

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-002.2-02-092-07-08-084(043.3)

ЛЫЗИКОВА
Юлия Анатольевна

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ В РЕПРОДУКТИВНОМ
ВОЗРАСТЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности – 14.01.01 – акушерство и гинекология

Витебск 2021

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: Семёнов Дмитрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: Кажина Мария Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Можейко Людмила Фёдоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Потапнёв Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация

Защита состоится 11 января 2022 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27, тел. (0212) 23–01–07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «1 » декабря 2021 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Н. И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит – клинико-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают изменения слизистой матки. В большинстве случаев хроническое воспаление эндометрия протекает бессимптомно, клинически проявляясь бесплодием и невынашиванием беременности [Цаллагова Л. В., 2014]. Рутинные методы диагностики хронического эндометрита не соответствуют современным требованиям и существует необходимость разработки диагностического алгоритма с использованием инновационных диагностических технологий.

Нарушение репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом обосновано развитием рецепторной недостаточности, что приводит к неполноценности циклических превращений эндометрия [Szczepańska M., 2012]. Особенно актуальным представляется одновременное исследование, как рецепторного статуса органов-мишеней, так и уровня гормонов в крови, так как терапия прогестероном не всегда эффективна в лечении репродуктивных нарушений [Haas D. M., 2013; Wahabi H. A., 2018]. Возможно, проблема в этом случае заключается не в количестве самого гормона, а в чувствительности к нему тканей.

Одним из факторов, влияющих на репродуктивную функцию, является микробиом, поскольку микроорганизмы колонизируют также и органы репродуктивной системы. Достижения в области исследования метагенома позволили создать новый метод диагностики, при котором с помощью секвенирования фрагмента гена 16S рРНК возможно определить набор генов всех микроорганизмов, находящихся в образце, и установить их видовую принадлежность. Актуальным остается поиск маркеров, определяющих показания для проведения противовоспалительной терапии.

Учитывая высокую частоту нарушений репродукции у пациенток с хроническим эндометритом, особенно актуально определение в эндометрии неблагоприятных для имплантации локальных нарушений иммунного статуса [Lee C. L., 2018, Авдеева А. С., 2017]. Одной из возможных причин нарушения иммунной толерантности является экспрессия Т-регуляторных клеток (Treg) [Figueiredo A. S., 2016]. В отличие от других представителей Treg клеток, forkhead box P3-транскрипционный фактор (FoxP3) специфичен только для клеток иммунной системы. Поскольку иммунологическую защиту эмбриона от

материнского иммунного ответа может обеспечить только правильно функционирующий эндометрий, при нормально протекающей беременности уровень FoxP3 снижается во время имплантации. Эти данные позволяют не рассматривать прогестерон ассоциированный блокирующий фактор как регулятор иммунных переключений, как считалось ранее. Также этот факт может объяснить, почему лекарственная терапия прогестероном не всегда эффективна в терапии репродуктивных нарушений. Несмотря на этот факт, у пациенток с хроническим эндометритом экспрессия Treg остается неизученной [Батрак Н. В., 2020].

Иммуногистохимическое исследование эндометрия является объективным методом диагностики, позволяющим определить маркеры воспаления, количество цитотоксических клеток, препятствующих имплантации эмбриона, что может быть использовано в клинической практике. Кроме того, изучение нарушений иммунного микроокружения матки может иметь значение в определении роли хронического воспаления в развитии гинекологической патологии.

Одним из ключевых факторов, обеспечивающих процесс имплантации плодного яйца, является альфа-2-микроглобулин фертильности, который продуцируется железистым эпителием эндометрия и является показателем функционального состояния слизистой матки [Старосветская Н. А., 2012]. Поскольку указанный гликопротеин секретируется эндометрием, изменения его продукции могут не отражаться в сывороточных показателях концентрации белка. Поэтому актуальными являются вопросы исследования функциональной активности слизистой матки методом определения альфа-2-микроглобулина фертильности как в сыворотке, так и в ткани эндометрия.

Таким образом, хронический эндометрит является одной из важнейших проблем современной медицины, так как остаются нерешенными вопросы диагностики и тактики ведения пациентов с различными формами заболевания. Известные в последние годы направления лечения недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки комплексной программы эффективной диагностики, тактики лечения пациенток с различными клиническими вариантами течения заболевания и медицинской профилактики хронического эндометрита, особенно у женщин с репродуктивными нарушениями.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Настоящее диссертационное исследование выполнено в рамках темы региональной научно-технической программы «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста», номер государственной регистрации 20164462 от 05.12.2016, период выполнения 2016–2020 год. Автор диссертации являлся научным руководителем темы.

Тема диссертации рассмотрена и утверждена на заседании Бюро Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь, признана актуальной (протокол № 06 от 23.10.2020).

Цель и задачи исследования

Цель: разработать персонифицированную программу диагностики, этапного этиотропного и патогенетически обоснованного лечения, медицинской профилактики хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста на основании комплексного многофакторного анализа клиничко-anamнестических факторов, установления микробиологических, иммунологических, молекулярно-генетических и гормональных особенностей развития и течения заболевания; выявления новых маркеров воспалительного процесса.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Установить распространенность хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями.

2. Определить частоту встречаемости и клиническое значение возбудителей хронического эндометрита по результатам культурального, молекулярно-генетического, в том числе с секвенированием фрагмента гена 16S рРНК, исследований эндометрия.

3. Определить клиничко-патологические варианты хронического эндометрита на основании оценки экспрессии рецепторов к половым стероидам и маркеров рецептивности.

4. Выявить механизмы формирования воспаления в эндометрии на основании изучения клиничко-anamнестических данных, бактериологических показателей, оценки уровня гемоксигеназ, гормонального статуса пациенток.

5. Установить роль и пороговые значения уровня альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и биоптате

эндометрия как маркера функционального состояния эндометрия и фертильности.

6. Разработать метод диагностики хронического эндометрита, создав единый алгоритм диагностических тестов и их оценки.

7. Разработать алгоритм дифференцированного выбора терапии у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом с учетом клинико-патогенетических вариантов течения заболевания.

8. Разработать метод медицинской профилактики хронизации воспалительного процесса в эндометрии после прерывания беременности, острых заболеваний органов малого таза, внутриматочной контрацепции.

Объектами исследования явились: 340 пациенток репродуктивного возраста, из них 230 пациенток с иммуногистохимическими и гистологическими признаками хронического эндометрита, 110 пациенток с нормальным эндометрием.

Предметом исследования являлся хронический эндометрит, его распространение и клинические проявления; молекулярно-биологические варианты воспаления в эндометрии: экспрессия CD56, FoxP3, гемоксигеназы, рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), мембранного компонента рецептора прогестерона в эндометрии, рецептора эстрогена, связанного с G-белком; показатели иммунного и гормонального статусов пациенток; уровень альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) в сыворотке крови и биоптате эндометрия; уровни гемоксигеназ, прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Научная новизна. Впервые установлена частота хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста, оценена роль заболевания в развитии патологии репродуктивной системы. Впервые дана комплексная оценка гормональных нарушений на локальном и системном уровнях у пациенток с хроническим воспалительным процессом в эндометрии, установлены нарушения как геномных, так и негеномных эффектов половых гормонов, что определяет значение воспаления в развитии не только хронического эндометрита, но и гормонозависимой патологии эндометрия.

Впервые установлен микробиологический состав эндометрия с использованием различных методов диагностики, определены критерии проведения противовоспалительной терапии при использовании метода секвенирования 16S рРНК, что позволяет осуществлять дифференцированный подход в терапии хронического эндометрита. Впервые установлена взаимосвязь дисбиотических нарушений влагалища с

развитием хронического эндометрита, определены показатели влагалищной флоры, ассоциированные с заболеванием, что позволило разработать алгоритм комплексного лечения женщин с хроническим эндометритом и повысить эффективность терапии.

Впервые разработан метод оценки воспалительного ответа на сложный и многокомпонентный состав микробиома эндометрия путем определения уровня гемоксигеназ, что позволило установить критерии назначения антибактериальной терапии. Определено значение хронического эндометрита в нарушении механизмов имплантации, что проявляется более высокой частотой бесплодия у пациенток с данной патологией ($p < 0,001$). Впервые установлены критерии диагностики функционального состояния эндометрия в зависимости от уровня АМГФ как в сыворотке крови, так и в ткани эндометрия, что позволяет прогнозировать и предотвращать неудачи проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

Установлены значимые критерии диагностики хронического эндометрита, включающие: повышение уровня CD56 ≥ 9 клеток ($p < 0,001$); экспрессию FoxP3 позитивных лимфоцитов ≥ 0 клеток ($p < 0,001$), гемоксигеназа-1 (HO-1) позитивных клеток > 5 клеток ($p < 0,001$), ER в железах $\geq 44,00\%$ ($p < 0,001$), ER в строме $\geq 42,00\%$ ($p = 0,009$), ER на поверхностном эпителии $\geq 2,00\%$ ($p = 0,001$), PR в железах $\leq 76,00\%$ ($p < 0,001$), PR в строме $\leq 95,00\%$ ($p = 0,023$), PR на поверхностном эпителии $\leq 76,00\%$ ($p = 0,008$), рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER1) $\leq 79\%$ ($p < 0,001$), на основании чего определены направления и показания для проведения терапии у пациентов с хроническим эндометритом.

Впервые разработана программа дифференцированного выбора терапии у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом, включающая персонафицированный подход к гормональной коррекции, элиминацию патогенной микрофлоры, коррекцию дисбиотических нарушений влагалища, позволяющая улучшить репродуктивные исходы у пациенток с хроническим эндометритом. Разработаны методы медицинской профилактики хронизации воспалительного процесса в эндометрии после прерывания беременности, острых заболеваний органов малого таза, внутриматочной контрацепции.

Положения, выносимые на защиту

1. Хронический эндометрит в большинстве случаев протекает с отсутствием жалоб и характеризуется малосимптомным течением, при

котором регистрируется высокая частота репродуктивных нарушений – 81,30% ($p < 0,001$), в 59,57% случаев диагностируется бесплодие ($p < 0,001$), в 12,30% – замершая беременность ($p = 0,032$), в 16,52% – гиперпластические процессы эндометрия ($p < 0,001$), что указывает на роль хронического эндометрита в патогенезе репродуктивных нарушений.

При использовании метода секвенирования 16S рРНК генетический материал микроорганизмов выявлен в полости матки у 90,11% женщин с хроническим эндометритом и у 91,89% пациенток группы сравнения ($p = 0,720$). Установлены значимые особенности микробиома полости матки у пациенток основной группы: чаще встречаются *Dialister spp.*, ($p = 0,012$), *Leptotrichia spp.* ($p = 0,008$), *Porphyromonas spp.* ($p = 0,006$), *Prevotella spp.* ($p = 0,006$). Микробиом полости матки пациенток с хроническим эндометритом характеризуется значительным разнообразием сочетаний микроорганизмов, в отличие от здоровых женщин, для которых характерна контаминация эндометрия одним видом микроорганизмов ($p < 0,001$).

Установлена связь дисбиоза влагалища с развитием хронического эндометрита. Факторами, влияющими на течение хронического воспаления эндометрия, являются: уровень лактобактерий $\leq 7,9$ Lg г.э., ($p < 0,001$), общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. ($p = 0,009$), уровень *Candida spp.* $\geq 3,5$ Lg г.э. ($p = 0,004$), уровень *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* $\geq 5,4$ Lg г.э. ($p = 0,040$).

2. Хронический воспалительный процесс в полости матки ассоциирован с локальными иммунными нарушениями, неблагоприятными для имплантации, что является значимым патогенетическим аспектом хронического эндометрита. Для заболевания характерно повышение уровня CD56 ≥ 9 клеток ($p < 0,001$), экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов ≥ 0 клеток ($p < 0,001$), экспрессия HO-1 позитивных клеток > 5 клеток ($p < 0,001$).

Воспалительные изменения в эндометрии приводят к локальной гиперэстрогении, заключающейся в повышенной экспрессии эстрогеновых рецепторов и сниженной экспрессии рецепторов прогестерона. В то же время, уровень прогестерона в крови у пациенток с хроническим эндометритом значимо более высокий ($p = 0,006$). Хроническое воспаление эндометрия приводит также к снижению экспрессии мембранного компонента рецептора прогестерона ($p < 0,001$) и связанного с G-белком рецептора эстрогена ($p < 0,001$), обеспечивающих негеномные эффекты гормонов. Локальные нарушения гормонального статуса эндометрия на

фоне воспаления обуславливают высокий относительный риск развития бесплодия ($p < 0,001$) и гиперпластических процессов эндометрия ($p = 0,002$).

3. Разработан алгоритм диагностики хронического эндометрита, включающий одновременную оценку биоценоза влагалища и микробиологического состава эндометрия; определение уровня гемоксигеназ в сыворотке крови для выявления наличия воспаления; установление значимых для развития хронического эндометрита пороговых значений АМГФ в сыворотке крови $< 9,56$ нг/мл ($p < 0,001$), в ткани эндометрия $< 0,76$ нг/мл ($p < 0,001$), что позволяет оптимизировать проведение лечебно-диагностических мероприятий.

4. Разработанная комплексная этапная схема лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих хроническим эндометритом, позволяет осуществить дифференцированный персонифицированный подход к гормональной коррекции, элиминации патогенной микрофлоры, коррекции дисбиотических нарушений влагалища, включает обязательную медицинскую реабилитацию; увеличивает эффективность лечения репродуктивных нарушений, обеспечивая реализацию детородной функции с благоприятным исходом у пациентов с отягощенным акушерским анамнезом, бесплодием, неудачами ВРТ. Внедрение предложенной программы лечебных мероприятий при использовании разработанных технологий позволяет получить экономический эффект от снижения затрат на лечение женщин с хроническим эндометритом.

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с научным консультантом обозначена проблема и направления исследования, осуществлено планирование диссертационного исследования, определены тема, цель, задачи. Автором лично выполнены: анализ научной литературы, сбор и анализ медицинской документации, отбор образцов исследуемого биологического материала, лечение пациенток, оценка результатов лечения, статистическая обработка материалов исследования, анализ полученных результатов и их изложение в виде диссертационного материала, внедрение разработок по результатам научной работы в практику здравоохранения.

Большинство публикаций написаны лично автором, среди соавторов – сотрудники научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». В выполнении ряда фрагментов работы, связанных со сбором образцов исследуемого биологического материала, автору оказывали помощь сотрудники

гинекологического отделения ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №4», иммуногистохимическое исследование эндометрия проведено сотрудниками кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет», за что автор диссертации выражает им искреннюю благодарность. Суммарное долевое участие соискателя в публикациях составляет 95%, в инструкциях по применению – 90%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: I, II, III Международных междисциплинарных конгрессах «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродукции» (2017, 2018, 2019, Минск, Республика Беларусь); Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (2018, Курск, Российская Федерация); X Съезде акушеров-гинекологов (2017, Минск, Республика Беларусь); Республиканской конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии» (2019, Гомель, Республика Беларусь); Республиканской конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии: современные возможности диагностики и лечения» (2021, Гомель, Республика Беларусь); V Полесском урологическом форуме (2021, Гомель, Республика Беларусь); 23, 27 итоговых научных сессиях Гомельского государственного медицинского университета (2014, 2017, Гомель, Республика Беларусь); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (2019, Гомель, Республика Беларусь); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению комборбидной патологии», (2018, Гомель, Республика Беларусь); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (2018, 2020, Минск, Республика Беларусь); 75-й научной сессии университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (2020, Витебск, Республика Беларусь); Областной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ИППП» (2016, Гомель, Республика Беларусь); Областном семинаре «Профилактика инфекций передающихся половым путем» (2019, Гомель, Республика Беларусь).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликованы 44 научные работы (16 авторских листов): 29 научных работ, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 14 авторских листов, 13 статей в сборниках научных трудов материалов конференций и съездов объемом 1 авторский лист, 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь, объемом 1 авторский лист.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений.

Текстовая часть составляет 304 страницы машинописи, 3 приложения составляют 36 страниц машинописи. Библиографический список включает список использованных источников, содержащий 353 работы, из которых 85 работ отечественных авторов и 268 – зарубежных, и список публикаций автора, включающий 44 источника (43 русскоязычных и 1 англоязычный). Работа иллюстрирована 44 таблицами (объем, занимаемый таблицами, 30 страниц), 50 рисунками (объем, занимаемый иллюстрациями, 21 страница) и клиническим случаем.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Обследовано 340 пациенток репродуктивного возраста с нарушениями репродуктивной функции и здоровые женщины, планирующие беременность. На основании результатов исследования эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 230 (67,65%) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35%) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина соответствовала нормальному эндометрию. Для иммуногистохимического исследования использованы первичные, готовые к использованию моноклональные мышиные антитела к CD56 (Diagnostic Biosystems, США), Estrogen receptor (ER) (Diagnostic Biosystems, США), Progesterone receptor (PR) (Diagnostic Biosystems, США), PGRMC1 (Abcam, Великобритания), FoxP3 (Diagnostic Biosystems, США), CD138 (Diagnostic Biosystems, США), GPER1 (Elabscience, Китай), HMOX1 (Abcam, Великобритания), HMOX2 (Abcam, Великобритания).

Видовую идентификацию выделенных при культуральном исследовании микроорганизмов проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция). Для выявления этиологического фактора воспаления использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороцеоз-Аэробы», «АмплиСенс CMV», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «Амплисенс Trichomonas vaginalis», «Амплисенс Neisseria gonorrhoeae» (ООО «ИЛС»). Для оценки дисбиотических изменений влагалища использован набор реагентов «Фемофлор» «ДНК-Технология» (Россия) в комплектации «Фемофлор 16».

Для проведения ПЦР, электрофоретической детекции и рестрикционного анализа использовали реагенты фирмы «ThermoScientific» (США). Амплификацию проводили с помощью амплификатора «PalmCycler» фирмы «CorbettResearch» (Австралия). Для идентификации микроорганизмов использовали метод секвенирования по Сэнгеру. Электрофоретическое разделение флюоресцентно-меченых продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью генетического анализатора ABI PRISM 310 фирмы «Applied Biosystems» (США), используя реагенты той же фирмы. Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 («Applied Biosystems», США).

Для количественного определения концентрации гормонов в сыворотке (плазме) крови пациенток применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа. В сыворотках крови и в образцах эндометрия методом ИФА оценена концентрация АМГФ с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, «Elabscience») и микропланшетного фотометра SunriseTecan (Австрия). Для определения концентрации гемоксигеназы 1 и гемоксигеназы 2 в плазме крови пациентов использованы наборы реагентов «Heme Oxygenase 1 ELISA Kit» (Китай) и «Heme Oxygenase 2 ELISA Kit» (Китай). Концентрацию прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови пациентов определяли методом ИФА, использованы наборы реагентов «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (Россия) и «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (Россия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ «Statistica» 6.0 (StatSoft, регистрационный номер GS-35F-5899H),

«GraphPad Prism» v. 7 (GraphPad Software, регистрационный номер GPS-0320567-L6553-XXXX), MedCalc (free trial-version).

Сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (LQ) (0,25) и верхний квартили (UQ) (0,75). Для корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rS, Spearman R). Для оценки значимости различий при попарном сравнении независимых выборок применялся критерий Манна – Уитни с определением z – нормированного. Анализ относительного риска (OR) был проведен с использованием критерия Фишера. Для оценки статистической значимости долей применялся тест χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. ROC-анализ использовался для определения пороговых значений показателей. Данные о вероятности ошибки первого рода приводятся как p-value = 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности клинического течения хронического эндометрита и характеристика репродуктивных нарушений у обследованных пациенток

Среди пациенток основной группы 67 (29,13%) предъявляли жалобы, у 163 (70,87%) пациенток хронический воспалительный процесс в полости матки не сопровождался субъективными ощущениями. Субъективные ощущения имели неспецифический характер и примерно с равной частотой встречались среди пациенток обеих групп. Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе были у 60 (26,09%) пациенток основной группы и у 16 (11,82%) пациенток группы сравнения ($\chi^2=5,07$; $p=0,024$). Патология репродукции была у 187 (81,30%) пациенток с хроническим эндометритом и у 45 (40,91%) женщин группы сравнения ($\chi^2=32,01$; $p<0,001$). Самым распространенным репродуктивным нарушением в основной группе было бесплодие, выявленное у 137 (59,57%) пациенток с хроническим эндометритом и у 36 (32,73%) пациенток группы сравнения ($\chi^2=20,39$; $p<0,001$). В структуре репродуктивных нарушений в основной группе превалировало вторичное бесплодие, диагностированное у 89 (64,96 %) женщин ($\chi^2=30,18$; $p<0,001$). Среди пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом 13 (9,49%) использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ),

бесплодные пациентки группы сравнения данные методы лечения не использовали ($\chi^2=5,93$; $p=0,014$). При проведении морфологического исследования эндометрия гиперпластические процессы эндометрия были выявлены у 38 (16,52%) пациенток с хроническим эндометритом и не выявлялись у пациенток группы сравнения ($\chi^2=18,83$; $p<0,001$).

Особенности микробиома полости матки в норме и при хроническом эндометрите, установленные методами секвенирования 16S рРНК, культуральным, ПЦР

Контаминация эндометрия бактериальными и вирусными агентами изучена у всех 340 (100,00%) пациенток. Методом секвенирования 16S рРНК обследовано 128 пациенток: 91 женщина основной группы и 37 – группы сравнения. Культуральное исследование материала из полости матки проведено 131 пациентке: 101 пациентке основной группы и 30 – группы сравнения. Методом ПЦР обследована 81 пациентка: 38 пациенток основной группы, 43 – группы сравнения.

Путем секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89%) пациенток без хронического эндометрита и у 82 (90,11%) пациенток основной группы ($p=0,720$). У большинства пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2=29,11$; $p<0,001$), в основной группе у 45 (52,75%) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2=21,21$; $p<0,001$). Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения был *Lactobacillus spp.*, выделенный у 20 (54,05%) пациенток, в основной группе лактобактерии как монокультура выделены у 10 (10,99%) пациенток ($\chi^2=27,19$; $p<0,001$). В составе микробиома полости матки статистически значимо чаще у пациенток с хроническим эндометритом определяется *Dialister spp.*, выделенный у 21 (23,08%) пациентки с хроническим эндометритом и у 1 (2,70%) пациентки группы сравнения ($\chi^2=6,31$; $p=0,012$). Только у пациенток с хроническим эндометритом в составе микробиома эндометрия определялись: *Leptotrichia spp.* – у 18 (19,78%) пациенток ($\chi^2=6,96$; $p=0,008$), *Porphyromonas spp.* – в 19 (20,88%) случаях ($\chi^2=7,50$; $p=0,006$). Наиболее часто у пациенток основной группы определялась *Prevotella spp.* – у 23 (25,27%) пациенток, в группе сравнения данный микроорганизм выделен у 1 (2,70%) женщины ($\chi^2=7,83$; $p=0,006$). В основной группе отмечены статистически значимые корреляционные связи средней силы между *Odoribacter spp.* и *Morgnella morganii* ($R=0,563$), *Acidaminococcus* и

Acinetobacter ($R=0,570$), сильная корреляционная связь отмечена между *Campylobacter spp.* и *Eubacterium spp.* ($R=0,702$).

При использовании культурального метода рост микроорганизмов получен у 60 (59,41%) женщин основной группы, у 41 (40,59%) этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96%) определен смешанный фактор воспаления. В группе сравнения микроорганизмы в полости матки выделены у 4 (13,33%) пациенток. Таким образом, микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выделялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2=17,85$; $p<0,001$). В основной группе у 42 (41,58%) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения у всех пациенток рост был скудный ($\chi^2=16,50$; $p<0,001$).

Методом ПЦР в основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки у 21 (55,26%) пациентки, в группе сравнения – у 7 (16,28%) пациенток ($\chi^2=11,89$; $p=0,001$).

Дисбиотические изменения влагалища и цитокиновый профиль у пациентов с хроническим эндометритом

Несовпадение видов микроорганизмов в эндометрии, определенных методом секвенирования 16S рРНК, и во влагалище методом ПЦР, определено у 75 (82,42%) женщин с хроническим эндометритом и у 13 (35,14%) пациенток группы сравнения ($\chi^2=30,33$; $p<0,001$). У 13 (35,14%) пациенток группы сравнения не были обнаружены патогенные микроорганизмы при ПЦР-исследовании, а при секвенировании в полости матки выделены *Lactobacillus spp.*, в основной группе – у 16 (17,58%) женщин ($\chi^2=10,99$; $p=0,001$). При анализе биоценоза половых путей и количественного содержания лактобактерий установлено, что концентрация ДНК лактобактерий составила 7,2 (6,4; 7,9) Lg г.э. в основной группе и 7,7 (7,0; 8,3) Lg г.э. в группе сравнения ($z=3,73$; $p=0,002$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$), AUC составила 0,618 (95% ДИ 0,549–0,683), значимым для развития хронического эндометрита является уровень лактобактерий $\leq 7,9$ Lg г.э. Общая бактериальная обсемененность составила 8,0 (7,35; 8,52) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 7,4 (6,7; 7,9) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z=3,73$; $p=0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), AUC составила 0,662 (95% ДИ 0,592–0,722), значимым для развития хронического эндометрита является общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. Сочетание *Megasphaera spp.* +

Veilonella spp. + *Dialister spp.* выявлено у 92 (40,00%) пациенток основной группы и у 27 (24,55%) – группы сравнения ($\chi^2=7,18$; $p=0,007$). Концентрация ДНК *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* составила 4,5 (3,5; 5,7) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,85 (3,3; 4,7) Lg г.э. у женщин группы сравнения ($z=2,49$; $p=0,021$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,006$), AUC составила 0,646 (95% ДИ 0,548–0,736), значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* $\geq 5,4$ Lg г.э. Концентрация ДНК *Candida spp.* составила 4,0 (3,4; 4,9) Lg г.э. у пациенток с хроническим эндометритом и 3,1 (1,0; 3,4) Lg г.э. у пациенток группы сравнения ($z=2,57$; $p=0,009$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$), AUC составила 0,702 (95% ДИ 0,576–0,804), значимым для развития хронического эндометрита является уровень *Candida spp.* $\geq 3,5$ Lg г.э. Согласно полученным данным, у большинства – 72 (65,45%) пациенток группы сравнения не было нарушений микробиоценоза влагалища ($\chi^2=15,81$; $p=0,001$). У пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($\chi^2=6,65$; $p=0,009$), умеренный смешанный дисбиоз ($\chi^2=4,52$; $p=0,033$).

У пациенток обеих групп изучена концентрация интерлейкинов: IL-2, IL-1 β , альфа-ФНО, гамма-ИФН, при сравнении их концентраций не получено значимых различий между группами.

Определение характера воспалительного ответа на основании определения гемоксигеназ, прокальцитонина и С-реактивного белка у пациенток, которым идентификация микроорганизмов проводилась с помощью метода секвенирования 16S рРНК

Для определения ответа макроорганизма на наличие бактерий в полости матки определены концентрации гемоксигеназы 1 (НО-1) и гемоксигеназы 2 (НО-2), прокальцитонина и С – реактивного белка в сыворотке крови.

В основной группе концентрация НО-1 составила 0,356 (0,246; 0,543) нг/мл, в группе сравнения – 0,205 (0,141; 0,335) нг/мл ($z=-2,99$; $p=0,002$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$), AUC составила 0,706 (95% ДИ 0,599–0,798), значимым для развития хронического эндометрита является уровень НО-1 $>0,250$ нг/мл. В основной группе концентрация НО-2 составила 0,180 (0,123; 0,273) нг/мл, в группе сравнения – 0,102 (0,052; 0,190) нг/мл ($z=-3,12$; $p=0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены

статистически значимые различия ($p=0,001$), AUC составила 0,715 (95% ДИ 0,609–0,806), значимым для развития хронического эндометрита является уровень $\text{НО-2} > 0,115$ нг/мл.

Повышение уровня НО-1 выше пороговых значений обнаружено у 67 (73,63%) пациенток основной группы и у 12 (32,47%) – группы сравнения ($\chi^2=17,19$; $p < 0,001$). У пациенток с хроническим эндометритом НО-2 выше порогового значения определялась в 64 (70,33%) случаях, в группе сравнения – в 11 (29,73%) случаях ($\chi^2=16,24$; $p=0,001$).

Концентрация прокальцитонина у пациенток основной группы составила 0,037 (0,029; 0,046) нг/мл, у пациенток группы сравнения – 0,034 (0,025; 0,043) нг/мл ($z=-0,60$; $p=0,549$). Уровень прокальцитонина был в пределах нормальных значений у пациенток обеих групп. Концентрация СРБ составила 0,837 (0,428; 1,598) мг/л у пациенток с хроническим эндометритом и 1,155 (0,392; 2,350) мг/л – у пациенток группы сравнения ($z=0,129$, $p=0,897$). Повышение концентрации СРБ выше нормальных значений зарегистрировано у 4 (4,40%) пациенток основной группы, у которых микробный состав эндометрия определяли методом секвенирования 16S рРНК и у 3 (8,11%) пациенток группы сравнения.

Оценка активности воспаления, характера нарушений локального иммунитета эндометрия, экспрессии рецепторов половых гормонов на основании морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия

У пациенток основной группы CD56 лимфоциты определялись в большом количестве в строме эндометрия, при этом количество клеток увеличивалось в функциональном слое эндометрия и в железах эндометрия. Медиана экспрессии CD56 лимфоцитов составила у пациенток основной группы 14,00 (12,00; 19,00), у пациенток группы сравнения – 2,00 (0,00; 5,00) ($z=10,61$; $p < 0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,980 (95% ДИ 0,946–0,995), значимым для развития хронического эндометрита является уровень $\text{CD56} \geq 9$ клеток.

FoxP3+ T-регуляторные лимфоциты определялись преимущественно в лимфоидных инфильтратах, либо в непосредственной близости от них. У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов составила 3,00 (3,00; 5,00), у пациенток группы сравнения – 0,00 (0,00; 0,00) ($z=9,97$; $p < 0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,953 (95% ДИ

0,910–0,979), значимым для развития хронического эндометрита является уровень FoxP3 ≥ 0 клеток.

Для изучения патофизиологических механизмов ответа на воспаление и роли его в развитии хронического эндометрита нами изучена экспрессия гемоксигеназ в эндометрии. Установлены клетки, экспрессирующие HO-1 в эндометрии. Экспрессия HO-1 позитивных клеток в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом составила 13,00 (11,00; 45,00) клеток, у пациенток группы сравнения – 0,00 (0,00; 0,00) клеток ($p < 0,001$) (рисунок 1).



Рисунок 1. – Экспрессия гемоксигеназа 1 позитивных клеток у пациенток обеих групп

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), площадь под кривой (AUC) составила 1,00 (95% ДИ 0,955–1,00), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия HO-1 позитивных клеток > 5 клеток.

Экспрессия ER в железах составила у пациенток основной группы 70,00 (50,00; 94,00) %, у пациенток группы сравнения – 54,00 (32,00; 86,00) % ($z = 3,58$; $p = 0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), AUC составила 0,663 (95% ДИ 0,587–0,733). Значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в железах $\geq 44,00\%$. Экспрессия ER в строме эндометрия у пациенток основной группы составила 34,00 (10,00; 67,00) %, у пациенток группы сравнения – 13,00 (0,00; 45,00) % ($z = 2,48$; $p = 0,010$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,009$), AUC составила 0,613 (95% ДИ 0,536–0,686), значимым для развития хронического эндометрита является значение ER в строме эндометрия $\geq 42,00\%$. У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия ER на поверхностном эпителии составила 29,50 (12,00; 87,00) %, у

пациенток группы сравнения – 15,00 (0,00; 60,00) % ($z=3,02$; $p=0,002$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$), AUC составила 0,638 (95% ДИ 0,561–0,709), значимым для развития хронического эндометрита является значение ER на поверхностном эпителии $\geq 2,00\%$.

Экспрессия PR в железах эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составила 73,50 (43,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения – 97,10 (82,00; 100,00) % ($z=-4,25$; $p=0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), AUC составила 0,693 (95% ДИ 0,619–0,761), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в железах $\leq 76,00\%$. У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия PR в строме эндометрия составила 84,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения – 89,00 (74,00; 98,00) % ($z=-2,24$; $p=0,020$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,023$), AUC составила 0,602 (95% ДИ 0,525–0,676), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR в строме $\leq 95,00\%$. Экспрессия PR на поверхностном эпителии составила у пациенток основной группы 73,00 (65,00; 97,00) %, у пациенток группы сравнения – 89,00 (68,00; 98,00) % ($z=-4,46$; $p=0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p=0,008$), AUC составила 0,618 (95% ДИ 0,541–0,691), значимым для развития хронического эндометрита является значение PR на поверхностном эпителии $\leq 76,00\%$. Мембранный компонент рецептора прогестерона 1 (PGRMC1) определен у 18 (7,83%) пациенток основной группы, у пациенток группы сравнения мембранный компонент прогестеронового рецептора определялся достоверно чаще – у 65 (59,09%) пациенток ($\chi^2=105,98$; $p<0,001$).

Для оценки негеномных эффектов половых гормонов изучена экспрессия рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER1) у пациенток обеих групп. У пациенток с хроническим эндометритом экспрессия GPER1 составила 54,00 (45,00; 65,00) %, у пациенток группы сравнения – 94,50 (88,00; 97,00) % ($p<0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), площадь под кривой (AUC) составила 0,992 (95% ДИ 0,941–0,947), значимым для развития хронического эндометрита является экспрессия GPER1 $\leq 79\%$ (чувствительность – 100,00 %; специфичность – 95,83%; +PV – 94,00%; -PV – 100%).

Концентрация прогестерона в сыворотке крови была достоверно выше у пациенток с хроническим эндометритом и составила 25,96 (8,43;

79,38) нмоль/л, в группе сравнения – 17,49 (3,64; 47,96) нмоль/л ($z=2,72$; $p=0,006$). В основной группе концентрация ЛГ была достоверно ниже и составила 6,22 (4,76; 7,97) Мме/мл, в группе сравнения – 7,23 (5,57; 12,43) Мме/мл ($z = -3,74$; $p=0,001$), при сравнении концентрации других тропных и половых гормонов статистически значимых различий выявлено не было.

Определение уровня альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и в ткани эндометрия как предиктора нарушения имплантационной способности эндометрия

С целью оценки имплантационной способности эндометрия при хроническом эндометрите было проведено исследование АМГФ в сыворотке крови у 230 пациенток с хроническим эндометритом и у 110 пациенток группы сравнения. Уровень АМГФ в сыворотке крови у пациенток с хроническим эндометритом составил 12,77 (0,00; 24,44) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения 16,84 (12,41; 30,55) нг/мл ($z=-3,85$; $p=0,001$).

При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), площадь под кривой (AUC) составила 0,626 (95% ДИ 0,571–0,679), значимым для развития хронического эндометрита является пороговый уровень АМГФ в сыворотке $< 9,56$ нг/мл. Поскольку АМГФ секретируется эндометрием и изменения его продукции могут не отражаться на системном уровне, было проведено исследование АМГФ в ткани эндометрия. Уровень АМГФ в ткани эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составил 0,59 (0,05; 1,04) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения 0,99 (0,57; 1,62) нг/мл ($z= -3,01$; $p=0,001$). При проведении ROC-анализа были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), AUC составила 0,735 (95% ДИ 0,633–0,821), значимым для развития хронического эндометрита является уровень АМГФ в ткани эндометрия $<0,76$ нг/мл.

Алгоритм диагностики хронического эндометрита

На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики хронического эндометрита, включающий взятие материала для оценки биоценоза влагалища с детекцией результатов в режиме реального времени с помощью ПЦР; аспирационную биопсию эндометрия, иммуногистохимическое исследование с использованием первичных моноклональных мышинных антител к CD56, FoxP3, GPER1, HO-1, рецептору прогестерона, эстрогена, микробиологическое исследование. Алгоритм диагностики хронического эндометрита и интерпретация результатов исследования представлены на рисунке 2.



Рисунок 2. – Алгоритм диагностики хронического эндометрита

Особенности лечения хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста

Лечение хронического эндометрита у пациенток проводилось по разработанной комплексной этапной схеме с дифференцированным выбором терапии, включающим персонализированный подход к гормональной коррекции, элиминации патогенной микрофлоры, коррекции дисбиотических нарушений влагалища и медицинскую реабилитацию.

I этап: антибактериальная и противовирусная терапия. Определение показаний для назначения антибактериальных и противовирусных лекарственных средств при хроническом эндометрите и дифференцированный выбор лекарственного средства.

II этап: управление воспалительным процессом при хроническом эндометрите на основании установленных клинико-патогенетических особенностей течения с коррекцией гормональных, иммунологических нарушений и дисбиоза матки и влагалища.

III этап: медицинская реабилитация и прегравидарная подготовка на основании оценки молекулярно-генетических, иммуногистохимических и гормональных показателей.

Целью **первого этапа** являлась элиминация агента воспаления. Для решения вопроса о проведении антибактериальной терапии и выбора лекарственного средства учитывался метод исследования микробиологического состава эндометрия.

Лечение пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью культурального метода.

Рост микроорганизмов получен у 60 (59,41%) женщин, у 41 (40,59%) – этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96%) – определен смешанный фактор воспаления. Лечение назначалось в зависимости от выявленного микроорганизма и с учетом чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам.

Лечение хронического эндометрита пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью ПЦР.

В основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 21 (55,26%) пациентки. Антибактериальная и противовирусная терапия назначалась эмпирически с учетом выделенного микроорганизма.

Лечение хронического эндометрита у пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью секвенирования 16S рРНК. В основной группе отмечено высокое

распространение комбинаций бактерий в полости матки, а отсутствие их количественного определения не дает возможности выделить один или несколько микроорганизмов, которым принадлежит ведущая роль в развитии воспаления. Проведение противовоспалительной терапии требуется при уровне НО-1 > 0,250 нг/мл, НО-2 > 0,115 нг/мл. Для антибактериальной терапии рекомендуется использовать лекарственные средства из групп хинолонов и цефалоспоринов (на основании проведенных в диссертационном исследовании данных чувствительности выделенных микроорганизмов и состава микробиома полости матки). Учитывая повышение НО-1 и НО-2, СРБ, антибактериальная терапия назначалась 68 (74,73%) пациенткам основной группы, у которых микробиологический состав эндометрия был изучен с помощью секвенирования 16S рРНК.

II этап лечения: управление воспалительным процессом при хроническом эндометрите на основании установленных клинко-патогенетических особенностей течения с коррекцией гормональных, иммунологических нарушений и коррекцией дисбиоза матки и влагалища.

Коррекция гормональных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом. Выбор тактики лечения осуществлялся дифференцированно, в зависимости от результатов обследования. Снижение уровня прогестерона в сыворотке крови ниже пороговых для лютеиновой фазы значений было диагностировано у 15 (6,52%) пациенток, им была назначена терапия прогестагенами во вторую фазу менструального цикла. Снижение экспрессии рецептора прогестерона в железах, строме и эпителии эндометрия в сочетании являлось показанием для назначения прогестинов – в основной группе было 147 (63,91%) таких пациенток. Для гормональной коррекции использовали дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки или микронизированный прогестерон 100 мг 2 раза в сутки внутрь во вторую фазу менструального цикла в течение 3 месяцев после противовоспалительного лечения.

Противовоспалительная терапия при хроническом эндометрите и отрицательном результате микробиологического исследования эндометрия. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении иммунных механизмов в развитие хронического воспаления. Учитывая, что данные изменения развиваются у пациенток вторично, а этиологический фактор воспаления не определен, для коррекции нарушений использована ферментная терапия. Выбор лекарственного средства для лечения проводился на основании действующего клинического протокола. С целью купирования воспаления пациенткам с

отрицательными результатами микробиологического исследования эндометрия назначалось лекарственное средство, содержащее стрептокиназу 15000 МЕ, стрептодорназу 1250 МЕ, курс лечения 9 дней (по 1 суппозиторию ректально 3 раза в день 3 дня, по 1 суппозиторию ректально 2 раза в день 3 дня, по 1 суппозиторию ректально 1 раз в день 3 дня).

Коррекция нарушений биоценоза у пациенток с хроническим эндометритом. В основной группе у 24 (10,43%) пациенток диагностирован выраженный анаэробный дисбиоз, у 6 (2,61%) пациенток – умеренный анаэробный дисбиоз. Лечение проводилось по схеме: клиндамицин крем 2% 5,0 интравагинально в течение 7 дней, затем назначалось лекарственное средство, содержащее лактобактерии ацидофильные. Умеренный смешанный дисбиоз был у 12 (5,22%) пациенток основной группы, умеренный аэробный – у 1 (0,43%) пациентки. Пациенткам, у которых выявлены грибы рода *Candida*, назначался натамицин – вагинальные суппозитории, 100 мг 1 раз в сутки 6 дней. Если дисбиоз не сопровождался превышением нормальной концентрации ДНК *Candida spp.*, терапия проводилась лекарственным средством хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 10 дней. В основной группе у 91 (39,57%) пациентки был условный нормоценоз, этим пациентам назначалось лекарственное средство хлоргексидина биглюконат 16 мг по 1 суппозиторию 2 раза в день 5 дней.

III этап: реабилитация и прегравидарная подготовка на основании оценки молекулярно-генетических, иммуногистохимических и гормональных показателей.

Физиотерапевтическое лечение – использовано воздействие переменным низкочастотным магнитным полем (курс лечения 10 процедур).

Контроль излеченности

Контрольное исследование биоценоза влагалища выполнено 134 (58,26%) пациенткам основной группы. После лечения отмечен положительный эффект у пациенток с условным нормоценозом, умеренным анаэробным дисбиозом, умеренным смешанным дисбиозом, умеренным аэробным дисбиозом. Контрольное морфологическое исследование эндометрия выполнено 28 (12,17%) пациенткам основной группы, отмечено отсутствие признаков хронического эндометрита. Иммуногистохимическое исследование эндометрия для контроля излеченности выполнено 27 (11,74%) пациенткам, отмечено снижение

экспрессии маркеров воспаления до нормальных значений. Таким образом, предложенная этапная схема лечения позволила осуществить дифференцированный подход с прицельным воздействием на ведущие патогенетические механизмы течения заболевания.

Прегравидарная подготовка

Всем пациенткам, заинтересованным в наступлении беременности, назначалась прегравидарная подготовка в соответствии с регламентированными в Республике Беларусь протоколами. Пациентки с хроническим эндометритом в анамнезе наблюдались в группе риска по инфицированию и по развитию фетоплацентарной недостаточности.

Репродуктивные исходы у пациенток с хроническим эндометритом после лечения

В основной группе у 187 (81,30%) женщин была патология репродуктивной функции. После лечения беременность в течение 2 лет наступила у 28 (14,97%) пациенток. В лечении патологии репродукции наибольшую эффективность разработанный подход к лечению имел у пациенток с замершей беременностью в анамнезе, беременность наступила у 10 (43,48%) пациенток, у всех завершилась срочными родами. Лечение хронического эндометрита оказало благоприятный эффект на репродуктивную функцию у пациенток с антенатальной гибелью плода – у 2 (40,00%) беременность наступила и завершилась срочными родами. Среди женщин с бесплодием у 14 (10,22%) наступила беременность, у 12 (8,76%) беременность завершилась срочными родами. Среди пациенток со вторичным бесплодием и хроническим эндометритом у 2 беременностей был неблагоприятный исход: у 1 (1,12%) выявлен порок развития плода – трисомия по 21-й хромосоме, беременность прервана, у 1 (1,12%) пациентки с двумя попытками ЭКО в анамнезе спонтанно наступила трубная беременность, выполнена лапароскопия, тубэктомия.

Таким образом, внедрение алгоритма диагностики и лечения женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями повышает эффективность оказания медицинской помощи данной категории женщин, позволяет реализовать репродуктивную функцию, провести медицинскую реабилитацию и повысить качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Особенности клинической картины хронического эндометрита являются: отсутствие жалоб и субъективных ощущений, малосимптомное течение, отсутствие специфических манифестных клинических проявлений, высокая частота репродуктивных нарушений – у 81,30% ($p < 0,001$) женщин репродуктивного возраста. Наиболее частым осложнением, ассоциированным с хроническим эндометритом, является бесплодие – в 59,57% случаях ($p < 0,001$). При этом пациентки с хроническим эндометритом и бесплодием для реализации детородной функции значительно чаще использовали ВРТ ($p = 0,014$). Замершая беременность была в анамнезе у 23 (12,30%) пациенток, что статистически значимо чаще, чем у пациенток группы сравнения ($p = 0,032$). Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе значимо чаще встречались у пациенток с хроническим эндометритом ($p = 0,024$). В 16,52% случаев у пациенток с хроническим эндометритом диагностируются гиперпластические процессы эндометрия ($p < 0,001$) [1, 2, 4, 5, 9, 15, 16, 18, 19, 20, 30–35].

2. Определены особенности микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом на основании исследования контаминации эндометрия бактериальными и вирусными агентами тремя способами (методом секвенирования 16S рРНК, культуральным исследованием материала из полости матки, методом ПЦР) и проведено сравнение их диагностической эффективности. При использовании метода секвенирования участков гена 16S рРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 91,89% пациенток без хронического эндометрита и у 91,21% пациенток основной группы ($p = 0,720$), при этом у 70,27% пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($p < 0,001$), а в основной группе у большинства пациентов определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($p < 0,001$). В основной группе методом ПЦР выявлены микроорганизмы в полости матки у 55,26% пациенток, в группе сравнения – у 16,28% ($\chi^2 = 11,89$; $p = 0,001$).

При использовании культурального метода для исследования контаминации полости матки микроорганизмы статистически чаще определялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 23,10$; $p < 0,001$), при этом для пациенток основной группы характерен массивный рост микроорганизмов, для группы сравнения – скудный ($p < 0,001$). Культуральное исследование остается одним из самых распространенных

и доступных методов микробиологического исследования, позволяет определить чувствительность инфекции к антибактериальным лекарственным средствам, что позволяет составить план дальнейшего лечения.

Различия в частоте выявления микроорганизмов при использовании культурального метода и метода секвенирования 16S рНК объясняются наличием в составе биоценоза эндометрия труднокультивируемых видов бактерий. Таким образом, метод секвенирования 16S рНК дает возможность узнать об основных, наиболее широко представленных элементах сообщества и структуре микробиома матки, что особенно актуально у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием, поскольку эти данные определяют успех имплантации [3, 6, 9, 13, 14, 17, 21–23, 36, 37, 39, 40].

3. Доминирующим видом монокультуры у пациенток группы сравнения были *Lactobacillus spp.*, в основной группе лактобактерии как монокультура выделялись значительно реже ($p < 0,001$). У пациенток основной группы в составе микробиома полости матки, определенного путем секвенирования участков гена 16S рНК, статистически значимо чаще встречаются *Dialister spp.*, ($p = 0,012$), *Leptotrichia spp.* ($p = 0,008$), *Porphyromonas spp.* ($p = 0,006$), *Prevotella spp.* ($p = 0,006$). У пациенток основной группы в составе эндометриального биотопа отмечены статистически значимые корреляционные связи между *Campylobacter spp.* и *Eubacterium spp.* ($R = 0,702$), что может свидетельствовать о синергическом взаимодействии данных микроорганизмов в развитии хронического эндометрита. Полученные результаты показывают, что более чем в 90% случаев полость матки не стерильна и содержит генетический материал микроорганизмов, характеризующийся большим разнообразием видов и их сочетаний, формирующих в полости матки уникальный биоценоз. Однако для микробиома полости матки при хроническом эндометрите характерно большое разнообразие сочетаний условно патогенных микроорганизмов, а для пациенток группы сравнения – контаминация полости матки одним видом микроорганизмов.

Несовпадение видов микроорганизмов в цервикальном канале, выявленных методом ПЦР, и полости матки, выявленных методом секвенирования участков гена 16S рНК, достоверно чаще встречается у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,001$). Отсутствие патогенных микроорганизмов в цервикальном канале при исследовании методом ПЦР ассоциировано с наличием *Lactobacillus spp.* в полости матки у пациенток группы сравнения ($p = 0,001$) [6, 9, 13, 14, 17, 21–23, 39, 40].

4. При исследовании биоценоза влагалища установлено, что параметрами, статистически значимо влияющими на течение хронического эндометрита, являются уровень лактобактерий $\leq 7,9$ Lg г.э., ($p < 0,001$), общая бактериальная обсемененность влагалища $\geq 8,1$ Lg г.э. ($p = 0,009$), уровень *Candida spp.* $\geq 3,5$ Lg г.э. ($p = 0,004$), уровень *Megasphaera spp.* + *Veilonella spp.* + *Dialister spp.* $\geq 5,4$ Lg г.э. ($p = 0,040$). У пациенток основной группы достоверно чаще определялся выраженный анаэробный дисбиоз ($p = 0,009$), умеренный смешанный дисбиоз ($p = 0,033$), у большинства пациенток группы сравнения был абсолютный нормоценоз — 65,45% ($p = 0,001$) [6, 8, 9, 12, 25, 38, 41, 42].

5. У пациенток с хроническим эндометритом сложный состав микробиома эндометрия характеризуется развитием воспаления, что требует проведения лечебных мероприятий. При определении показаний для проведения противовоспалительной терапии пациенткам, у которых микробный состав эндометрия определяли с помощью метода секвенирования 16S рРНК, наибольшей клинической значимостью обладает определение уровня гемоксигеназ в сыворотке крови с определением их пороговых значений. Маркерами развития воспаления является уровень НО-1 $> 0,250$ нг/мл, НО-2 $> 0,115$ нг/мл ($p = 0,001$) [6, 13, 14, 17, 21 – 23, 28, 29].

6. Учитывая высокую частоту нарушений репродукции у пациенток с хроническим эндометритом, особенно актуально определение в эндометрии неблагоприятных для имплантации локальных нарушений иммунного статуса. Использование в диагностике хронического эндометрита иммуногистохимических исследований с использованием разных по своей направленности моноклональных антител позволяет оценить активность воспаления и характер нарушений местного иммунитета эндометрия, оценить экспрессию рецепторов половых гормонов. У пациенток основной группы CD56 определялись в большом количестве в строме эндометрия, при этом количество клеток увеличивалось в функциональном слое эндометрия и в железах эндометрия. FoxP3+T-регуляторные лимфоциты определялись преимущественно в лимфоидных инфильтратах, либо в непосредственной близости от них. Маркерами для развития хронического эндометрита являются пороговые значения CD56 ≥ 9 клеток ($p < 0,001$), экспрессия FoxP3 позитивных лимфоцитов ≥ 0 клеток ($p < 0,001$), экспрессия НО-1 позитивных клеток > 5 клеток ($p < 0,001$).

Концентрация цитокинов достоверно не отличается у пациенток с хроническим эндометритом и без него, что может свидетельствовать о том, что нарушения иммунного ответа при хроническом эндометрите носят локальный характер и не отражаются на системном уровне цитокинов [7, 10, 15–20, 35–37].

7. У пациенток с хроническим эндометритом выявлены нарушения экспрессии рецепторов половых гормонов: ER в железах $\geq 44,00\%$ ($p < 0,001$), ER в строме эндометрия $\geq 42,00\%$ ($p = 0,009$), ER на поверхностном эпителии $\geq 2,00\%$ ($p = 0,001$), PR в железах эндометрия $\leq 76,00\%$ ($p < 0,001$), PR в строме $\leq 95,00\%$ ($p = 0,023$), PR на поверхностном эпителии $\leq 76,00\%$ ($p = 0,008$). Уровень прогестерона в сыворотке крови у пациенток основной группы значимо более высокий, по сравнению с группой сравнения ($p = 0,001$) [4, 7, 10, 16, 18, 19, 24, 34, 35–37].

8. При оценке имплантационной способности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом установлено снижение рецептивности репродуктивной ткани, о чем свидетельствует статистически значимо более низкий уровень АМГФ в сыворотке крови ($p = 0,001$) и в ткани эндометрия ($p = 0,002$) у пациенток с хроническим эндометритом. Значимым для развития хронического эндометрита является пороговый уровень АМГФ в сыворотке крови $< 9,56$ нг/мл ($p < 0,001$), уровень АМГФ в ткани эндометрия $< 0,76$ нг/мл ($p < 0,001$) [5, 11, 27].

9. Хронический воспалительный процесс эндометрия ассоциирован с нарушением рецепции мембранных рецепторов половых гормонов: мембранный компонент рецептора прогестерона 1 определяется значимо реже у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,001$); экспрессия рецептора эстрогена, связанного с G-белком, значимо ниже у пациенток с хроническим эндометритом ($p < 0,001$). Выявленные особенности рецепции обуславливают высокий риск развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (OR=26,42; 95% ДИ 1,64–429; $p = 0,002$) [20, 24, 26, 29].

10. Разработан диагностический алгоритм, включающий: определение особенностей микробиома полости матки у пациенток с хроническим эндометритом методом секвенирования 16S рРНК, культуральным исследованием, методом ПЦР и биоценоза влагалища; выявление нарушений локального иммунного статуса с определением пороговых значений CD56, экспрессии FoxP3 позитивных лимфоцитов, экспрессии HO-1 позитивных клеток; выявление наиболее значимых маркеров воспаления (HO-1 $> 0,250$ нг/мл, HO-2 $> 0,115$ нг/мл); выявление

нарушений экспрессии рецепторов половых гормонов: ER и PR в железах, в строме эндометрия, на поверхностном эпителии, определение уровня АМГФ в сыворотке крови и в ткани эндометрия для оценки имплантационной способности эндометрия. Внедрение данных диагностических мероприятий у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями способствует определению показаний и дифференцированному выбору терапии [6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 35–44].

11. Разработана и внедрена комплексная персонифицированная программа этиотропного, патогенетически обоснованного лечения, медицинской профилактики хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями включающая несколько этапов:

I этап: антибактериальная и противовирусная терапия. Определение показаний для назначения антибактериальных и противовирусных лекарственных средств при хроническом эндометрите и дифференцированный выбор лекарственного средства.

II этап: управление воспалительным процессом при хроническом эндометрите на основании установленных клинико-патогенетических особенностей течения с коррекцией гормональных, иммунологических нарушений и дисбиоза матки и влагалища.

III этап: медицинская реабилитация и прегравидарная подготовка на основании оценки молекулярно-генетических, иммуногистохимических и гормональных показателей.

Внедрение данной программы увеличивает эффективность лечения репродуктивных нарушений (реализация детородной функции с благоприятным исходом) и позволяет получить экономический эффект от снижения затрат на лечение женщин с хроническим эндометритом в сумме 262 рубля 73 копейки в расчете на одного пациента при использовании разработанных технологий [18, 22, 28, 40, 43].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенный алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток с репродуктивными нарушениями – при бесплодии, преждевременной потере беременности, после неудачных попыток ВРТ.

1. С целью повышения эффективности диагностических мероприятий у пациенток с нарушением репродуктивной функции проводится аспирационная биопсия эндометрия с одновременной оценкой биоценоза влагалища, микробного состава эндометрия, экспрессии рецепторов половых

гормонов и локальных иммунных нарушений. Для определения имплантационной способности эндометрия проводится определение АМГФ в сыворотке крови, либо в участке слизистой матки, что особенно показано пациентам перед процедурами ВРТ. Значимым для развития хронического эндометрита является пороговый уровень АМГФ в сыворотке $<9,56$ нг/мл, уровень АМГФ в ткани эндометрия $<0,76$ нг/мл [43, 44].

2. Лечение пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия изучен с помощью культурального метода, проводится в зависимости от выявленного микроорганизма с учетом чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам. В случае отсутствия роста микроорганизмов в полости матки антибактериальная терапия не проводится. Лечение хронического эндометрита пациенток, у которых микробиологический состав эндометрия изучен с помощью ПЦР, назначается эмпирически с учетом выделенного микроорганизма. В случае отсутствия ДНК микроорганизмов, антибактериальная терапия не проводится.

3. Для выбора способа лечения пациенток с хроническим эндометритом, у которых микробиологический состав эндометрия изучен с помощью секвенирования 16S рРНК, рекомендуется определение уровней НО-1 и НО-2, С-реактивного белка. При выборе лекарственного средства предпочтительно использование комбинированного лечения: цефалоспорин III поколения+метронидазол или фторхинолон II поколения+метронидазол. Антибактериальная терапия назначается при повышении уровня С-реактивного белка выше 5 мг/л, НО-1 $>0,250$ нг/мл, НО-2 $>0,115$ нг/мл. В случае, если С-реактивный белок, НО-1, НО-2 в пределах нормальных значений, антибактериальная терапия не проводится.

4. Решение о необходимости гормональной терапии принимается при получении результатов иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов прогестерона. Терапия гестагенами назначается при экспрессии PR в железах и на поверхности эпителия $\leq 76,00\%$, PR в строме — $\leq 95,00\%$. В случае снижения экспрессии рецептора прогестерона ниже пороговых значений назначается гормональная терапия дидрогестероном или микронизированным прогестероном во вторую фазу менструального цикла в течение 3 месяцев после противовоспалительного лечения [43].

5. Пациентам с хроническим эндометритом, у которых не выявлены микроорганизмы в полости матки, назначается лекарственное средство,

содержащее стрептокиназу 15000 МЕ, стрептодорназу 1250 МЕ (курс лечения 9 дней, 18 суппозиторияев). После проведения противовоспалительной терапии пациенткам с хроническим эндометритом рекомендовано физиотерапевтическое лечение.

6. Так как хронический эндометрит ассоциирован с дисбиозом влагалища, целесообразно использование молекулярно-генетического исследования для оценки биоценоза нижних половых путей (ПЦР в режиме реального времени). Учитывая, что протективным уровнем лактобактерий, обеспечивающим отсутствие воспаления в эндометрии является уровень $\geq 7,9$ Lg г.э., пациенткам с хроническим эндометритом в составе коррекции дисбиоза влагалища патогенетически обосновано назначение препаратов, содержащих ацидофильные лактобактерии. У пациенток с выраженным и умеренным анаэробным дисбиозом рекомендуется использовать двухэтапную схему лечения с применением клиндамицина (крем 2% 5,0 интравагинально) и лактобактерий ацидофильных. Пациенткам, у которых дисбиоз ассоциирован с грибами рода *Candida*, назначается натамицин в форме вагинальных суппозиторияев. У пациенток со смешанным дисбиозом и условным дисбиозом назначается лекарственное средство хлоргексидина биглюконат.

7. Разработанная программа диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями позволяет реализовать детородную функцию у данных пациентов с ранее неблагоприятными исходами. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в лечебных учреждениях, оказывающих медицинскую помощь гинекологическим пациентам с нарушением репродуктивного потенциала; в центрах ВРТ; в образовательном процессе высших учебных заведений медицинского профиля и последипломного образования Республики Беларусь.

Список публикаций соискателя

Статьи в журналах

1. Лызикова, Ю. А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Ю. А. Лызикова // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 2 (16). – С. 80–83.

2. Лызикова, Ю. А. Особенности диагностики внутриутробных инфекций / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 1 (27). – С. 66–69.

3. Лызикова, Ю. А. Применение лекарственных средств во время беременности / Ю. А. Лызикова, Е. А. Эйныш // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С. 88–95.

4. Лызикова, Ю. А. Определение антимюллерова гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 3 (41). – С. 67–71.

5. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушения репродуктивной функции у женщин / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3. – С. 9–16.

6. Микробиологический состав половых путей и эндометрия: значение в развитии патологии репродукции / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Охрана материнства и детства. – 2017. – № 1 (29). – С. 19–22.

7. Показатели гормонального фона и цитокинового статуса у пациенток репродуктивного возраста / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1 (51). – С. 36–39.

8. Лызикова, Ю. А. Клинико-микробиологические особенности бактериального вагиноза / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 15–18.

9. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская // Охрана материнства и детства. – №2 (30). – 2017. – С. 5–7.

10. Лызикова, Ю. А. Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова,

Д. А. Зиновкин // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №2 (56). – С. 24–28.

11. Лызикова, Ю. А. Оценка уровня альфа-2-микроглобулина фертильности на системном и тканевом уровнях как показатель функционального состояния эндометрия / Ю. А. Лызикова, Н. М. Голубых, А. Е. Козлов // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3 (57). – С. 26–30.

12. Лызикова, Ю. А. Микробиоценоз половых путей у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – № 4. – С. 545–548.

13. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК / Ю. А. Лызикова, О. В. Осипкина, А. А. Зятков, Н. Н. Рубаник // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 4 (58). – С. 24–30.

14. Определение видового состава микробных сообществ в образцах различных тканей человека с использованием технологии фрагментного анализа ДНК / Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, О. Ю. Баранов, А. А. Зятков, А. С. Шафорост, Э. Н. Платошкин, Д. Ю. Рузанов, Ю. А. Лызикова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – 2018. – № 4 (7). – С. 488–496.

15. Лызикова, Ю. А. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии FoxP3 и CD56 в эндометрии / Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 1 (59). – С. 35–40.

16. Лызикова, Ю. А. Клинико-морфологические особенности эндометрия при бесплодии: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов / Ю. А. Лызикова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – № 2. – С. 173–178.

17. Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 122–127.

18. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 3 (61). – С. 29–32.

19. Лызикова, Ю. А. Женское бесплодие как многофакторная проблема / Ю. А. Лызикова // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2 (34). – С. 5–8.

20. Lyzikova, Yu.A. Increase in FoxP3, CD56 immune cells and decrease in glands PGRMC1 expression in the endometrium are associated with recurrent miscarriages / Y. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin, Md Z. I. Pranjol // *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – Vol. 245. – P. 121–126.

21. Лызикова, Ю. А. Определение микробиологического состава эндометрия методом секвенирования 16S рРНК у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // *Вятский медицинский вестник*. – 2020. – № 2 (66). – С. 24–29.

22. Лызикова, Ю. А. Выбор антибактериальной и антимикотической терапии хронического эндометрита на основании результатов микробиологического исследования эндометрия / Ю. А. Лызикова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 45–52.

23. Лызикова, Ю. А. Микробиом полости матки у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2020. – № 19 (6). – С. 79–85.

24. Лызикова, Ю.А. Особенности продукции и рецепции половых гормонов у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – С. 144–148.

25. Лызикова, Ю. А. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития хронического эндометрита / Ю. А. Лызикова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 76–79.

26. Лызикова, Ю.А. Гиперпластические процессы эндометрия в постменопаузе / Ю. А. Лызикова, А. Н. Лызиков // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2021. – № 18 (1). – С. 48–54.

27. Лызикова, Ю. А. Определение $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия как маркера хронического эндометрита / Ю. А. Лызикова // *Медицинские новости*. – 2021. – № 2 (317). – С. 80–82.

28. Лызикова, Ю. А. Уровень гемоксигеназ как показание для коррекции микробиома эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова // *Охрана материнства и детства*. – 2021. – № 1 (37). – С. 5–9.

29. Лызикова, Ю. А. Значение определения GPER1, HO-1, HO-2 в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин, Е. В. Воропаев // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2021. – Т.18, № 3. – С. 168–174.

Материалы конференций

30. Лызикова, Ю. А. Критерии диагностики хламидийной инфекции / Ю. А. Лызикова // Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию здравоохранения Республики Беларусь. Минск, 19 июня 2009 г. / Министерство Здравоохранения Республики Беларусь; редкол.: В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2009. – С. 429–431.

31. Вергейчик, Г. И. Папилломатоз верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики / Г. И. Вергейчик, В. П. Ситников, Ю. А. Лызикова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей», Гомель, 20–21 мая 2010 г. / Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». – Гомель, 2010. – С. 14–16.

32. Осложнения беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. А. Лызикова, М. С. Бачище, В. Г. Семак, С. Е. Мальцева // Материалы ежегодной научно-практической конференции «Актуальные проблемы Гомельской области», Гомель, 7 октября 2011 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Управление здравоохранения Гомельского облисполкома, Гомельская обл. клиническая больница; под общ. ред. А. И. Касима, А. А. Литвина. – Гомель, 2011. – С. 64–66.

33. Исходы гестационного процесса у пациенток с начавшимся самопроизвольным выкидышем в первом триместре беременности / Е. А. Эйныш, Ю. А. Лызикова, Л. А. Мартинчик, И. О. Вакульчик // Тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 ноября 2012 г. – [Опубликовано в журнале] Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – 2012. – № 5 (23) – С. 226–229.

34. Лызикова, Ю.А. Связь антимюллера гормона с различными факторами бесплодия / Ю. А. Лызикова, Т. Н. Захаренкова, А. А. Стариков // Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» и 23-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 13–14 ноября 2014 г. / Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение

образования «Гомельский государственный медицинский университет»; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – С. 32–34.

35. Лызикова, Ю. А. Морфо-функциональные особенности эндометрия у пациенток с нарушениями репродуктивной функции / Ю. А. Лызикова, Е. В. Воропаев, Д. А. Зиновкин, О. В. Осипкина // Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 27-й итоговой научной сессии «Гомельского государственного медицинского университета. Гомель, 02–03 ноября 2017 г. / Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 496–497.

36. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики / Ю. А. Лызикова // Материалы X Съезда акушеров-гинекологов и неонатологов РБ, Минск, 9–10 ноября 2017 г. – [Опубликовано в журнале] Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 803–806.

37. Лызикова, Ю. А. Возможности диагностики хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции / Ю. А. Лызикова // Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета, Курск, 02 февраля 2018 г: в 2 т. / Курский государственный медицинский университет; под редакцией В.А.Лазаренко. – Курск, 2018. – С. 408–411.

38. Лызикова, Ю. А. Нарушения биоценоза половых путей у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 29–30 ноября 2018 г. / Гомельский государственный медицинский университет; А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2018. – С. 285–287.

39. Лызикова, Ю.А. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16SpPНК / Ю. А. Лызикова // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения», Гомель, 29 марта 2019 г. / Гомельский государственный медицинский университет; под редакцией Т. Н. Захаренковой – Гомель: ГомГМУ, 2019. – С. 48–50.

40. Лызикова, Ю. А. Выбор терапии хронического эндометрита на основании результатов микробиологического исследования эндометрия / Ю. А. Лызикова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 75-ой научной сессии ВГМУ, Витебск, 29–30 января 2020 г. / ВГМУ; под ред. А. Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ, 2020. – С. 264–265.

41. Лызикова, Ю. А. Нарушение биоценоза половых путей как фактор риска развития патологии репродукции / Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская // Урогенитальные инфекции в акушерстве и гинекологии. Современные возможности диагностики и лечения: материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гомель, 31 марта 2021 г. / Минск, «Профессиональные издания», 2021. – С.40–41.

42. Лызикова, Ю. А. Дисбиоз влагалища как предиктор репродуктивных нарушений / Ю. А. Лызикова // V Полесский урологический форум, Гомель, 10-11 июня, 2021 г.: сборник материалов, под редакцией Н. И. Симченко [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2021.– С. 43–46.

Инструкции по применению

43. Метод диагностики хронического эндометрита: инструкция по применению № 223–1218: утв. 28.12.2018 / сост. Ю. А. Лызикова, Е. В. Воропаев, Е. И. Рублевская, О. В. Осипкина, Д. А. Зиновкин, Н. А. Бонда. – Гомель, 2018. – 12 с.

44. Метод определения видового состава микробных сообществ с использованием Т-ПДРФ анализа рДНК-маркеров: инструкция по применению № 120–1118: утв. 30.11.2018 / сост. Е. В. Воропаев, О.В. Осипкина, О.Ю. Баранов, Д.Ю. Рузанов, Ю.А. Лызикова, Э.Н. Платошкин, А.А. Зяцьков, А.С. Шафарост, В.И. Зайцева. – Гомель, 2018. – 20 с.

РЭЗІЮМЭ

Лызікава Юлія Анатольеўна

Хранічны эндаметрыт ў рэпрадуктыўным узросце: этыялогія, патогенез, дыягностыка, лячэнне і медыцынская прафілактыка

Ключавыя словы: хранічны эндаметрыт, альфа-2- мікраглабулін фертыльнасці, рэцэптар эстрагену, звязаны з G-бялком, рэцэптар эстрагену, рэцэптар прогестерона, мембранны кампанент 1 рэцэптара прогестерона.

Мэта працы: распрацаваць персаніфікаваную праграму дыягностыкі, этапнага этиятропнага і патагенетычна абгрунтаванага лячэння, медыцынскай прафілактыкі хранічнага эндаметрыту ў жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту на падставе комплекснага шматфактарнага аналізу клініка-анамнестычных фактараў, ўстанаўлення мікрабіялагічных, імуналагічных, малекулярна-генетычных і гарманальных асаблівасцяў развіцця і плыні захворвання; выяўлення новых маркераў запаленчага працэсу.

Метады даследавання: клінічны, лабараторны, марфалагічны, імунагістахімічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ўсталяваная частата хранічнага эндаметрыту ў пацыентак рэпрадуктыўнага ўзросту, ацэнена роля захворвання ў развіцці паталогіі рэпрадуктыўнай сістэмы. Праведзена комплексная ацэнка гарманальных парушэнняў на лакальным і сістэмным узроўнях, устаноўлены парушэнні як геномных, так і негеномных эфектаў палавых гармонаў; значныя крытэрыі дыягностыкі хранічнага эндаметрыту, паказанні для правядзення тэрапіі, вызначаны мікрабіялагічны склад эндаметрыя з выкарыстаннем розных метадаў дыягностыкі. Устаноўлены крытэрыі дыягностыкі функцыянальнага стану эндаметрыя, распрацавана праграма дыферэнцыраванага выбару тэрапіі ў жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту з хранічным эндаметрытам, якая дазваляе палепшыць рэпрадуктыўныя зыходы ў пацыентак з хранічным эндаметрытам.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі даследавання могуць быць выкарыстаны для дыягностыкі і лячэння хранічнага эндаметрыту.

Вобласць прымянення: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Лызикова Юлия Анатольевна

Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и медицинская профилактика

Ключевые слова: хронический эндометрит, альфа-2-микроглобулин фертильности, рецептор эстрогена, связанный с G-белком, рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, мембранный компонент 1 рецептора прогестерона.

Цель работы: Разработать персонифицированную программу диагностики, этапного этиотропного и патогенетически обоснованного лечения, медицинской профилактики хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста на основании комплексного многофакторного анализа клинико-anamнестических факторов, установления микробиологических, иммунологических, молекулярно-генетических и гормональных особенностей развития и течения заболевания; выявления новых маркеров воспалительного процесса.

Методы исследования: клинический, лабораторный, морфологический, иммуногистохимический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: Впервые установлена частота хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста, оценена роль заболевания в развитии патологии репродуктивной системы. Проведена комплексная оценка гормональных нарушений на локальном и системном уровнях, установлены нарушения как геномных, так и негеномных эффектов половых гормонов; значимые критерии диагностики хронического эндометрита, показания для проведения терапии, определён микробиологический состав эндометрия с использованием различных методов диагностики. Установлены критерии диагностики функционального состояния эндометрия, разработана программа дифференцированного выбора терапии у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом, позволяющая улучшить репродуктивные исходы у пациенток с хроническим эндометритом.

Рекомендации по использованию: результаты исследования могут быть использованы для диагностики и лечения хронического эндометрита.

Область применения: акушерство и гинекология.

SUMMARY

Lyzikova Yuliya

Chronic endometritis in the reproductive age: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and medical prevention

Keywords: chronic endometritis, alpha-2-microglobulin of fertility, estrogen receptor associated with G-protein, estrogen receptor, progesterone receptor, membrane component 1 of the progesterone receptor.

The purpose of the work: To develop a personalized program of diagnostics, stage-by-stage etiotropic and pathogenetically based treatment, medical prevention of chronic endometritis in women of reproductive age on the basis of a complex multifactorial analysis of clinical and anamnestic factors, establishment of microbiological, immunological, molecular genetic and hormonal features of the development and course of the disease; identification of new markers of the inflammatory process.

Research methods: clinical, laboratory, morphological, immunohistochemical, statistical.

The results obtained and their novelty:

For the first time, the frequency of chronic endometritis in patients of reproductive age was established, the role of the disease in the development of pathology of the reproductive system was evaluated. A comprehensive assessment of hormonal disorders at the local and systemic levels was carried out, violations of both genomic and non-genomic effects of sex hormones were established; significant criteria for the diagnosis of chronic endometritis, indications for therapy, the microbiological composition of the endometrium was determined using various diagnostic methods. The criteria for diagnosing the functional state of the endometrium were established, a program of differentiated choice of therapy was developed in women of reproductive age with chronic endometritis, which allows improving reproductive outcomes in patients with chronic endometritis.

Recommendations for the use: the results of the study can be used for the diagnosis and treatment of chronic endometritis.

Application: Obstetrics and Gynecology

Научное издание

Лызикова Юлия Анатольевна

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ В РЕПРОДУКТИВНОМ
ВОЗРАСТЕ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности – 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 26.11.2021.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². Гарнитура «Гаймс».
Усл. печ. л. 2,33. Уч.-изд. л. 2,42. Тираж 65 экз. Заказ № 546.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.