эмпирической антибактериальной терапии, ряд исследователей оправдывают ее назначение даже при стерильных посевах эндометрия и отдельных клинических проявлениях заболевания. Вместе с тем, те же авторы утверждают, что бессистемная терапия предопределяет стертое, бессимптомное и затяжное течение ХЭ [83, 95].

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска, ассоциированными с НБ следует считать: низкий индекс соматического здоровья; высокую частоту хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (32,9%) и артифициальных абортов (59,8%) в анамнезе; тотальное отсутствие реабилитационной терапии по поводу искусственного прерывания беременности в анамнезе, в том числе и по поводу НБ (10,3% женщин из числа обследованных поступили по поводу рецидива НБ).
2. В патогенезе снижения имплантационного потенциала эндометрия, что препятствует успешному развитию беременности в будущем, ключевую роль играет хроническое продуктивное воспаление, проявляющееся сохранением воспалительной реакции, выраженным отеком и массивной инфильтрацией стромы эндометрия, неполной регенерацией люминального эпителия.
3. Реабилитационные мероприятия у женщин, перенесших НБ, с курсом неспецифической иммунотерапии, физиотерапией (низкоинтенсивная лазеротерапия, фонофорезе с лидазой, низкочастотная магнитотерапия), местным воздействием на эндометрий кавитированным ультразвуком низкочастотного диапазона физиологическим раствором согласно данным морфологических исследований способствуют у 96% пациенток полному восстановлению структурных изменений эндометрия (эпителизации эндометрия, восстановлению люминального эпителия, отсутствию отека стромы).
4. Эффективность предложенного алгоритма выражается в улучшении показателей наступления в течение 2-х лет самопроизвольной беременности в 2,75 раза, уменьшении клинических жалоб – в 5,6 раза по сравнению с пациентками,

отказавшихся от реабилитационного курса. Уже спустя 3 месяца после проведенной реабилитационной терапии у пациенток I группы выявлено полное восстановление нормальных морфогистологических характеристик эндометрия на фоне сохранения признаков ХЭ у женщин II группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хирургический метод эвакуации плодного яйца из полости матки при НБ представляет собой фактор риска развития структурных нарушений эндометрия, в связи с чем выбор альтернативного (медикаментозного) и щадящего способа опорожнения матки при НБ должен быть приоритетным.
2. Прегравидарная подготовка пациенток после НБ должна включать в себя морфологическое исследование эндометрия на 7-9 день менструального цикла с целью подтверждения/исключения хронического воспалительного процесса, определяющего в полной мере объем необходимых реабилитационных мероприятий.
3. Комплекс реабилитационных мер после НБ должен начинаться с момента эвакуации плодного яйца из полости матки и включать в себя курс неспецифической иммуннотерапии («Пирогенал») с целью стимуляции врожденного иммунитета, местного воздействия низкочастотного ультразвука, оказывающего выраженный восстановительный эффект без побочных эффектов, физиолечения.
4. Главным критерием эффективности реабилитации после НБ служит оценка функционального состояния эндометрия на 7—9-й день менструального цикла через 3 месяца после полного завершения реабилитационных мероприятий.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абжалилова А. Р. и др. Анализ причин неразвивающейся беременности // Материалы международной научой конференци “Новые задачи современной медицины” - Пермь. - 2012. — С. 52-57.

2. Агаркова И.М. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование // Медицинский альманах. – 2010. - № 4. – С. 82–87.

3. Айламазян Э.К. и соавт. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2013 – С. 366-367.

4. Айрапетов Д., Ордиянц И. Анализ свертывающей системы крови у женщин с привычным невынашиванием беременности и гомологией антигенов HLA // Врач. - 2013.-№8. - С.68-71.

5. Айрапетов Д.Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша // Акушерство и гинекология. – 2011. - №8. – С. 102 – 105.

6. Алексеева М. С. Современные подходы к ведению женщин с синдромом привычной потери беременности в условиях женской консультации: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.

7. Антонян М.И., Щербина Н.А., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Щербина И.Н. Оптимизация ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - 2012. - С.10-11.

8. Архангельский В.Н. Рождаемость в современной России и ее возрастная модель: динамика и детерминация // В сб.: Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 19-20 апреля 2011. – Москва. - 2011.

9. Архангельский В.Н., Иванова А.Е., Рыбаковский Л. Л. Методические рекомендации по разработке региональных программ

демографического развития департамента демографической политики и социальной защиты населения министерства труда и социальной защиты РФ – Москва – 2012. – С. 50.

10. Балханов Ю. С., Кулинич С. И. Особенности предгравидарной подготовки после потери беременности на фоне хронического эндометрита // Материалы III регион. форума «Мать и Дитя». – Саратов, 2009. – С. 23 – 28.

11. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009. - С. 23.

12. Башмакова Н.В., Погорелко Д.В., Тарасова М.Н., Брусницина В.Ю. Влияние метода кавитационного орошения полости матки на состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью // Уральский медицинский журнал. – 2012. – Т.103. - №11. – С. 79-82.

13. Бурлев В.А., Кузьмичев Л.Н., Онищенко А.С., Ильясова Н.А., Щетинина Н.С. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности // Проблемы репродукции - 2010. - №2. – С. 41-52.

14. Бурлев В.А., Шишканова О.Л., Ильясова Н.А., Серов В.Н. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2010. – Т.9. - №3. – С. 10–15.

15. Величковский Б.Т. Жизнеспособность нации. Роль социального стресса и генетических процессов в популяции в развитии демографического кризиса и изменении состояния здоровья населения

России. М. 2009. 176 с.

16. Галецкая Р.А. Демографическое развитие России в первой четверти XXI века и задачи усиления социальной поддержки населения // Проблемы прогнозирования. – 2011. – № 6. – С. 120-130.

17. Гизингер О., Летяева О. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микопламенной инфекцией генитального тракта // Врач – 2014. - №1. – С. 83-87.

18. Гинзбург Б.Г. Медико-демографические аспекты в Калужской области и их влияние на репродуктивные потери // Проблемы репродукции. - 2012. -№ 1. - С. 21-27.

19. Глебов Н.В. Значение антифосфолипидного синдрома в профилактике невынашивания беременности // Бюллетень медицинских интернет-конференций (Акушерство и гинекология) - 2011. Т.17 - №1. – С. – 9-10.

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

21. Давидян О. В. Репродуктивное здоровье женского населения как медико-социальная проблема // Молодой ученый. — 2011. — №2. Т.2. — С. 152-153.

22. Дикке Г.Б. Гормональная контрацепция в программах восстановительного лечения после неразвивающейся беременности // Фарматека – 2011. - №11. – С.61-64.

23. Дикке Г.Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении // Акушерство, гинекология и репродукция – 2012. - № 1. - С.34-38.

24. Дондуп О. М. Белки острой фазы как патогенетические маркёры воспалительного процесса при невынашивании беременности

инфекционного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – С.24.

25. Есина Е.В., Логина Н.Ю., Аляутдина О.С., Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы // Здоровье Казахстана - 2014. - №3 – С. 6-7.

26. Жданова В.Ю., Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Измайлова Ф.А., Мартьянова Е.Н. XX1 век: анализ антенатальной смертности /Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М. 2009. С. 491-492.

27. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Ходжаева З.С., Мусиенко Е.В., Сухих Г.Т. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности // Акшерство и гинекология - 2012. - № 3.-С.14-19.

28. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии. // Автореф. дис. … док. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – С. 29.

29. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.» [Электронный ресурс]: http://mon.gov.ru/2ok/ukaz/vosp/4202/

30. Котикова И. В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 С.

31. Красильников Р. Г., Абдуллаев Р. Я. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия // Международный медицинский журнал – 2013. - № 1 – С. 113-117.

32. Кузнецова А.В., Пауков С.В., Волощук И.Н. и др. Морфологические особенности хронического эндометрита // Архив патологии. 2001. № 5. С. 8–13

33. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / под ред. Кулакова В.И., Манухина Г.М., Савельевой Г.М. / М.: ГОЭТАР-Медиа. – 2011. – С. 1088.

34. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // Трудный пациент – 2012. - №5. – С. 38-43

35. Левиашвили М.М., Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия // Проблемы репродукции – 2012. - № 3. – С. 17 – 21.

36. Левкович М.А. Иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности // Аллергол. и Иммунол. – 2009. – Т.10. - №2. – С. 247.

37. Лифенко Р. А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2010. – 22 с.

38. Логинова, Н.Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита : Автореф. дис. ... канд. мед. наук - М., 1975. - 20 С.

39. Лузин А.А. Оптимизация врачебной тактики у женщин с аномальными маточными кровотечениями, ас- социированными с хроническим эндометритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2009. 23 с.

40. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особености прегравидарной подготовки у женщин с инфекционым генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. - 2011. - №1. – С. 5-7

41. Макаров О. В., Осипова Н. А., Полетаев А. Б. Клиническое значение аутоантител в диагностике гестоза // Медицина, XXI век. - 2009. - Т.14 - № 1. - С. 28–32.

42. Макарова Э.А. Фотосенсибилизированная фотомодификация крови в лечении хронической герпес-вирусной инфекции у пациенток с привычным невынашиваем беременности в анамнезе (Клинико-экспериментальное исследование) // Дис….кан.мед.наук. – Москва, 2014. – С. 134

43. Мальцева Л.И., Осадчая Д.И. Роль регуляторных аутоантител в диагностике хронического эндометрита // Материалы Международной научно-практической конференции – Казань. - 2010. – С. 43-47.

44. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. - №3. - С.23-27

45. Манухин И.Б., Колесов А.А., Семенцова Н.А., Чабонян А.Г. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 5. – С. 76-80.

46. Маркова С.С., Тетелютина Ф.К., Копьева О.В. Новые возможности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - 2012. – С. 306

47. Медведева О.В, Петрова Е.И. Динамика и тенденции репродуктивных потерь в Рязанской области // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова - No2, 2013. - №2. – С. 79-81.

48. Милованов А.П, Герасимова О.П. Клинико-морфологический контроль эффективности прегравидарного лечения женщин после

неразвивающихся беременностей // Акушерство и гинекология - 2013. - №5. – С. 87-90.

49. Милованов А.П., Кириченко А.К. Цитотрофобластическая инвазия — ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности. — Красноярск, 2009.

50. Митрофанов В.Н.,. Живцов О.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации при лечении пациентов с хроническим полостным остеомиелитом // Медицинский альманах – 2013. - Т.27. - № 3. - С. 115-116.

51. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Санкт- Петербург. - 2009. – С. 40.

52. Можейко Л.Ф., Терешко Е.В., Дворник Е.В. Роль прегравидарной подготовки в улучшении исходов беременности и родов у женщин с разными уровнями и типами циркулирующих антифосфолипидных антител // «Репродуктивное здоровье в Беларуси» - 2009.- №4.- С.115-130.

53. Морозов К. В. Медицинские аспекты современных технологий безопасного аборта: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Иваново, 2009. – С. 20.

54. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом // Русский Медицинский журнал – 2013. - №14.

55. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического эндометрита. Взгляд клинициста // Трудный пациент – 2013. - Т.11. - № 8-9. – С. 20-24 .

56. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования - 2011г. – № 11. - С. 563-565.

57. Петров Ю.А.. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Дис. …д-ра мед.наук. – Ростов-на Дону, 2013. – С. 324.

58. Плотко Е.Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук / Е. Э. Плотко. - М., 2013. - 46 с.

59. Плотко Е.Э., Абакумова Е.И. Неразвивающаяся беременность. Вопросы диагностики и профилактики осложнений // Уральский медицинский журнал, 2011. – N 12 (90). – С. 100 – 104

60. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. – 2013. - № 1 – С.44-53

61. Полякова А. А., Милованов А. П. Клинические и морфологические аспекты неразвивающейся беременности при наличии сходных HLA-аллелей в супружеской паре // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация . 2011. №13. – С. 160-164.

62. Полякова А.А. Оценка патоморфологических изменений эндометрия при неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии с гистосовместимостью супругов по системе HLA // Фундоментальные исследования – 2011. - №9. – С. 115-117.

63. Радзинский В. Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность - Москва : ГОЭТАР-МЕД, 2009.- С.200.

64. Радзинский В. Е., Семятов С. М., Тотчиев Г. Ф., Шишкин Е. А. Табакокурение и беременность // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия «Медицина». Акушерство и гинекология. – 2009. – № 7. – С. 334–340.

65. Радзинский В.Е. и соавт. Женская консультация: Руководство / Под Ред. В. Е. Радзинского. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 472 С.: Ил. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

66. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы. Пост-релиз и материалы научной программы IV Конгресса с международным участием (Москва, 2013г.). — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. — 24 с.

67. Радзинский В.Е. Роды в срок! // Медицинский вестник «Здоровье Украины» – 2013. - № 36. – С. 16

68. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности (2-е издание, исправленное и дополненное) / – М.: Status Praesens, 2009. – С. 480.

69. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Сидерополу Н.Х. Контрацепция после медикаментозного аборта. Трудный Пациент. 2007; 5(1): 19-20.

70. Радзинский, В. Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Казанский медицинский журнал . — 2012 . — Том 93, N 1 . — С. 72-76

71. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: современное состояние и задачи на будущее // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т.51. - №1. – С. 11–14

72. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(1). – С.56–71.

73. Семятов С. М., Радзинский В. Е. Психоактивные вещества и репродуктивное здоровье женщины // Руководство по наркологии / Под

ред. академика РАМН Н. Н. Иванца. – М., ООО «МИА», 2008. – С. 470–482.

74. Серов В. Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов // Гинекология. – 2010. – № 2. – С. 26 - 28.

75. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей. - М.: ООО «Медицинское Информационное Агентство», 2010. - 536 С.

76. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л., Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита // « Репродуктивная эндокринология. – 2012. – Т. 3. - №1. - С. 60-63

77. Соловьёва А.В. Доклад «Тромбофилии как мнимые и реальные причины ранних потерь беременности» // Пост-релиз и материалы научной программы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал россии: версии и контраверсии» - Сочи. – 2013. – №2. (Эндокринная гинекология).

78. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. // Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Томск, 2009. – С. 29.

79. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Социальные аспекты здоровья населения. − 2011. − №6 (22).

80. Стародубов В.И., Цыбульская И.С., Суханова Л.П. Охрана здоровья матери и ребенка как приоритетная проблема современной России //Современные медицинские технологии. 2009. №2. С. 11-16.

81. Стрижова Т.В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика): Дис. ... канд.мед. наук. – М., 2012. - С. 1-119.

82. Суханова Л. П. Социальные аспекты здоровья населения репродуктивный процесс в демографическом развитии России. // Электронный научный журнал. — 2009. — № 12. – Режим доступа к журналу: http://vestnik.mednet.ru/content/1.view/159/30/lang,ru/

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

84. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А. и др. //Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - Т. 25, № 4(2). - С. 110-112

85. Тебелев Б.Г., Рогожина И.Е. Основные причины и способы профилактики ранних репродуктивных потерь // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2011. - Т. 7. - №3. - С. 593–598.

86. Тирская Ю.Р., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Полторака Е.А., Любавина А.Е., Пилипенко М.А. Синдром потери плода // Лечащий врач – 2009. - №11. – С. 15-19.

87. Торчинов А.М., Ухманова М.М., Доронин Г.Л., Джонбобоева Г.Н., Рон М.Г. Проблема потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогноза на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) // Лечащий врач. – 2013. - № 3.

88. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д., Хлынова С. А. Хронический эндометрит – проблема и решения // Гинекология (Коллоквиум) - 2012. - № 3. – С. 34–38.

89. Хоц Е. С. Исследование и анализ патологии эндометрия у женщин с нарушением менструального цикла после медицинских абортов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 24 С

90. Чернышов А.В. Талько В.В., Андрейченко С.В. Современные вопросы патогенеза и диагностики антифосфолипидного синдрома (обзор литературы) // Украинский медицинский журнал. – I/II 2013. - № 1 (93) –

С. 122-125.

91. Чернышов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В. Патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома. // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2011. - № 4. – С. 26–31.

92. Шатунова Е. П., Калиматова Д. М. Комплексный подход к реабилитации пациенток после прерывания беременности // Российский вестник акушера-гинеколога - 2013. - №6. – С.95-98

93. Шестакова И.Г. Реабилитация беременности после потери беременности // Гинекология - 2009. – Т.11. - №4. – С. 55-58.

94. Шипицына Е.В., Мартикайнен З.М., Воробьева Н.Е. и др. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища// Журнал акушерства и женских болезней - 2009. - №3. – С. 38-44.

95. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему // CONSILIUM medicum. - 2011. - Т. 13, № 6. - С. 36-39.

96. Щепотьева С.В. Территориальная дифференциация репродуктивных установок и рождаемости населения России: Дис. …кан.экон.наук. – Москва, 2011. – С. 157.

97. Юдаев В. Н., Серова О. Ф., Трифонова И. А. и др. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь. // Вестник последипломного медицинского образования – 2010. – № 1. – С.36 – 38.

98. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопоротиназы и ингибиторы: классификация и механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней – 2012. - № 1. – С. 113-125.

99. Ящук А.Г., Юлбарисова Р.Р., Попова Е.М. Оценка эффективности медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности в ранние сроки // Мать и дитя – Кузбасс. – 2013. - №2(53) –

C. 24-27.

100. Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications // Thromb. Res. – 2009. – T.124. – N.5. – P. 521–525.

101. Adgeboeva P.A., Pey Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Hum. Pathol. 2010. Vol. 41. P. 33–37.

102. Bashiri A., Gete S., Mazor M., Gete M. Recurrent pregnancy loss--evaluation and treatment // Harefuah. – 2011. - N.150(11) – P. 852-856, 875.

103. Baston-Büst D.M., Götte M., Janni W., Krüssel J.S., Hess A.P. Syndecan-1 knock-down in decidualized human endometrial stromal cells leads to significant changes in cytokine and angiogenic factor expression patterns // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2010. – V.2. - N.8. – P.133.

104. Bettocchi S, Achilarre MT, Ceci O, Luigi S. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. // Semin Reprod Med. – 2011. - V.29(2). - P.75-82.

105. Beucher G., Dolley P., Carles G., Salaun F., Asselin I., Dreyfus M. Misoprostol: Off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy). // J. Gynaecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2014. - N.43(2). – P.123-145

106. Boudhraa K., Jellouli M.A., Kassaoui O. et al. Role of the hysteroscopy and laparoscopy in management of the female infertility: about 200 cases // Tunis Med. – 2009. – Vol. 87, №1. – P. 55–60.

107. Brandes M., Verzijden J. C., Nelen W. L. et al. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss? // Reprod. Biomed. Online. – 2011. – Vol.22. – № 2. – P. 192 – 199.

108. Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E. et al. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Material Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy// Placenta. — 2009. — Vol. 30. — P. 473—482.

109. Cao W., Xu W. et al. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells and

cytokines interact with estradiol in cases of missed abortion. // Exp. Ther. Med. – 2014. – N. 7(2). – P. 417-422 .

110. Cian C.F., Kang M.H. Common stress and serum cortisol and IL-12 levels in missed abortion**.** // J. Obstet. Gynaecol. - 2014.- Vol.34. - N.1. - P.33-35.

111. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Tinelli R., Saliani N., Resta L., Bellavia M., De Vito D. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis // Gynecol. Obstet. Invest. – 2009. – Vol.68. – N.2.– P.108-115.

112. Clark P., Walker I.D., Langhorne P., et al. SPIN: the Scottish pregnancy intervention study: a multicentre randomized trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage // Blood – 2010. – N.115. – P.4162–4167

113. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss. // Gynecol. Endocrinol. - 2014. – Vol.30. - N.2. – P.153-156.

114. Cros J., Cagnard N. et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors_// Immunity – 2010. – Vol.33. – N.3. – P.375-386.

115. Daponte A., Deligeoroglou E., Garas A., Pournaras S. Hadjichristodoulou C., Messinis I.E. Activin A and follistatin as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. // Dis. Markers. – 2013. – Vol.35. - N.5. – P. 497-503.

116. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R., Ragusa M., Farina M., Palumbo M.A., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol.69. – N.5. – P.509-517

117. Erkan D., Pierangeli S.S. (eds.) Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies // Springer Science+Business Media - NY. – 2012.

118. Fang Y., Yu S. et al. Association of Dll4/notch and HIF-1a -VEGF signaling in the angiogenesis of missed abortion // PLos One. – 2013. – Vol.9.- N.8(8) [eCollection 2013]

119. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil Steril. - 2009. – Vol.91. - N.4. - P. 1293.

120. Ford H.B., Schust D.J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. // Rev. Obstet. Gynecol. - 2009. – N.2(2). - P. 76–83.

121. Gema T. Endometritis // MD "Medicine Specialties". — 2010. — № 20.

122. Giordano G. Value of immunohistochemistry in uterinepathology: common and rare diagnostic dilemmas // Pathol. Res. Pract. – 2009. – Vol. 205, №10. – P. 663–76.

123. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. Cutting edge assessment of the impact of autoimmunity on female reproductive success. // J. Autoimmun. – 2012. – N. 38(2-3). P. 74-80.

124. Glukhova E.V., Chercasov S.V., Sgibnev A.V., Bukharin O.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis // Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009. No 4. P. 93–96.

125. Heatley M.K., Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Tinelli R., Saliani N., Resta L., Bellavia M., De Vito D. // Gyneco.lObstet.Invest. - 2009. V.68. – N 2. – P. 108-115.

126. Johansson M., Adolfsson A., Berg M. et al. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4–5,5 years after unsuccessful or

successful IVF treatment // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2010. – Vol. 89. - P. 683–691.

127. Johansson M., Hailstorm A.L., Berg M. Severe male infertility after failed ICSI treatment: a phenomenological study of men's experiences // Reproductive health. 2011. - Vol.8. - P. 4–5.

128. Johnston-Macananny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 93, №2. – P. 437–441.

129. Kannar V., Ligaiah H.K., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding // J. Lab. Physicians. – 2012. Vol.4. - N2. – P.69-73.

130. Karakaya Y.A., Ozer E. The role of Hofbauer cells on the pathogenesis of early pregnancy loss. // Placenta. – 2013. - N.34(12). – P.1211-1215.

131. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemistrical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. - Vol. 66. - P. 405–410.

132. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, №3. – P. 1156–1158.

133. Kitaya K., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis //Mod. Pathol. – 2010. – V. 23, № 8. – P.1136-1146 .

134. Kogan E.A., Demura T.A., Vodianoĭ V.I., Shurshalina A.V. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis // Arkh. Patol. – 2012. – N.74(3) – P.15-17.

135. Kovalenko V.L., Kazachkov E.L. et al. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early

pregnancy associated with chronic endometritis // Arkh. Patol. 2009. Vol. 71. P. 40–43.

136. Lathi R.B., Gray Hazard F.K., Heerema-McKenney A., Taylor J., Chueh J.T. First trimester miscarriage evaluation // Semin Reprod Med. – 2011. - N 29(6) – P. 463-469.

137. Lemons A.R., Naz R.K. Contraceptive vaccines targeting factors involved in establishment of pregnancy. Am J Reprod Immunol 2011; 66: 1: 13—25.

138. Lorenzi T, Turi A, Morroni M, Vitali A, Tranquilli AL, David G, Castellucci M, Marzioni D. Modulation of syndecans in the uterus throughout the menstrual cycle: comparison between endometrium and myometrium // Fertil. Steril. - 2011. – Vol.95. – N.8. – P.2608-11.

139. Matteo M., Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, Rosenberg P, Castellana L, Specchia G, Liso A. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. // Am J Reprod Immunol. – 2009. – N.61(5) – P. 322-329.

140. Medicine American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive // Fertil. & Steril. – 2012. - Vol. 98. - N.5. - P.1103-1111.

141. Menkhorst E., Zhang J.G. Vaginally Administered PEGylated LIF Antagonist Blocked Embryo Implantation and Eliminated Non- Target Effects on Bone in Mice. PLoS ONE 2011; 6: 519—665.

142. Muñoz M., Arigita M., Bennasar M., Soler A., Sanchez A., Borrell A. Chromosomal anomaly spectrum in early pregnancy loss in relation to presence or absence of an embryonic pole. // Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2564-2568.

143. Nayak S., Pavone M.E., Milad M., Kazer R. Aneuploidy rates in

failed pregnancies following assisted reproductive technology. // J. Womens Health (Larchmt). – 2011. – N.20(8). – P.1239-1243.

144. Nelen W. L., Faber M. J., Van Empel I. W. et al. Professionals' perceptions of their patients' experiences with fertility care // Hum. Reprod. – 2011. –Vol. 26. – № 5. – P. 1119 – 1127.

145. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2010. – N.8(2) – P.237–242.

146. Pitsos M., Skurnick J., Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endome- tritis // J. Reprod. Med. - 2009. Vol. 54. - P. 373–377.

147. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions // Hum. Reprod. — 2009. — Vol. 24, N 1. — P. 185—197.

148. Rauch J, Dieude M, Subang R, Levine JS. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome // Lupus. – 2010. - Vol.19. – N.4. – P.347–353.

149. Revel A. Multitasking human endometrium: a review of endometrial biopsy as a diagnostic tool, therapeutic applications and a source of adult stem cells // Obstet. Gynecol. Surv. - 2009. - Vol. 64. – N.4. - P. 249 - 257.

150. Serena T., Lee S. K., Lam K. [et al.] The impact of noncontact, nonthermal, low frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds // Ostomy. Wound. Manage. — 2009. — No 55. — P. 22—30.

151. Shah I., Ahman E. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends // Reprod. Health Matters. – 2010. – Vol.18. – N.36. – P. 90 – 101.

152. Sills E.S., Walsh D.J., Shkrobot L.V. et al. Clinical experience

with intravenous immunoglobulin and TNF-a inhibitor therapies for recurrent pregnancy loss // Ulster Med. J. - 2009. - Vol.78.N.1. - P. 57 - 58.

153. Singh M., Chaudhry P. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors // J. Endocrinol. – 201. – Vol.210. – N.1. – P.5-14.

154. Smith M., Hagerty K.A., Skipper B. et al. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 // Int. J. Gynecol Pathol. -2010. -Vol. 29. – N.1. - P. 44-50.

155. Suzumori N., Sugiura-Ogasawara M. Genetic factors as a cause of miscarriage. // Curr. Med. Chem. – 2010. – Vol.17. – N.29. – P.3431-3437.

156. Tamblyn J.A., Lissauer D.M., Powell R., Cox P., Kilby M.D. The immunological basis of villitis of unknown etiology – review // Placenta – 2013. Vol.34. – N.10. – P.846-855

157. Tang Z., Abrahams V.M., Mor G., Guller S.. Placental Hofbauer cells and complications of pregnancy // Ann. NY Acad. Sci. – 2011. - Vol.1221. – P.103-108**.**

158. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabbà C., Fanelli M., Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. // Fertil. Steril. – 2014. – Vol.101. N.1. – P.242-247.

159. Witkin S. S., Linhares I. M., Bongiovanni A. M. Et Al. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy // B. J. O. G. – 2011. – Vol. 118. – N.2. – P.145 – 153.

160. Yudin M.H., Allen V.M. et al. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2012. Vol.34. – N.4 – P.382-391.

161. Zolghadri J, Momtahan M., Aminian K, Ghaffarpasand F., Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients

with unexplained recurrent spontaneous abortion // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – V.155. - № 2. – P. 217-20.