

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БУЯНКИНА

Анастасия Евгеньевна

**ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ПОЗДНИМ
САМОПРОИЗВОЛЬНЫМ ВЫКИДЫШЕМ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРИРОДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.4. – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ремнева Ольга Васильевна
доктор медицинских наук, профессор

Барнаул – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПОЗДНИЙ САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ ВЫКИДЫШ: ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Факторы риска, этиология, патогенез поздних самопроизвольных выкидышей	15
1.2. Хронический эндометрит как причина неудач в реализации репродуктивной функции женщины	19
1.3. Современные подходы к оздоровлению женщин с хроническим эндометритом и репродуктивной дисфункцией	26
1.3.1. Природные физические факторы в прегравидарной подготовке пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн и методология исследования	38
2.2. Характеристика методик бальнеотерапии	46
2.3. Лабораторные методы исследования	48
2.4. Гистологические и иммуногистохимические методы исследования	49
2.5. Инструментальные методы исследования	50
2.6. Статистические методы исследования	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ФАКТОРЫ РИСКА ПОЗДНЕГО САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША	52
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с поздними самопроизвольными выкидышами	52
3.2. Спонтанный и привычный поздний выкидыш: сопоставления и механизмы самопроизвольного прерывания беременности	59
3.3. Факторы риска и модель прогнозирования реализации позднего самопроизвольного выкидыша	65

Глава 4. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИРОДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА	71
4.1. Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита	71
4.2. Оценка противовоспалительной эффективности природных физических факторов и модуляции стероидогенеза в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита.....	76
4.3. Оценка эффективности прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом и личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша	81
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Охрана репродуктивного здоровья является приоритетным направлением в здравоохранении, что связано с нарастанием соматической и гинекологической заболеваемости женщин фертильного возраста, а также сокращением их числа в популяции. Стабильные показатели самопроизвольных репродуктивных потерь на фоне прогрессивного ухудшения демографической ситуации приносят в данную проблему как медицинский, так и социальный аспект. Согласно данным Росстата, в 2023 году в РФ зарегистрированы худшие показатели по уровню рождаемости с начала XXI века, и в ближайшие годы она будет сокращаться [110].

Неблагоприятный вектор развития демографической ситуации определяют самопроизвольные потери беременности, из которых 20% приходится на поздние выкидыши. Их этиология разнообразна и зависит от многих факторов. Среди основных причин выделяют инфекционные процессы различной локализации, маточный фактор, патологию системы гемостаза, эндокринопатии [5, 18, 62, 84, 87, 116]. Не менее 80% случаев истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), являющихся одним из пусковых механизмов позднего самопроизвольного выкидыша, ассоциированы с интраамниальной инфекцией [41, 108].

Привычный выкидыш у многих женщин обусловлен наличием хронического эндометрита (ХЭ) [63, 69, 80, 102, 109, 113]. Длительная антигенная стимуляция локального иммунитета при персистенции инфекционного агента в эндометрии приводит к потере способности ткани к полной элиминации возбудителя, изменению цитокинового статуса, фибропластическим изменениям, нарушению секреторной трансформации эндометрия за счет aberrантной экспрессии рецепторов и резистентности к прогестерону [105, 124, 133, 134].

В связи с вышеизложенным очевидно, что первостепенное значение на этапе преконцепционной подготовки имеет выявление и коррекция модифицируемых

факторов риска, своевременное комплексное обследование и коррекция выявленных нарушений до наступления беременности.

Прегравидарная подготовка основывается на комплексном применении лечебно-профилактических мероприятий - этиотропная антибактериальная, противовирусная, иммуномодулирующая, противовоспалительная, фибринолитическая терапия, что приводит к модуляции иммунологического статуса эндометриальной ткани и коррекции эндометриопатии [29, 76, 77, 79].

Согласно многочисленным научным исследованиям, эффективными методами коррекции репродуктивной дисфункции на фоне ХЭ являются комплексные реабилитационные программы с применением природных и преформированных физических факторов за счет многокомпонентности лечебного воздействия при минимизации медикаментозной нагрузки на организм женщины. Доказано улучшение гемодинамики, нормализация цитокинового статуса, восстановление рецепторного аппарата и циклической трансформации эндометрия, что приводит к успешному наступлению и вынашиванию беременности у пациенток с нарушениями фертильности [13, 17, 30, 31, 166].

Сложность патогенетических механизмов формирования ХЭ, контраверсионность подходов к терапии и реабилитации при эндометриальной дисфункции обуславливают целесообразность научного поиска новых и эффективных методов восстановительной терапии пациенток с ХЭ, что и определило актуальность нашего исследования. Заслуживающим внимания представляется курс прегравидарной подготовки в санаторных условиях с включением в него сочетанного воздействия природных физических факторов (ПФФ) города-курорта Федерального значения Белокуриха.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время остается открытым вопрос этиологии позднего самопроизвольного выкидыша (ПСВ) при многообразии предикторов его развития,

что создает сложности для корректной терапии и профилактики данного осложнения, обуславливая риски повторных неблагоприятных исходов.

Известно, что патогенетический вектор самопроизвольного прерывания беременности сводится к морфофункциональной дисфункции эндометрия, ассоциированной с ХЭ [28, 88, 127, 132, 146]. Доминирует мнение, что именно микроорганизмы играют ключевую роль в его развитии [4, 14, 26, 34, 143, 144]. Другая точка зрения предполагает, что главная проблема кроется во взаимодействии между бактериями и иммунитетом внутренней оболочки матки, а не в обычной персистенции микроорганизмов [50, 105, 142].

До сих пор остается нерешенной задачей имплантационная способность эндометрия при преодолении репродуктивных неудач, не ясны критерии готовности эндометрия к беременности и вопросы прогнозирования восстановления репродуктивной функции, сохраняется контраверсионной лечебная тактика [3, 9, 24, 37, 48, 49, 83, 94, 95]. На сегодняшний день унифицированные подходы к терапии и реабилитации при эндометриопатии отсутствуют. В клинической практике большинство специалистов придерживаются персонифицированного и дифференцированного подхода к прегестационной подготовке пациенток с ХЭ. В этой связи программы прегравидарной подготовки многокомпонентны и разнообразны [15, 38, 79, 89]. Все это диктует необходимость поиска альтернативных методов терапии.

В России накоплен большой опыт использования ПФФ в комплексной терапии гинекологических заболеваний [11, 12, 20, 38, 44, 55, 103, 107]. Начало оздоровительных мероприятий после наступления беременности существенно не влияет на перинатальный исход, поэтому они должны быть начаты в преконцепционный период, что соответствует современным постулатам стратегии перинатального риска. В ряде работ показана эффективность бальнеотерапии и пелоидотерапии в комплексных программах восстановления репродуктивной функции на этапе планирования беременности [13, 33, 89, 125, 166].

Таким образом, результаты многочисленных практико-научных исследований указывают на необходимость индивидуализированного подхода и поиска новых эффективных программ прегравидарной подготовки женщин с нарушениями репродуктивной функции на фоне ХЭ. Разработка комплекса оздоровительных мероприятий с применением климатического воздействия, термальных вод с низким содержанием радона города-курорта Федерального значения Белокуриха, пелоидов и фитосборов Алтайского края, как доминирующей составляющей реабилитационного этапа, являются основой проблемы улучшения репродуктивного прогноза пациенток с ПСВ в анамнезе.

Цель исследования

Улучшить репродуктивный прогноз у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе путем коррекции эндометриальной дисфункции природными физическими факторами на прегравидарном этапе.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша и вывести прогностическую формулу его реализации.
2. Выявить различия клинико-anamнестических характеристик пациенток с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем в анамнезе.
3. Разработать экспериментальную модель хронического эндометрита на самках крыс линии Wistar и изучить влияние радонотерапии, пелоидотерапии, сочетанного применения природных физических факторов на состояние поврежденного эндометрия.
4. Оценить влияние радонотерапии, пелоидотерапии и сочетанного применения природных физических факторов на стероидогенез самок крыс линии Wistar.

5. Сравнить иммуногистохимические характеристики эндометрия у пациенток с личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша на фоне хронического эндометрита до и после курса прегравидарной подготовки с включением в него природных физических факторов и определить репродуктивный прогноз.

Научная новизна исследования

Определены клинико-anamнестические факторы риска позднего спонтанного и привычного самопроизвольного выкидыша.

Создана прогностическая математическая формула реализации позднего самопроизвольного выкидыша, имеющая диагностическую точность 75,7%.

Установлены клинико-anamнестические различия пациенток с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем.

Впервые разработана экспериментальная модель хронического эндометрита на лабораторных животных - самках крыс линии Wistar с повреждением эндометрия штаммом кишечной палочки (получен патент РФ на изобретение №2823135 от 18.07.2024 г. «Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита у крыс»).

Экспериментально доказаны противовоспалительный эффект слабоминерализованной ($M - 0,32 \text{ г/дм}^3$) щелочной ($pH - 9,5-9,6$) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5 \text{ нКи/дм}^3$) и природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия и модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс.

Изучено влияние слабоминерализованной ($M - 0,32 \text{ г/дм}^3$) щелочной ($pH - 9,5-9,6$) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5 \text{ нКи/дм}^3$) Белокурихинского месторождения и природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи озера

Мормышанское Романовского района Алтайского края на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия в условиях хронического воспаления у пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Углублены знания об особенностях социально-экономического статуса, соматического и репродуктивного здоровья у женщин - жительниц Алтайского края с поздним спонтанным и привычным самопроизвольным выкидышем, уточнены у них факторы риска и механизмы прерывания беременности.

Разработана экспериментальная модель хронического эндометрита на основе штамма кишечной палочки для дальнейшего изучения влияния различных лечебных факторов на ткань эндометрия в условиях хронического воспаления.

Определена эффективность применения термальных вод с низким содержанием радона, пелоидотерапии и сочетанного применения природных физических факторов для восстановления поврежденного эндометрия в эксперименте, что может быть использовано в комплексе прегравидарной подготовки пациенток с нарушением репродуктивной функции, обусловленным хроническим эндометритом.

Доказано модулирующее влияние природных физических факторов на стероидогенез самок крыс, что обуславливает возможности дальнейшей оптимизации тактики ведения инфертильных пациенток с воспалительными и гормонально-зависимыми заболеваниями гениталий.

Апробировано применение комплекса природных физических факторов с включением термальных ванн с низким содержанием радона, пелоидотерапии в виде грязевых аппликаций, фитосборов в климатических условиях города-курорта Белокурихи на этапе прегестационной подготовки женщин с хроническим эндометритом и поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе.

Методология и методы исследования

В исследовании использовалась общенаучная методология, основанная на доказательной медицине и комплексном подходе к анализу результатов. При проведении научной работы были задействованы современные клинические, функциональные, лабораторные, иммуногистохимические, гистологические методы диагностики с последующим анализом данных с помощью программного обеспечения. Поскольку научное исследование носило клиничко-экспериментальный характер, то нами соблюдались требования международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека и животных.

План научной работы соблюдал принципы Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и Правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г., № 266.

Этап до проведения клинических исследований соблюдал принципы гуманного обращения с животными, в соответствии с Европейской Конвенцией о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986).

Исследование рассмотрено и одобрено на заседании Локального комитета по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол №9 от 28 октября 2021 г. Все пациентки дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. У всех пациенток после позднего самопроизвольного выкидыша выявляются воспалительные изменения в хорионе/последе и эндометрии, независимо от анамнестических факторов риска, к которым относятся: операции на органах малого таза, искусственные аборты, хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, органов малого таза, мочевыделительной системы,

патология шейки матки и курение. Математическая формула позволяет предсказать его реализацию с диагностической точностью 75,7%.

2. Природные физические факторы в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита обладают максимально выраженной противовоспалительной эффективностью при их сочетанном применении, уменьшая плотность воспалительного инфильтрата на 88,7%, и модулирующим влиянием на стероидогенез самок крыс, в венозной крови которых повышается уровень прогестерона. При монотерапии термальной водой с низким содержанием радона ($5,0 - 9,5$ нКи/дм³) в крови экспериментальных животных происходит повышение уровня прогестерона при одновременном снижении эстрадиола.

3. Комплексная прегравидарная подготовка с включением в нее природных физических факторов города-курорта Белокурихи позволяет пациенткам с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе на фоне хронического эндометрита восстановить иммуногистохимический потенциал эндометрия и улучшить репродуктивный прогноз.

Степень достоверности результатов

Достоверность и обоснованность результатов научного труда обеспечены непротиворечивостью, логичностью и последовательностью реализации теоретико-методологических основ исследования, которые подтверждены доклинической экспериментальной частью работы, большим объемом клинического материала, использованием современных инструментальных и лабораторных методов диагностики.

Результаты математико-статистической обработки данных, выполненных с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2021, IBM SPSS Statistics, явились базисом для формулировки выводов. Критическое значение для определения статистической значимости различий определено как $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех трех этапах научного исследования: производил поиск и анализ литературных данных по заявленной теме, осуществлял архивный набор пациенток ретроспективного этапа, подбирал женщин для проведения проспективного этапа, осуществлял забор материала для иммуногистохимического исследования, анализировал данные медицинской документации, производил их статистическую обработку.

В процессе исследования диссертант лично занимался работой с лабораторными животными в виварии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, разрабатывал и апробировал модель экспериментального хронического эндометрита на самках крыс линии Wistar, проводил его моделирование с последующей терапией природными физическими факторами, оценивал эффективность лечения.

Определение цели и задач, разработка дизайна, обоснование и обобщение результатов исследования, выступления на научно-практических конференциях, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены совместно с научным руководителем.

Соответствие паспорту научной специальности

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют формуле специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология» (медицинские науки). Результаты исследования соответствуют пунктам 1,4,5 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

Апробация результатов исследования и внедрение в практику

Итоги научного исследования представлены на международных, всероссийских, региональных, краевых научно-практических конференциях и конкурсах молодых ученых: IV межрегиональной научно-практической конференции «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2021); XXVI международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2022); XVI общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2022, 2023); V всероссийской научно-практической конференции «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2022, 2023); V научно-практической конференции «Клиенто-ориентированный подход – ключ к здоровью и сервису в новых реалиях» (Белокуриха, 2022); секции «Актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики» на Дне науки АГМУ (Барнаул, 2023, 2024); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Крым, Судак, 2023); международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2023); VI международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2023); VIII международном форуме по материнству и младенчеству Центрально-азиатского региона «Шелковый путь» (КНР, Урумчи, 2023); международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Новокузнецк, 2024).

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ 09 декабря 2024 года, протокол №12; Проблемной комиссии по акушерству и

гинекологии 10 декабря 2024 года, протокол №3; Экспертном научном совете ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ 19 декабря 2024 года, протокол № 12.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ООО Санаторий «Алтайский замок» (г. Белокуриха, Алтайский край), что подтверждается актом внедрения.

Полученные в работе результаты включены в лекционный цикл обучения ординаторов по специальности «акушерство и гинекология» и в программу ДПО «Прегравидарная подготовка женщин с хроническим эндометритом» для врачей акушеров-гинекологов, реализуемых кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ.

Публикации

По теме диссертации написано и опубликовано 9 печатных трудов, из них 7 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (К1 – 2, К2 – 3, К3 - 2), 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах компьютерного текста, содержит 16 таблиц и 17 рисунков. Она включает введение, материал и методы исследования, две главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение с выводами, практическими рекомендациями и перспективами разработки темы, список сокращений и три приложения. Библиографический список содержит 167 научных публикаций, из которых 122 отечественных и 45 зарубежных авторов.

Глава 1

ПОЗДНИЙ САМОПРОИЗВОЛЬНЫЙ ВЫКИДЫШ: ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

1.1 Факторы риска, этиология, патогенез поздних самопроизвольных выкидышей

Самопроизвольные потери беременности являются значимой проблемой для современной акушерско-гинекологической службы. В 20% клинически диагностированных беременностей происходят выкидыши, причем каждый пятый из них приходится на поздние сроки - 10,0-21,6 недель гестации [18].

Выкидышем (самопроизвольным абортом) принято считать самопроизвольное прерывание беременности (изгнание или экстракция эмбриона/плода) до 22 недель гестации [18].

В действующих отечественных клинических рекомендациях освещен вопрос факторов риска самопроизвольного выкидыша, однако, без дифференцировки по срокам гестации. К таковым относятся: поздний репродуктивный возраст обоих родителей (матери >35 лет; отца >40 лет); число предшествующих потерь беременности; дефицит или профицит массы тела; избыточное потребление кофеина, употребление алкоголя и наркотических веществ; воздействие токсических веществ, физических или химических факторов; некоторые хронические заболевания, такие как антифосфолипидный синдром, тромбофилии, синдром поликистозных яичников, заболевания щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет и др.; острые инфекционные заболевания и хронические специфические инфекции: сифилис, хламидиоз, острые респираторные вирусные заболевания, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, туберкулез [18]. Относительно привычного невынашивания беременности в клинических рекомендациях к факторам риска

также отнесены такие заболевания матки, как аномалии развития, миома, операции на шейке матки, внутриматочные синехии, хронический эндометрит; трубный фактор нарушения репродуктивной функции; беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; наличие в семье случаев мертворождения, перинатальных смертей неясного генеза, преждевременных родов; бактериальный вагиноз и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП); воспалительные заболевания мочевых путей; нарушения менструального цикла, обусловленные гиперпролактинемией, гипотиреозом, недостаточностью лютеиновой фазы, гиперандрогенией [80].

Несмотря на довольно обширный перечень изученных факторов риска самопроизвольной потери беременности, вопрос этиологии ПСВ на сегодняшний день остается открытым. Среди основных причин позднего выкидыша в литературе выделяют инфекционные процессы различной этиологии (инфекции урогенитального тракта, острые респираторные вирусные инфекции), маточный фактор (аномалии развития матки, ИЦН), патологию системы гемостаза (наследственные и приобретенные тромбофилии), эндокринопатии [62, 69, 81, 108, 109]. Беженарь В.Ф. и соавторы (2021) к значимым факторам риска самопроизвольного выкидыша, особенно привычного, относят психогенный стресс и тревожно-депрессивные состояния [38].

Ведущим этиологическим звеном для ПСВ выступает инфекционно-воспалительный фактор [33]. В исследовании Колесниковой А.М. и соавторов (2023), доказана роль ХЭ и сальпингоофорита как основных факторов риска угрозы прерывания и неблагоприятного исхода беременности во II триместре [109]. Не менее 80% случаев ИЦН, являющихся одним из пусковых механизмов позднего выкидыша, ассоциированы с интраамниальной инфекцией, поскольку барьерная функция цервикальной слизи при укорочении шейки матки и расширении цервикального канала нарушается [108]. Гематогенная диссеминация инфекционного агента из очагов хронической инфекции, а также наличие латентного воспалительного процесса в эндометрии в ряде случаев обуславливает

неполноценную плацентацию на фоне недостаточной глубины инвазии трофобласта и, как следствие, формирование плацентарной недостаточности [74]. Недостаток функции плаценты приводит к снижению ее кровоснабжения из-за тромбообразования в сосудах маточно-плацентарного русла, влияющих на микроциркуляцию и формирование ретроплацентарной геморрагии, тромбозу плаценты, кровотечению и прерыванию беременности.

Ряд исследований подтверждает ведущую роль восходящей внутриамниотической инфекции в генезе ПСВ. Самыми частыми вариантами инфекционной патологии генитального тракта при этом выступают неспецифические цервицит/цервиковагинит, бактериальный вагиноз или влагалищный дисбиоз, то есть микробиоценоз половых путей у пациенток, беременность которых завершилась самопроизвольным выкидышем позднего срока, представлен преимущественно условно-патогенными микроорганизмами [53, 62, 126, 149].

Шумкова П.В. и коллеги (2019) при ретроспективном анализе частоты цервиковагинальных инфекций у пациенток с ПСВ выявили, что при преждевременном разрыве плодных оболочек или спонтанной родовой деятельности они диагностируются в 77,4%, с прерыванием беременности по поводу преждевременной отслойки плаценты – в 90,9%, с антенатальной гибелью плода – в 80% случаев [116]. По мнению зарубежных коллег Theis K.R. et al. (2020), внутриамниотическое воспаление, клинически манифестирующее в виде хориоамнионита, зачастую бывает «стерильным», то есть возникает в отсутствие микроорганизмов, выявляемых культуральными методами или полимеразной цепной реакцией (ПЦР) [158]. В данном исследовании авторами также продемонстрировано, что в условиях так называемого «стерильного внутриамниотического воспаления» определяются высокие концентрации специфического белка, связанного с апоптозом (ASC) и IL-6, что говорит об активной внутриамниотической воспалительной реакции в условиях отсутствия причинного-значимого инфекционного агента.

Отсутствие четко диагностированного этиологического фактора при многообразии предикторов позднего самопроизвольного прерывания беременности создает большие сложности для корректной терапии и профилактики среди данной категории пациенток, что обуславливает риск повторных неблагоприятных исходов. Так, риск повторного выкидыша после 1-го эпизода составляет 13-17%, что соответствует частоте выкидыша в популяции, тогда как после 2-х предшествующих выкидышей риск повторной потери беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38% [18].

Репродуктивный прогноз после перенесенного самопроизвольного выкидыша усугубляет сохраняющаяся высокая частота инструментальной ревизии и вакуумной аспирации содержимого полости матки после прерывания беременности [6, 22, 99]. Это приводит к дополнительному травматическому повреждению эндометрия и в совокупности с физиологическим иммунодефицитным состоянием, характерным для беременности, хронизации латентного воспалительного процесса в полости матки – формированию ХЭ, что диктует индивидуализированный подход к реабилитации и прегравидарной подготовке данной категории пациенток.

Охват прегравидарной подготовкой среди женщин репродуктивного возраста на сегодняшний день составляет около 5% и, более того, зачастую среди клиницистов имеет место игнорирование важности реабилитационных мероприятий после манипуляций, приводящих к морфофункциональным нарушениям в эндометрии [25, 77]. Реабилитационные мероприятия затрудняются не только в связи с низкой обращаемостью пациенток, но и необходимостью поиска возбудителя. Известно, что у пациенток, перенесших ПСВ, чаще выявляется сочетанная урогенитальная, а не моноинфекция, которая протекает в субклинической форме и проблематична в плане диагностики. В этой связи, даже те пациентки, которые обращаются к гинекологу с целью прекоцепционной подготовки, получают не более чем общие рекомендации без учета необходимости прицельной коррекции причинного агента.

Все вышеизложенное формирует вектор научно-исследовательского поиска в отношении ПСВ, направленный не только на разработку методов предикции, но и поиска эффективных и доступных способов реабилитации пациенток и коррекции факторов, которые могут иметь высокую этиопатогенетическую значимость. В этом аспекте актуальной представляется роль ХЭ как причины неудач в реализации репродуктивной функции и поздних репродуктивных потерь.

1.2 Хронический эндометрит как причина неудач в реализации репродуктивной функции женщины

Хронический эндометрит – клиничко-морфологический синдром, характеризующийся морфофункциональными изменениями эндометрия, в основе которого лежит персистирующее повреждение ткани различными инфекционными агентами: бактериями, вирусами и их ассоциациями. Это приводит к нарушению процессов циклической трансформации, рецептивности эндометриальной ткани и препятствует успешной беременности вследствие неполноценной инвазии трофобласта [1, 17, 106, 114, 130, 145, 154, 165].

Хронический эндометрит - серьезная проблема, связанная как с медицинскими, так и социальными последствиями. Он может привести к различным нарушениям репродуктивной функции, неоднократным неудачам при использовании программ ВРТ, проблемной беременности и осложнениям во время родов [4, 17, 54, 60, 118, 130]. Его распространенность в популяции, по данным разных источников, варьирует в широких пределах – от 2 до 73%, и все же остается неизвестной ввиду диагностических сложностей и отсутствия статистического учета заболеваемости [38, 104, 113, 132]. Наибольшее клиническое значение ХЭ имеет для пациенток с нарушениями фертильности. Частота его верификации как этиологического фактора среди пациенток с привычным выкидышем составляет 9,3 - 70%, с бесплодием - 2,8–56,8%, в случаях неудач применения ВРТ - 14-67,5% [35, 105].

У женщин с проблемами беременности, связанными с эндометриозом, в микробиоме эндометрия чаще всего встречаются условно-патогенные микроорганизмы, такие как уреаплазмы, микоплазмы и другие бактерии [92, 97, 101, 114, 120, 135]. По данным Карахалис Л.Ю. (2022), герпес-вирусная инфекция играет важную роль в развитии бесплодия у женщин с ХЭ. У таковых в микробиоме эндометрия обнаружена условно-патогенная микрофлора с низким уровнем лактобактерий [37]. Пациентки с привычным выкидышем чаще имеют вирусно-бактериальные ассоциации и микст-инфекции, что затрудняет определение основного возбудителя патологического воздействия на эндометрий, проблемы возникают при поиске точного лечения.

В исследовании Тапильской Н.И. и коллег (2020) установлено, что 77,9% пациенток с идиопатическим бесплодием имеют ХЭ. Микробиологическим методом наиболее часто в полости матки выявляются лактобациллы (66,2%), стафилококки (44,8%), микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (22,1%), *Ureaplasma spp.* (19,3%), *Streptococcus spp.* (15,2%), а также микроорганизмы, связанные с бактериальным вагинозом. Строгие патогены, такие как хламидии и гонококки, не обнаружены, а вирусы простого герпеса и цитомегалии выявлены всего у 0,7% пациенток [53]. Наличие уреаплазмы увеличивает риск развития ХЭ в 4,5 раза, персистенция *Atopobium vaginae* и *Staphylococcus spp.* – в 7 раз и 2,5 раза соответственно [53].

Весомые сложности в верификации ведущего этиологического фактора развивающихся морфофункциональных нарушений в эндометрии создают «стерильные» микробиологические пробы, получаемые, несмотря на имеющиеся характерные гистологические маркеры хронического воспалительного процесса. Указанное явление связано с последствиями альтеративного действия первичного инфекционного агента и формированием вторичных склеротических структурных изменений в эндометрии, а также нарушением иммунного гомеостаза ткани с формированием вторичного локального иммунодефицитного состояния, что

обеспечивает поддержание латентного воспалительного процесса даже в условиях отсутствия первичного инфекта [105].

Помимо сложностей в выявлении основного этиологического фактора, на сегодняшний день остается дискуссионным вопрос и гистологической верификации ХЭ, ввиду многокомпонентного каскада патологических процессов, составляющих основу патогенеза данного заболевания [42, 70, 148]. Важным диагностическим инструментом в случаях ХЭ является гистероскопия, однако она позволяет его идентифицировать только в 16-35% по макроскопическим признакам [129, 136, 147, 152]. Поэтому «золотым стандартом» является гистологическое исследование биоптатов эндометрия [73, 163]. Патоморфолог Толибова Г.Х. (2023) утверждает, что «классические признаки ХЭ, к которым относятся инфильтрация стромы эндометрия лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, НК-клетками плазмочитами, формирование лимфоидных инфильтратов, склероз спиральных артерий и стромы», не всегда удастся четко верифицировать [105]. Эти обстоятельства диктуют необходимость проведения дополнительных высокотехнологичных методов исследования, к одному из таковых относится иммуногистохимическое исследование (ИГХ) эндометрия, которое, несмотря на свою высокую диагностическую точность, в рутинной клинической практике не применяется [104, 129, 147, 153, 162]. Проведение ИГХ эндометрия обосновано клиническими протоколами для пациенток с привычным выкидышем идиопатического генеза, а также при повторных неудачах имплантации после переноса эмбриона в программах ВРТ и/или УЗ-признаках ХЭ у пациенток с привычными потерями беременности [60, 80, 82, 120].

Известно, что иммунологические нарушения в эндометриальной ткани формируются не только при повторных эпизодах невынашивания. На выраженность эндометриопатии при ХЭ влияет не только наличие самого инфекта, а длительность и степень инфламаторного повреждения, состояние иммунологического статуса. В обзорной статье Толибова Г.Х (2023) описывает патогенез развития латентного воспалительного процесса следующим образом:

«проникновение в базальный слой эндометрия патологических инфекционных агентов влечет за собой изменение цитокинового статуса, что активирует миграцию иммунных клеток в зону воспаления. Приоритетными клетками иммунной защиты эндометрия являются В-клетки лимфоидных фолликулов (CD20+ лимфоциты) базального слоя и циркулирующие В-лимфоциты, способные синтезировать провоспалительные цитокины (IL-6, IL-10, GM-CSF, IL-17) и потенцировать хронизацию воспалительных изменений в эндометрии. Непосредственно сами В-лимфоциты в последующем дифференцируются в плазмоциты (CD138+ лимфоциты), обладающие секреторной активностью противовоспалительных медиаторов. Локальный иммунитет, испытывая длительную антигенную стимуляцию, теряет способность полностью элиминировать инфекционный агент, несмотря на активацию лимфоцитов и макрофагов. Макрофаги и лимфоциты стимулируют пролиферацию и дифференцировку фибробластов эндометрия в фиброциты. Непосредственное токсическое влияние цитокинов и фибропластические изменения в эндометрии при ХЭ нарушают клеточную дифференцировку и секреторную трансформацию через aberrantную экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, индуцирует резистентность к прогестерону, что и приводит к потерям беременности» [105].

Кроме нарушения рецептивности эндометриальной ткани к половым стероидам в условиях латентного воспалительного процесса, в ряде исследований была продемонстрирована связь уровня стероидов и наличия хронического воспалительного процесса в эндометрии [104, 124, 133]. В условиях ХЭ отмечается повышение уровня провоспалительных интерлейкинов и цитокинов (IL – 1, IL – 2, IL – 6, TNF – α , TGF β 1, β FGF), участвующих в формировании пролиферативного воспаления в полости матки. В исследованиях *in vitro* выявлено модулирующее влияние данных факторов на синтез стероидных гормонов: изменение ФСГ — индуцированной активности ароматазы в овариальной ткани, чувствительности гранулезных клеток к лютеинизирующему гормону и опосредованную им морфологическую лютеинизацию и активацию процесса биосинтеза прогестерона.

Показано ингибирующее влияние IL – 1 на стимулируемую лютеинизирующим гормоном секрецию прогестерона путем значительного снижения (на 36%) специфического связывания с ним гранулезных клеток, а также снижения (на 28-46%) внутри- и внеклеточного накопления циклического АМФ, что приводило к угнетению опосредованного циклическим АМФ пути биосинтеза прогестерона [150]. Аналогичные эффекты изучены и в отношении синтеза эстрогенов. В экспериментах на клетках гранулезной оболочки свиней *in vitro* IL-1 бета ингибировал индукцию ФСГ активности ароматазы, что приводило к нарушению ароматизации первого кольца стероидного ядра андрогенов и, соответственно, угнетению синтеза эстрогенов [151]. Очевидно, что в условиях хронически персистирующего воспалительного процесса в эндометрии, неполноценная секреторная трансформация ткани обусловлена не только неадекватной ее рецептивностью к половым гормонам, но и интерлейкин – индуцированным нарушением самого процесса стероидогенеза.

Особенную сложность в аспекте патогенеза и последующей терапевтической коррекции представляет развитие фиброза стромы эндометрия как исхода хронического воспалительного процесса. Новый взгляд на механизмы тканевого фиброза, основанный на взаимодействии систем коагуляции и воспаления, представлен в работе Александровой Т.Н. и соавторов (2020), где они описывают протективную роль XIII фактора свертывания крови в аномальном фиброзе, а также его влияние на поддержание адекватной регенераторной способности тканей за счет регуляции миграции фибробластов [4]. Эти ученые предполагают наличие нескольких вариантов нарушений течения беременности и восстановления эндометриальной ткани после ее прерывания при наличии полиморфного варианта гена XIII фактора свертывания, в частности, увеличение риска формирования ретрохориальной гематомы и тотальной отслойки плодного яйца. Во-вторых, в условиях полиморфизма гена развивается фиброз, ведущий за собой не только выраженный спаечный процесс в виде синдрома Ашермана, но и aberrантную экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, что приводит к недостаточной

секреторной трансформации эндометрия и отсутствию благоприятных условий для вынашивания беременности [4].

В исследованиях Казачкова Е.Л. и соавторов (2023), как патогенетический аспект ХЭ предлагается термин «микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – результат функциональной недостаточности системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR) – комплекса белков (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6), направленного на узнавание и восстановление коротких фрагментов некомплементарности ДНК. Хроническое воспаление в эндометрии авторы рассматривают как воспалительно-деструктивный и дисрегенераторный процесс в поврежденной ткани, в условиях которого наличие макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов различных типов приводит к синтезу и накоплению на поле хронического воспаления провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, ИФН- γ , липидных соединений и пр.), которые путем совместного координированного воздействия обуславливают повышение частоты мутаций, нестабильность генома и нарушение процесса репарации ДНК». Указанные процессы могут приводить не только к морфофункциональной неполноценности эндометрия и нарушениям фертильности, но и служить пусковым механизмом канцерогенеза, ассоциированного с ХЭ [36].

Бесспорно, вектор причин нарушений реализации фертильности на сегодняшний день сдвигается в сторону ХЭ. Основные причины проблем с реализацией фертильности связаны с хронизацией воспалительного процесса в эндометрии из-за неправильного лечения, включая несвоевременное начало и нерациональную терапию. Бесконтрольное использование антибиотиков может привести к затрудненной диагностике и малосимптомному течению заболевания [112, 114, 123, 129]. Отсутствие унифицированных подходов к лечению эндометриальной дисфункции на фоне ХЭ сохраняет вопрос тактики ведения пациенток контраверсионным [46, 95, 119, 131, 139]. В качестве руководства к действию для клиницистов в современных условиях большинством авторов предлагается двухэтапная система лечения ХЭ. Первым этапом рекомендован курс

этиотропной антибактериальной и противовирусной терапии или их сочетания с иммуномодулирующими препаратами. Хотя вопрос обоснованности назначения АБТ при «стерильных» результатах инфекционного скрининга остается спорным, в литературе имеются данные в пользу высокой эффективности антимикробных препаратов [23, 137, 156, 157, 163].

По мнению Cicinelli E. (2018), у 82,3% пациенток с гистологически верифицированным ХЭ происходит регресс маркеров воспаления после проведенной антибактериальной терапии, что весомо повышает частоту наступления беременности (76,3% против 20% без лечения) и благоприятного перинатального исхода (65,8% против 6,6% соответственно) [128]. Необходимость использования АБТ при ХЭ поддерживает и Molina N.M. (2020), однако она подчеркивает необходимость придерживаться рекомендованного курса лечения без пролонгированных схем приема препаратов, ввиду высоких рисков развития нарушений микробиома в матке и антибактериальной резистентности возбудителей [159]. Зарубежные ученые Pantos K. et al. (2021) приветствуют локальное внутриматочное введение антибактериальных препаратов для повышения их биодоступности в органе-мишени, что обеспечивает повышение эффективности лечения на 25% по сравнению с пациентками, получающими антибактериальный препарат перорально [155].

В тоже время, ряд исследователей рассматривает ХЭ как аутоиммунный процесс, при котором использование антибиотиков нерационально [14, 23, 114]. Так, Каткова Н.Ю. и соавторы (2016) в своей работе, где приняли участие пациентки с подтвержденным гипопластическим вариантом течения ХЭ, продемонстрировали, что концентрации IgA и IgM была достоверно снижена, а концентрация IgG возросла на 30,8% на фоне АБТ в сравнении с группой пациенток, которые получали только иммуномодулирующую терапию. Динамика изменения уровней сывороточных глобулинов у данной категории пациенток убедительно показала, что применение традиционного лечения с использованием

антибиотиков усугубляет иммунодепрессию и ведет к прогрессированию аутоиммунного процесса [46].

Задачей второго этапа терапии ХЭ является восстановление иммунологического баланса эндометриальной ткани путем улучшения микроциркуляции, снижения плотности воспалительной инфильтрации, нормализации клеточной структуры и рецептивности эндометрия [3, 24, 43]. Следует признать, что пока не существует единой схемы лечения для восстановления репродуктивной функции женщин с ХЭ, подходы к подготовке к беременности должны быть комплексными, персонифицированными и индивидуализированными.

1.3 Современные подходы к оздоровлению женщин с хроническим эндометритом и репродуктивной дисфункцией

Подготовка к беременности условно здоровых пар в современной медицине регламентирована клиническими протоколами и включает многокомпонентный перечень обследований и лечебно-профилактических мероприятий. У пациенток с ХЭ как фактором риска материнских и перинатальных осложнений требуется персонифицированный подход к прекоцепционной подготовке с акцентом на так называемые дополнительные виды терапии: эпигенетическую, метаболическую, антиоксидантную, иммуномодулирующую, энзимо-, физиотерапию, гормональную поддержку лютеиновой фазы менструального цикла, коррекцию вагинального микробиоценоза [2, 54, 76, 95]. Клиническими рекомендациями предусмотрено, что в программу лечения ХЭ рекомендовано включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности, вне зависимости от результатов инфекционного скрининга [64, 78]. Различные методы коррекции морфофункционального потенциала эндометрия широко изучаются отечественными учеными. Так, Тапильская Н.И. и соавторы (2022) предлагают добавить в схему лечения ХЭ

препарат бактериального липополисахарида, который уменьшает удельную площадь воспалительного инфильтрата, очаги фиброза и увеличивает толщину стенки сосудов [122]. Плужникова Т.А. и коллеги (2023) продемонстрировали эффективность локальной цитокинотерапии в восстановлении иммунного баланса и коррекции морфофункционального состояния эндометрия [75]. Tersoglio A. E. et al. (2020) [161] и Abraham S. et al. (2021) [141] практикуют лечение поврежденного инфекционными агентами эндометрия стволовыми клетками.

Этиопатогенетически обоснованный метод коррекции ХЭ предложили Мотовилова Т.М. и соавторы (2021). Ими было продемонстрировано, что под влиянием сочетанной бактериофаго-лазеротерапии у пациенток отмечается существенное улучшение параметров менструальной крови, а именно концентрация биомаркеров интерлейкина-6, глутатион-пероксидазы-1, растворимого Е-селектина, что явилось свидетельством эффективного локального иммунного ответа слизистой полости матки в виде нивелирования воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [32].

Физиотерапевтические методики широко применяются в восстановительной медицине и реабилитации поврежденного эндометрия. Пациентки с репродуктивной дисфункцией на прегравидарном этапе могут использовать ультразвуковую, электроимпульсную, лазерную и амплипульстерапию, интерференционные и магнитные токи, лекарственный электрофорез магния, цинка и других средств. Особое внимание уделяется применению кавитированных растворов для орошения полости матки G-CSF с целью восстановления рецептивности эндометрия [10, 41, 45, 55, 93].

В отечественных исследованиях Дударевой Ю.А. (2020) имеются данные об эффективности озонотерапии при ХЭ: отмечается значимое улучшение показателей кровотока в матке и яичниках, что положительным образом сказывается на увеличении М-эхо, улучшении характеристик желтого тела [27].

Комбинированное применение дезагрегантов и антикоагулянтов способствует восстановлению кровотока в эндометрии, что может быть полезно

при различных формах нарушений циркуляции крови в матке [140, 167]. В своей работе Газизова Г.Х. (2022) достигла улучшения анатомо-функционального состояния эндометрия при атрофической форме ХЭ, что проявилось в виде роста кровеносных капилляров, улучшения неоангиогенеза и увеличения экспрессии VEGF [19]. Автор делает выводы, что «комплексная терапия с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами, в сочетании с гепариноидом способствует уменьшению выраженности фиброза, что подтверждено уменьшением экспрессии TGF- β в эндометрии» [19]. В исследованиях Wang L. et al. (2017) было обнаружено, что прием аспирина приводит к увеличению толщины слизистой оболочки матки и повышению вероятности беременности [140].

Несмотря на широкий арсенал терапевтических методов, научный поиск эффективных способов коррекции ХЭ продолжается [21, 39, 40, 122, 138]. Это обусловлено инвазивностью и дороговизной некоторых методик, а также наличием ограничений к применению физиопроцедур за счет теплового, эстрогеноподобного и пролиферативного воздействия [59, 90]. В этой связи ПФФ представляют научный интерес как перспективные, но малоизученные варианты прекоцепционной подготовки пациенток с репродуктивной дисфункцией, ассоциированной с ХЭ, ввиду их доступности, безопасности, широкого арсенала клинических эффектов, что позволяет как избежать полипрагмазии, так и эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза эндометриопатии.

1.3.1 Природные физические факторы в прегравидарной подготовке пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита

Физиотерапия использует следующие природные физические факторы для восстановительного лечения:

- лечение климатом: аэротерапия, спелеотерапия, гелиотерапия, талассотерапия;

- бальнеолечение: минеральные ванны (хлоридные, натриевые, йодобромные), минерально-газовые (углекислые, сероводородные, радоновые) и питьевые воды, а также грязелечебные методы [64, 59].

Главное, что природные лечебные факторы включают в себя климатические условия курортных зон. Климатотерапия - это воздействие на организм климатических условий, таких как влажность, температура воздуха, атмосферное давление и скорость ветра. Она способствует улучшению функционального состояния организма, нормализации психоэмоционального статуса и активизации адаптивных возможностей, а, значит, общему оздоровлению организма [59, 90].

В Белокурихе на Алтае царит умеренный климат с мягкими изменениями температуры, где много солнечных дней и чистый воздух. Это идеальное место для климатотерапии, благодаря отсутствию сильных ветров и насыщенности воздуха фитонцидами, обилию вечнозеленых хвойных деревьев. Среднегодовая температура +6°C, количество солнечных дней в году - 260, Примечательно, что воздух ионизирован озоном, терпенами, фитонцидами, причем число легких аэроионов в долине реки Большая Белокуриха достигает 2200-2400 [86, 112].

Отдельного внимания заслуживает использование в практике акушеров-гинекологов, курортологов и других специалистов восстановительной медицины лечебно-профилактических свойств фитосборов, в идеале, произрастающих в месте проживания. Их повсеместное и широкое назначение объясняется низкой частотой аллергических реакций, скромной ценой, многофакторностью воздействия [71, 112]. Эффект фитопрепаратов первоначально апробируется на экспериментальных животных. В частности, в исследовании Скоропадской О.А. и коллег (2018) показано, что при лечении экспериментального эндометрита крыс ортилией однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House), наиболее эффективной для восстановления морфофункционального строения эндометрия после перенесенного воспалительного стресса является доза 0,04 мг/кг экстракта боровой матки, которая «способствует его полноценной секреторной трансформации (фаза предтечки), благоприятна для nidации плодного яйца» [111]. Более высокая

суточная доза экстракта данного растения не приводит к секреторной трансформации эндометрия и даже может стать причиной мелких кровоизлияний в тканях яичника и их гиперстимуляции. Важно, что при отсутствии терапии самовосстановления эндометрия не происходит [111].

Методики комплексной прегравидарной подготовки пациенток с нарушениями репродуктивной функции с применением фитотерапии и ПФФ запатентованы и применяются в широкой клинической практике [65, 66, 68, 85]. Фитотерапия, по сути, дополняет комплексное лечение хронических ВЗОМТ у пациенток с нарушениями фертильности.

Пелоидотерапия - эффективный метод лечения гинекологических заболеваний и коррекции репродуктивной дисфункции. Ее основа - интравагинальное введение в сочетании с бальнеотерапией. Достойные результаты обусловлены термическим, механическим, химическим и биологическим воздействием пелоидов [59, 90, 96, 112].

Лечебная грязь требует ее использования в подогретом виде, что вызывает термический эффект, и, как следствие, длительную локальную гиперемию кожи, поскольку температура в зоне аппликации повышается на 1,5-2,5 °С. Вследствие активации микроциркуляторного русла снижаются объем циркулирующей крови и частота сердечных сокращений, происходит усиление работы сердечной мышцы в фазу диастолы. Все это приводит к активному транспорту химических веществ, растворенных в пелоидах, усилению метаболических и регенеративно-репаративных процессов в тканях. Как итог суммирования механического и термического воздействия лечебных грязей в центральной нервной системе происходят процессы торможения, мио- и вазотропный спазмолитический эффект, активация высших вазомоторных центров [59].

Специфические лечебные эффекты пелоидотерапии определяются особенностями физико-химического состава грязей (химический и биологический факторы). При проведении накожных аппликаций происходит всасывание и разрушение сероводорода, различных гормональных веществ, которые активируют

дегрануляцию лизосом лейкоцитов с увеличением высвобождения в 1,3-2,5 раза биологически активных субстратов - гистамина, серотонина, IL-1, монооксида азота. Так активизируется метаболизм подлежащих тканей, процессы клеточной дифференцировки, проводимость нервных импульсов, факторы антиоксидантной защиты. Иммуномодулирующее действие грязей обусловлено также входящими в их состав аминами, органическими соединениями и микроэлементами, которые образуют кремниевые коллоиды в волосяных луковицах и сальных железах. Вокруг этих коллоидов образуются микровоспалительные инфильтраты, происходит активация Т-хелперов (CD4+) и эозинофилов, а также миграция клеток Лангерганса в дерму [11, 59].

Пелоиды блокируют антилизоцимный, антилактоферриновый и антикомплементарный факторы персистенции микробов, что потенцирует лечебный эффект при одновременном назначении лекарственной терапии [11]. Применение пелоидов благотворно влияет на микробиоценоз влагалища, овариальный резерв яичников [13, 59, 68, 89]. Кроме классического грязелечения, в реабилитации пациенток с репродуктивной дисфункцией широко используют сочетанные грязелечебные процедуры с преформированными физическими факторами: диадинамо-, гальвано-, амплипульс-, пелофонотерапия [2, 12, 17, 19]. В диссертационной работе Алборова Д.К. (2018) продемонстрировано, что применение электроимпульсной высокочастотной терапии на амбулаторном этапе и глино-тереклитов на санаторно-курортном этапе в комплексе с медикаментозной терапией улучшает кровоток в матке, повышает чувствительность эндометрия, улучшает иммунитет, что помогает снизить частоту репродуктивных неудач [2].

В России исследуют и активно используют для лечебных целей множество месторождений лечебных грязей, в том числе иловые сульфидные грязи из озер Алтайского края. Особую ценность представляют высокоминерализованные грязи из озера Мормышанское в Романовском районе [17, 47]. Испытательной лабораторией природных лечебных ресурсов филиала Томского НИИ курортологии и физиотерапии для санаториев Белокурихи была проведена

экспертиза качества и бальнеологической ценности рапы и донных отложений озера Мормышанское в соответствии с требованиями, предъявляемыми к качеству лечебных грязей. По результатам физико-химических исследований проб выявлено, что озерная рапа по основному ионно-солевому составу характеризуется как сульфатно-хлоридный натриевый рассол со слабо-щелочной реакцией среды (приложение 2). По классификации она относится к среднесульфидным соленасыщенным иловым лечебным грязям Карачинской разновидности [47].

В санатории «Алтайский замок» города-курорта Белокуриха более 10 лет назад запатентован и широко применяется способ восстановительного лечения женщин с ВЗОМТ, включающий в комплексной восстановительной терапии лечебные грязи озера Мормышанское. Этот метод помогает улучшить эффективность терапии за счет уменьшения боли, невротических расстройств и улучшения кровообращения в органах малого таза [65].

Специалистами Новосибирского государственного медицинского университета проведено исследование клинической эффективности пелоидотерапии в условиях курорта «Озера Карачи» Новосибирской области с участием 73 пациенток с длительной неэффективной терапией ХЭ и нарушениями репродуктивной функции. Учеными доказано, что грязелечение помогает уменьшить воспаление, улучшить кровоснабжение органов малого таза, снизить частоту рецидивов и продлить период ремиссии до 10-12 месяцев. Также заметно улучшается прогноз восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническими ВЗОМТ [98].

Терапевтическая эффективность илово-сульфидных грязей также продемонстрирована в исследовании Гильмутдинова Б.Р. и соавторов (2020), где изучалось их применение в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией у пациентов с синдромом хронической тазовой боли в условиях санатория «Красноусольск» Республики Башкортостан. Авторами продемонстрировано, что комплексное применение грязевых аппликаций и экстракорпоральной магнитной стимуляции тазового дна способствует

уменьшению выраженности тазовых болей на 80,7%, а также приводит к улучшению психоэмоционального статуса и трехкратному уменьшению частоты рецидивов заболевания в сравнении с группой контроля [122].

Эффекты бальнеотерапии тщательно изучаются в качестве методов прегравидарной подготовки пациенток с нарушением фертильности. В диссертационном исследовании Борисевич О.О. (2023) доказана «эффективность комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ХЭ, включающей общие хлоридные натриевые ванны, электроимпульсную, мануальную терапию и тренировки мышц тазового дна с биологической обратной связью» [13]. Результаты впечатляющие: «нормализация показателей микроциркуляции органов малого таза, увеличение толщины и улучшение эхоструктуры эндометрия, снижение уровня ситуативной тревожности» [13].

Из санаторно-курортных бальнеологических методик большой интерес представляет радонотерапия, обладающая иммуномодулирующим, противовоспалительным, дренажно-дезинтоксикационным действием, что способствует коррекции соматических, психоэмоциональных и вегето-сосудистых нарушений [7, 8, 90, 100, 107, 112, 166]. Большое количество трудов посвящено описанию радонотерапевтических методик, позволяющих улучшить здоровье, благодаря своему воздействию на иммунную систему, уменьшению воспалительных процессов и очищению организма [7, 8, 90, 100, 107, 112, 166]. Бальнеотерапия с инертным газом радон (Rn) и его дочерними продуктами оказывает лечебные эффекты, благодаря их проникновению через кожу в организм (в течение процедуры проникает не более 0,5% радона и 1,5-2% его дочерних продуктов). Значительная часть продуктов ионизации (60%) распространяется по тканям внутренних органов. Распад радона сопровождается α -излучением, а его эманации испускают γ -излучение [59, 90, 100].

Радиоактивность термальных минерально-газовых радоновых вод на различных курортах колеблется от 5 нКи/л до 100 нКи/л.

Эффективность радонотерапии подтверждена экспериментом в санатории «Заельцовский бор». Крысы линии «Вистар» употребляли воду с низкой концентрацией радона (пресная, гидрокарбонатно-кальциево-магниевый состав, $R_n - 23,5 \text{ нКи/л}$) и показали положительные результаты [16]. Краткий курс употребления радоновой воды увеличил активность окислительно-восстановительных процессов, а длительное применение способствовало избирательному воздействию. В эксперименте было показано, что изменения в структуре тонкой кишки и слизистой оболочки приводят к активации метаболизма в лимфоцитах. Увеличение толщины стенки кишки и доли сосудистого компонента сопровождалось увеличением высоты ворсинок и количества бокаловидных клеток. Также отмечалось увеличение эозинофилов, тучных и плазматических клеток при уменьшении числа лимфоцитов [16].

Исследование клинической эффективности применения бальнеотерапии проводилось и зарубежными учеными [125, 160]. В США радонотерапию проводят путем вдыхания газообразного радона в лечебницах на базе четырех шахт вблизи городов Боулдер и Бейсин, штат Монтана. В Европе она доступна в различных формах, включая радоновые ванны, пар и ингаляции в лечебных туннелях и шахтах. Широко используются в клинической практике источники немецких курортов Шлема и Сибилленбада. Так, американскими и европейскими авторами описано, что низкие дозы радонотерапии стимулируют рост и репарацию ДНК, оказывают антиоксидантное действие и усиливают иммунный ответ [164]. Радоновая бальнеотерапия также активно применяется и в гинекологической практике. В обзорных статьях отечественных ученых приведены сведения об эффективности радонотерапии в коррекции состояний, сопровождающихся гиперэстрогенией, таких как аденомиоз, фибромиома и синдром поликистозных яичников [7, 8]. В основе механизма данного влияния лежит способность радона нормализовать эндокринный статус женщины за счет воздействия на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При

этом отмечается усиление лютеиновой фазы менструального цикла, следствием чего является, снижение явлений гиперэстрогении.

В Алтайском крае находится Белокурихинское месторождение радоновых вод, которые являются термальными и слабоминерализованными. Природные источники расположены в гористой местности на высоте 250 метров над уровнем моря. Белокурихинские запасы относятся к термальным ($T - 37-42^{\circ}\text{C}$) слабоминерализованным ($M - 0,3 \text{ г/л}$) щелочным ($\text{pH} - 9,2$) сульфатно-гидрокарбонатным натриевым радоновым (радиоактивность: $5,4- 6,2 \text{ нКи/л}$) минеральным водам (приложение 3) [112]. В лечебницах Белокурихи применяется разработанная совместно учеными ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ и специалистами санатория ООО «Алтайский замок» комплексная методика прегравидарной подготовки женщин с нарушениями репродуктивной функции. На курорте используют термальные воды из скважины №4Э Белокурихинского месторождения для восстановления репродуктивной функции, а также методы физио- и фитотерапии [68].

Имеющийся весомый багаж накопленных литературных данных о применении ПФФ, в том числе радоновой бальнеотерапии в лечении и реабилитации пациентов после различных заболеваний воспалительного и иммунного генеза, позволяет рассматривать эту методику перспективной для реабилитации женщин после ПСВ, ассоциированного с восходящим воспалительным поражением полости матки. Кроме того, полученные отечественными исследователями показатели результативности применения радонотерапии при состояниях, ассоциированных с гиперэстрогенией, дают возможность рекомендовать ее как эффективную методику в коррекции нарушений стероидогенеза, таких как недостаточность лютеиновой фазы цикла и дефицит прогестерона на прегравидарном этапе у пациенток со спонтанными и привычными ПСВ. Разработка комплексных программ прегравидарной подготовки позволит проводить одномоментную коррекцию нарушений репродуктивной сферы у пациенток с коморбидной патологией: ХЭ, гиперэстрогенией,

гормонозависимыми заболеваниями органов малого таза. Внедрение подобных программ в клиническую практику обеспечит расширение арсенала оказываемой медицинской помощи на санаторно-курортном реабилитационном этапе, позволит получить большому числу пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом желанную беременность и здорового ребенка.

Резюме. Таким образом, вопрос причин потери беременности остается открытым и дискуссионным, несмотря на множество диагностических методов и предикторов данного акушерского осложнения. Большинство исследователей подтверждена главенствующая роль инфекционно-воспалительного фактора в генезе поздних самопроизвольных спорадических и привычных выкидышей. Однако выявить причинно-значимый инфекционный агент в каждом конкретном случае зачастую не представляется возможным, ввиду формирующегося «стерильного» внутриамниотического воспаления, возникающего в отсутствие микроорганизмов, выявляемых культуральными методами или ПЦР. Не вызывает сомнений формирование патологического симптомокомплекса в виде эндометриопатии на фоне ХЭ после любого варианта самопроизвольной потери беременности, что обуславливает репродуктивную дисфункцию пациентки и повышает риски повторных неблагоприятных исходов гестации. По-прежнему остается открытым вопрос эффективности физических методов восстановления поврежденного эндометрия, поскольку нет рандомизированных клинических исследований по их применению у женщин с ХЭ. Большой потенциал к их дальнейшему изучению обусловлен снижением медикаментозной агрессии, а включение в программы прегравидарной подготовки ПФФ, обладающих общеоздоровительным синергетическим эффектом, позволит у пациенток с поздним выкидышем в анамнезе не только локально восстановить морфофункциональный потенциал травмированного эндометрия, но и улучшить их здоровье и реализовать репродуктивную функцию. Вышеизложенная гипотеза и послужила основанием для проведения данного исследования.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Возможности пелоидотерапии в коррекции репродуктивной дисфункции, ассоциированной с хроническим эндометритом / О.В. Ремнёва, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – № 3(44). – С. 58-64.
2. Хронический эндометрит и infertility: коррекция природными физическими факторами Алтая / О.В. Ремнёва, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова, С.Д. Яворская // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. - № 3(90). – С. 16-22. - DOI:10.24412/2686-7338-2022-3-16-22.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и методология исследования

Диссертационное исследование выполнялось на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.). Клиническими базами для исследования явились гинекологические отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач – Рудакова Д.М.) и КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаула» (и.о. главного врача – Ананьина Л.П.). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, протокол №8 от 5 октября 2021 года.

Для достижения поставленной цели проведено трехэтапное рандомизированное контролируемое исследование. На первом этапе путем выборочной ретроспективной оценки архивной медицинской документации учетная форма N 096/у-20 "Медицинская карта беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях"; учетная форма N 003/у «Медицинская карта стационарного больного»; учетная форма N 025/у «Медицинская карта больного, получающего помощь в амбулаторных условиях»; учетная форма N 113/у-20 "Обменная карта беременной, роженицы и родильницы" законченных случаев госпитализации за период 2017 – 2021 гг. проведено изучение анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза, соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности, инструментальных и лабораторных методов диагностики 140 пациенток с ПСВ в анамнезе и не имевших такового.

Нами были сформированы две группы исследования в зависимости от исходов беременности: основная группа №1 (n=70) – пациентки с ПСВ в анамнезе, которые в ходе анализа были разделены на две подгруппы: подгруппа I (n=44) – со спорадическим выкидышем, подгруппа II (n=26) – с привычным выкидышем [52]. В контрольную группу вошли пациентки с благоприятным перинатальным исходом, не имеющие в анамнезе эпизодов невынашивания беременности (рисунок 2.1).

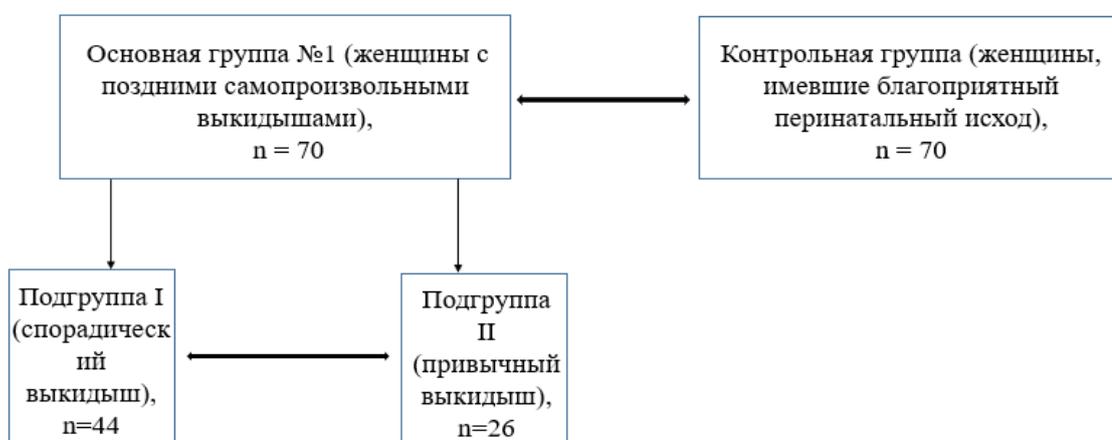


Рисунок 2.1 - Дизайн первого этапа исследования

Критерием спорадического ПСВ считалось наличие в анамнезе одного эпизода невынашивания в сроках от 10 недель до 21 недель 6 дней гестации, считая от первого дня последней менструации. Критерием привычного ПСВ считалось наличие двух и более эпизодов самопроизвольных потерь беременности в сроках от 10 недель до 21 недель 6 дней гестации [18, 80].

Критерии включения в основную группу №1:

- пациентки со спонтанным ПСВ в анамнезе (1 и более выкидыш после 10 недель гестации): на фоне преждевременного излития околоплодных вод, отслойки плаценты/хориона (ретрохориальной /ретроплацентарной гематомы), истмико-цервикальной недостаточности;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании

Критерии включения в контрольную группу:

- пациентки без репродуктивных потерь в анамнезе, имеющие благоприятные перинатальные исходы;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие врожденных пороков развития плода;
- прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны матери либо плода;
- прерывание беременности по желанию женщины;
- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая в результате ВРТ.

Все методы обследования, результаты которых были учтены в научной работе, регламентированы приказами и клиническими протоколами: приказ Минздрава РФ № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [58], клинические рекомендации Минздрава РФ «Выкидыш (самопроизвольный аборт)», 2021г. [18], «Привычный выкидыш», 2022 г. [80], «Нормальная беременность», 2023 г. [57].

На втором этапе работы для последующего изучения терапевтического эффекта природных физических факторов на структуру поврежденного эндометрия нами была разработана экспериментальная модель хронического эндометрита, основанная на введении в полость маточного рога крыс взвеси *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл. Методология экспериментальной модели ХЭ представлена в главе 4, раздел 4.1.

Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России при температуре воздуха в помещении 20-22°C при свободном доступе к пище и воде. Непосредственно во втором этапе исследования было задействовано 60 самок лабораторных крыс линии Wistar, возрастом 3 месяца, массой тела 180-200 гр. (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 - Дизайн второго этапа исследования

Всем 60-ти особям было произведено моделирование ХЭ по разработанной нами методике, после чего животные были разделены на пять групп исследования в зависимости от схем дальнейшего лечения:

1) группа №1 (n = 12) – монотерапия слаборадоновой водой (радиоактивность 5,0-9,5 нКи/дм³). С 51-х суток эксперимента крысы плавали в слаборадоновых ваннах 1 раз в день, №10. Первая процедура длительностью 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут;

2) группа №2 (n = 12) – сочетание радонотерапии и пелоидотерапии. С 51-х суток эксперимента крысы принимали каждый день по одной процедуре - слаборадоновые ванны с термальной водой и пелоидотерапия. Первая процедура

радонотерапии продолжалась 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут. Пелоидотерапия проводилась через 2 часа после слаборадоновых ванн в виде грязевых аппликаций на нижние отделы передней брюшной стенки в течение 10 минут. Всего 10 процедур радонотерапии и грязелечения на курс.

3) группа №3 ($n = 12$) – сочетание радоно-, пелоидо- и фитотерапии. С 51-х суток эксперимента каждый день животные сначала получали слаборадоновые ванны (первая процедура длительностью 5 минут, вторая – 8 минут, третья – 10 минут, далее все процедуры по 15 минут). Пелоидотерапия проводилась через 2 часа после радонотерапии в виде грязевых аппликаций на нижние отделы передней брюшной стенки в течение 10 минут. Фитосбор, согласно инструкции, настаивался в одном стакане (200 мл) кипяченой воды, после чего вводился животным перорально при помощи пипетки в объеме 1,5 мл 2 раза в день (утро/вечер) в одно и то же время в течение 30 дней с 4-го дня эксперимента. Всего 10 процедур бальнеотерапии, грязелечения и фитотерапии на курс [64].

Фитотерапия проводилась препаратом «Алфит-32» (производство ООО «Алфит Плюс», Алтайский край, г. Барнаул). В его состав входят: ортилия однобокая (боровая матка), манжетка обыкновенная (лист сушеный), копеечник чайный (красный корень), синюха голубая (корень сушеный), пион степной (корень сушеный), хмель обыкновенный (шишки), лабазник вязолистный (трава сушеная), ряска малая (трава сушеная).

4) группа контроля ($n = 12$) – лечение ПФФ после моделирования хронического эндометрита не проводилось.

После окончания курса лечения с целью оценки влияния воздействия ПФФ на стероидогенез самок крыс осуществлялся забор крови из латеральной хвостовой вены животных всех групп для исследования уровней эстрадиола и прогестерона. После этого семи особям из каждой группы ($n=28$) под эфирным наркозом производили лапаротомию с гистерэктомией и крайно-цервикальную декапитацию. Оставшихся пять особей из каждой группы исследования ($n=20$)

далее скрещивали с самцами крыс для отслеживания сроков наступления беременности и качества потомства [64].

Вырезка образцов гистологического материала производилась на уровне тела матки (в области бифуркации) и в средней части правого и левого рога матки. Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24-48 часов, затем материал проводили в автомате гистологической проводки TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Nagano Japan) и заливали в парафин Histomix (BiOvitrum) в станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Nagano, Japan). Срезы толщиной 5-7 мкм изготавливали на роторном микротоме Accu-Cut SRM (Sakkura, Китай), окрашивали гематоксилином и эозином в автостейнере TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Nagano, Japan), затем препараты заключали под пленку в автомате TISSUE-TEK Film (Sakkura, Nagano, Japan). Препараты фотофиксировали при помощи микроскопа Leica DM 750 (Германия) с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Германия). Количество клеток воспалительного инфильтрата подсчитывали при увеличении микроскопа $\times 400$ в 5 полях зрения в каждом случае в программе Image Tool 3.0. с помощью инструмента Count and Tag [64].

Исследование уровня гормонов венозной крови крыс проводилось путем иммуноферментного анализа (ИФА) с применением 96-ти луночных планшетов Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон 100-31 и 100-40 Стероид ИФА-эстрадиол (производитель Алкор Био, Россия) [64].

На третьем проспективном этапе работы проводилась прегестационная подготовка пациенток с отягощенным поздними самопроизвольными выкидышами анамнезом в городе-курорте Белокуриха. Данный этап преследовал целью оценку терапевтической эффективности сочетанного применения ПФФ в санаторно-курортных условиях (рисунок 2.3).

В группу исследования вошли 8 пациенток с личным анамнезом ПСВ. Они составили основную группу №2. Критериями эффективности санаторно-

курортного лечения выступали - наступление беременности и благоприятный перинатальный исход.

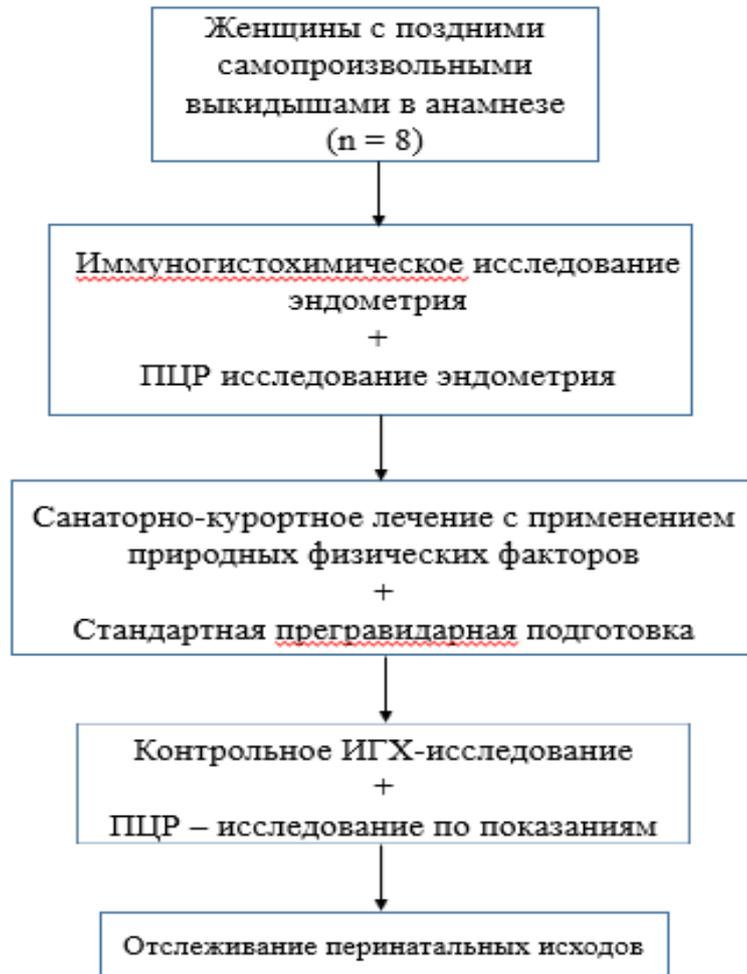


Рисунок 2.3 – Дизайн третьего этапа исследования

Критерии включения в основную группу №2:

- пациентки с ПСВ в анамнезе (1 и более выкидыш после 10 недель гестации) в результате излития околоплодных вод, ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы, ИЦН
- отсутствие хронических соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации;

- отсутствие гормонозависимых заболеваний репродуктивной системы, опухолей любой локализации, хронических ВЗОМТ в фазе обострения любой локализации;
- информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы №2:

- ранние самопроизвольные выкидыши (до 10 недель) в анамнезе;
- наличие врожденных пороков развития плода в анамнезе;
- неразвивающаяся беременность в анамнезе;
- бесплодие на данный момент либо в анамнезе;
- прерывание беременности по медицинским показаниям в анамнезе;

Пациентки основной группы №2 перед началом лечения проходили общеклиническое обследование в условиях КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края». Им проводилось общеклиническое и лабораторное обследование на амбулаторном этапе, консультации врача - терапевта и акушера-гинеколога с выдачей санаторно-курортной карты и заключения об отсутствии противопоказаний для санаторно-курортного лечения.

Пациентки основной группы №2 получали лечение в условиях ООО Санаторий «Алтайский замок» города-курорта Федерального значения Белокуриха (генеральный директор – Петрова Т.В.).

В схему санаторно-курортного лечения входили:

- ванны с термальной минеральной азотно-кремнистой водой с низким содержанием радона ($5,0-9,5$ нКи/дм³) длительностью 15 минут, первые 3 процедуры через день, в дальнейшем ежедневно, всего 10 процедур;
- грязевые аппликации природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязью на крестцово-сакральную, надлобковую область и область яичников с температурой грязи $+38-40^{\circ}\text{C}$ (через 2 часа после приема ванны) - по 20 минут аппликационным способом, первые 5 процедур через день, затем ежедневно, всего 8 процедур;
- фитотерапия: в 08.00 час. - чайный напиток Утренний «Алфит-8» заваривался водой $+90^{\circ}\text{C}$, настаивался 20 минут и выпивался вместе с двумя фитокапсулами

«Гинеконом»; в 18.00 час. - чайный напиток Вечерний «Алфит- 8» готовился аналогично и принимался вместе с фитокапсулой «Валериана+Глицин».

По окончании санаторного лечения амбулаторно продолжалась фитотерапия курсом до 3-х месяцев. В дополнение к вышеописанным методикам пациентки основной группы №2 получали стандартную прегравидарную подготовку [57, 78]. После ее окончания у них отслеживалось наступление, течение беременности и перинатальные исходы.

2.2 Характеристика методик бальнеотерапии

Пелоидотерапия проводилась с применением природной лечебной грязи озера Мормышанское Романовского района Алтайского края, расфасованной в герметичные пакеты, температурой 38-40°C. Физико-химические показатели лечебной грязи представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Физико-химические свойства сульфидно-иловых лечебных грязей озера Мормышанское, Романовский район, Алтайский край [47]

Наименование показателей	Нормы	Лечебные грязи оз. Мормышанское [40]
Общая минерализация, г/дм ³ не менее	150	280-300
Влажность	25-60	30-50
pH	7,0-9,0	7,3-8,5
Объемный вес грязи, г/дм ³	1,4-2,5	1,6-2,0
Зольность на сухое вещество, %	более 80	82,0-95,0
Органические вещества, %	не менее 0,5	2,87-3,0
Сероводород H ₂ S, % не более	0,16	0,09-0,12
Сульфид железа FeS, %	0,15-0,5	0,231-0,35
Теплоемкость, кал/г. град	0,4-0,6	0,53-0,58
Засоренность частицами диаметром 0,25 мм, % не более	3,0	0,26-2,0

Донные отложения озера относятся к среднесульфидным соленасыщенным иловым лечебным грязям карачинской разновидности. Лечебное воздействие сульфидных лечебных грязей и рапы озера Мормышанское обусловлено особенностями их химического состава, содержанием большого количества бальнеологически ценных компонентов [47]. Грязевой отжим по ионно-солевому составу - хлоридно-сульфатный натриевый со слабощелочной реакцией среды. Общая минерализация лечебной грязи составляет 280–300 г/дм³ (приложение 1).

Бальнеотерапия осуществлялась слабоминерализованной (М - 0,32 г/дм³) щелочной (рН - 9,5-9,6) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой водой с низким содержанием радона (радиоактивность 5,0- 9,5 нКи/ дм³) из источника – скважины №4Э Белокурихинского месторождения, температурой 38–40°С [64]. Основной ионно-солевой состав воды представлен в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Ионно-солевой состав радоновой воды Белокурихинского месторождения

Катионы	В литре воды содержится	г/л	мг/экв	мг/экв. %
	Аммоний (NH ₄ ⁺)	<0,0005	0,00	0,00
	Натрий + Калий (Na ⁺ + K ⁺)	0,0945	4,15	95,40
	Магний (Mg ²⁺)	0,0006	0,05	1,15
	Кальций (Ca ²⁺)	0,0031	0,15	3,45
	Сумма	-----	4,35	100,00
Анионы	Хлор (Cl)	0,0163	0,46	10,57
	Фтор (F)	0,0178	0,94	21,61
	Сульфат (SO ₄)	0,0607	1,26	28,97
	Гидрокарбонат (HCO ₃)	0,0464	0,76	17,47
	Карбонат (CO ₃)	0,0243	0,81	18,62
	Гидросиликат (HSiO ₃)	0,0093	0,12	2,76
	Гидросульфит (HS)	0,0002	0,00	0,00
	Сумма	-----	4,35	100,00
Анионы	Кремниевая кислота	0,0447	0,14мг	-
	Сухой остаток при 105 ⁰ С	0,252	О ₂ /л	
	Окисляемость	0,3188		

По минерализации и основному ионно-солевому составу эта подземная вода является горячей слаборадоновой кремнистой фторсодержащей сульфатно-гидрокарбонатной натриевой с щелочной реакцией водной среды (приложение 2) [112].

С учетом периода полураспада радона (3,8 суток) доставка термальной слаборадоновой воды для эксперимента из источника в виварий производилась каждые трое суток [64].

2.3 Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование пациенток проводилось в КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края» и включало в себя:

- клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма
- обследование на RW, ВИЧ, гепатиты В, С
- общий анализ мочи
- микроскопическое исследование отделяемого из половых путей
- ПЦР- исследование эндометрия на инфекции.

Бактериоскопическое исследование гинекологических мазков на флору производилось по стандартной методике с окраской по Граму.

Для выявления возбудителей ИППП (CMV, EBV, HPV (cocktail 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58), HSV type I / II, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis) в ткани эндометрия пациенток проводили методику ПЦР-анализа на ДНК возбудителей [117] на аппарате GeneXpert II (США) в условиях ПЦР-лаборатории КГБУЗ ДЦАК.

ПЦР-исследование эндометрия проводилось всем пациенткам до начала прегравидарной подготовки, после – по показаниям, при наличии первичных изменений. Забор материала производился на клинической базе кафедры – КГБУЗ Родильный дом №2 г. Барнаула».

2.4 Гистологические и иммуногистохимические методы исследования

Исследование абортивного материала или плаценты заключалось в макро- и микроскопическом анализе по стандартной методике. При макроскопии оценивали материнскую поверхность, длину пуповины, при микроскопическом (гистологическом) исследовании изучали состояние ворсинчатого хориона, оценку и локализацию воспалительного процесса, выраженность компенсаторно-приспособительных и инволютивно-дистрофических изменений. Использовалась методика окрашивания: Пикро - Мэллори-2 в модификации Д.Д. Зербино (1983) или метод MBS [115].

Материал для гистологического исследования ткани эндометрия получали путем проведения пайпель-биопсии на 5-7-й день менструального цикла в условиях КГБУЗ «Родильный дом №2 города Барнаула». В последующем проводилась стандартная окраска ткани гематоксилином и эозином с количественной морфологической оценкой степени выраженности ХЭ, а также ИГХ-исследованием биоптатов (определение гистологических и ИГХ-маркеров ХЭ: лимфоидная инфильтрация, фиброз стромы, фиброз стенок сосудов, CD138+ и CD20+ субпопуляции лимфоцитов) [117]. Для забора материала использовалась аспирационная кюретка Pipelle de Cornier (Laboratoire C.C.D., Франция).

Изучали субпопуляцию лимфоцитов с определенным фенотипом - CD20+. При проведении исследований методом ИГХ был оценен этот показатель с использованием моноклональных антител (клон L26) фирмы Ventana (США), с фенотипом CD138+ - с использованием поликлональных антител фирмы Spring. Количественный метод оценки результатов ИГХ-реакции включал подсчет позитивных клеток в полях зрения при увеличении x400. Изучалась морфология клеток.

Морфологическое и ИГХ-исследование эндометрия проводились на базе КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер «Надежда» (заведующий

отделением патологической анатомии – Бахарев С.Ю., исполнитель – врач патологоанатом Гребцов И.В.).

2.5 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось вне беременности на базе КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр Алтайского края». В первую фазу менструального цикла (на 5-7 день от начала менструации) данный метод диагностики выполнялся на ультразвуковых аппаратах SA-8000EX (Medison, Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5 МГц. Для исключения органической патологии гениталий измерялись размеры матки, толщина М-эхо эндометрия, оценивалась структура матки, состояние яичников и фолликулярного аппарата [51].

УЗИ-скрининг плодного яйца в 11,0-13,6 недель гестации проводили в Центре пренатальной диагностики КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» и его филиалах (в городах Бийске, Рубцовске, Славгороде) согласно общепринятой методике на аппаратах экспертного класса E6 и E8 (Австрия) компании General Electrics Healthcare Austria GmbH & Co OG [51].

2.6 Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных и их визуализация реализованы с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021, IBM SPSS Statistics 23.0. Для количественных переменных с нормальным распределением были рассчитаны среднее арифметическое, ошибка среднего и среднее квадратичное отклонение. При ненормальном распределении представление данных заменено на медиану и интерквартильный размах (Q1- Q3).

Методы параметрической статистики применялись при нормальном распределении данных (t-test Стьюдента), а если результаты не соответствовали

нормальному распределению, то использовались непараметрические методы (критерий Манна-Уитни). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при условии $n > 50$) и методом Шапиро-Уилка (при $n < 50$).

Непараметрический критерий хи-квадрат (χ^2) - это метод статистического анализа, который используется для проверки независимости между двумя категориальными переменными. Поправка Йетса применялась для сравнения качественных признаков в независимых группах с целью получения более точных результатов. При $n < 5$ использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера. При сравнении трех групп учитывали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Для выявления факторов риска и оценки связи между ним и определенным исходом использовали вероятностный метод – расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для оценки значимости количественных показателей в прогнозировании риска реализации ПСВ использовался ROC-анализ. Расчет точки cut-off использовался для повышения диагностической точности математической модели прогнозирования с определением чувствительности и специфичности.

Результат вероятности неблагоприятного исхода получен с помощью метода логистической регрессии. Для анализа выборки на предмет выявления значимых критериев, разделяющих подгруппы с разными вариантами ПСВ, применялся метод двухэтапного кластерного анализа. Количество кластеров определялось автоматически на основе расчета Log-правдоподобия. Методом бинарной логистической регрессии оценивали зависимость принадлежности к кластеру от количественных и качественных показателей. Критическим уровнем статистической значимости принимали $p < 0,05$ [72].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ФАКТОРЫ РИСКА ПОЗДНЕГО САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с поздними самопроизвольными выкидышами

Для выявления факторов риска поздних самопроизвольных выкидышей нами был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 140 пациенток, беременность которых завершилась неблагоприятными и благоприятными перинатальными исходами. В основную группу вошли 70 женщин с поздними спонтанными и привычными самопроизвольными выкидышами, контрольную группу составили 70 пациенток, не имевших такового акушерского осложнения.

Пациентки в исследуемых группах находились в возрасте от 16 до 39 лет: средний возраст женщин в основной группе составил $29,5 \pm 6,38$ лет, в контрольной группе - $29,1 \pm 5,92$ лет ($p > 0,05$).

Результаты оценки социальных характеристик женщин в исследуемых группах представлены в таблице 3.1. Как видно из таблицы 3.1, социальный портрет пациенток отличался по уровню образования: среднее специальное образование было более характерно для женщин с ПСВ ($p = 0,001$). По остальным социальным характеристикам различий не выявлено ($p > 0,05$).

Вредные привычки чаще имели пациентки основной группы: табакокурение встречалось у 15 (21,4%) пациенток против 5 (7,1%) таковых в контрольной группе ($p = 0,03$), злоупотребляли алкоголем 6 женщин, беременность которых завершилась ПСВ (8,6%) при отсутствии таковых в контрольной группе.

Анализ структуры и частоты экстрагенитальной патологии пациенток сопоставляемых групп представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.1 – Социальный статус пациенток исследуемых групп

Социальные факторы	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
Место проживания					
Город	39	55,7	30	45,2	0,13
Село	31	44,2	40	57,1	0,13
Семейное положение					
Зарегистрированный брак	50	71,4	55	78,6	0,34
Гражданский брак	14	20,0	11	15,7	0,52
Одинокая	6	8,6	3	4,3	0,49
Уровень образования					
Высшее	24	34,3	37	52,9	0,001
Среднее специальное	44	62,9	24	34,3	0,001
Среднее общее	2	2,9	8	11,4	0,06
Трудовая занятость					
Домохозяйки	34	48,6	28	40,0	0,31
Учащиеся	6	8,6	2	2,9	0,28
Работающие	30	42,9	40	57,1	0,13

Таблица 3.2 - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний пациенток исследуемых групп

Наименование нозологий	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
ССЗ (всего):	16	22,8	12	17,1	0,53

Продолжение таблицы 3.2

Гипертоническая болезнь	6	8,6	4	5,7	0,53
Патология клапанов	2	2,9	0	0	-
Эндокринопатии (всего):	23	32,8	20	28,5	0,59
Ожирение	12	17,1	10	14,3	0,65
Диффузный узловой зоб	3	4,3	6	8,6	0,33
Гипотиреоз	5	7,1	4	5,7	0,75
Сахарный диабет	3	4,3	0	0	-
Болезни ЖКТ (всего):	15	21,4	16	22,8	0,84
Хронический гастрит	9	12,9	14	20,0	0,27
Холецистит, ЖКБ	2	2,9	1	1,4	0,62
Хронический панкреатит	2	2,9	0	0	-
Хронический колит	2	2,9	1	1,4	0,62
Болезни ЛОР –органов (всего):	17	24,2	7	10	0,04
Хронический бронхит	3	4,3	2	2,9	1,0
Хронический тонзиллит	11	15,7	4	5,7	0,09
Хронический отит	3	4,3	0	0	-
Хронический гайморит	0	0	1	1,4	-
Болезни МВС (всего):	25	35,7	13	18,5	0,03
Хронический пиелонефрит	12	17,1	7	10,0	0,32
Хроническая болезнь почек	3	3	0	0	-
Хронический цистит	10	14,3	6	8,6	0,43
Хроническая анемия	25	49,0	20	47,6	0,37
Специфические инфекции (всего):	13	17,1	4	5,7	0,02
Туберкулез	5	7,1	0	0	-
Гепатит	3	4,3	0	0	-
ВИЧ-инфекция	2	2,9	0	0	-
Сифилис	2	2,9	4	5,7	0,44
Не имели соматических заболеваний	9	12,8	19	27,1	0,04

Данные таблицы 3.2. указывают на то, что отягощенный соматический статус зачастую предшествовал репродуктивным потерям. В частности, женщины основной группы чаще страдали инфекционными заболеваниями, обусловленными специфическим возбудителем (туберкулез, гепатит В, С, ВИЧ, сифилис) ($p=0,02$). Преморбидным фоном для ПСВ также служили воспалительные заболевания ЛОР-органов ($p=0,04$) и мочевыделительной системы ($p=0,03$). Более отягощенный соматический статус имели женщины, беременность которых прервалась самопроизвольно. Так, соматически здоровой была лишь каждая десятая пациентка основной группы, тогда как в контрольной группе таковых было значительно больше - каждая третья ($p=0,04$).

Нами проведена сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемых групп. Результаты анализа анамнестических данных представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп

Анамнестические данные	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первобеременные	11	21,4	22	31,4	0,03
Повторнородящие с наличием в анамнезе срочных родов	31	44,2	35	50	0,50
Рубец на матке	17	24,2	14	20	0,68
Преждевременные роды	5	9,8	2	4,8	0,27
Артифициальные аборты	23	32,8	6	8,5	0,0006

Данные таблицы 3.3 наглядно демонстрируют, что первобеременные реже встречались среди женщин основной группы ($p=0,03$), при этом, предыдущие беременности у них заканчивались в 4 раза чаще искусственными абортами, нежели у пациенток контрольной группы ($p = 0,005$).

Инфекционно-воспалительный фактор как этиопатогенетическое звено поздних самопроизвольных потерь беременности «красной нитью» прослеживается и в структуре гинекологической патологии (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Структура и частота гинекологических заболеваний пациенток исследуемых групп

Наименование нозологии	Основная группа n=70		Контрольная группа n=70		p
	абс.	%	абс.	%	
Хронические ВЗОМТ	18	25,7	7	10	0,02
Патология шейки матки	25	35,7	9	12,8	0,002
Операции на органах малого таза	12	17,1	1	1,42	0,001
Гормонозависимые заболевания	7	10	2	2,8	0,16
Опухоли гениталий	9	9,8	1	1,42	0,009
Аномалии развития органов малого таза	5	7,1	0	0	-
Не имели гинекологических заболеваний	19	27,1	50	71,4	<0,001

Как видно из таблицы 3.4, только каждая четвертая пациентка основной группы была гинекологически здорова ($p<0,001$). Среди патологии органов малого таза у пациенток с ПСВ более чем в 2 раза чаще были диагностированы хронические воспалительные заболевания, в том числе хронический сальпингоофорит и эндометрит по отношению к таковым женщинам контрольной группы ($p=0,01$). Патология шейки матки с деструктивными и хирургическими методами лечения в анамнезе у пациенток основной группы выявлялась в 3 раза

чаще ($p = 0,002$), как и оперативные вмешательства на органах малого таза, показаниями к которым являлись в большинстве случаев опухоли репродуктивных органов ($p=0,001$). Аномалии развития органов малого таза, в частности внутриматочные перегородки, двуругая матка выявлены у пяти пациенток, чьи беременности закончились самопроизвольно в сроках от 10 до 22 недель гестации, при отсутствии таковых в контрольной группе.

Диспансеризация беременных - важный фактор для реализации благоприятного перинатального исхода, что демонстрирует ее наличие у всех женщин контрольной группы, в отличие от пациенток, чья гестация завершилась ПСВ ($p=0,001$). Имел значение для исхода беременности и срок постановки на диспансерный учет: пациентки контрольной группы в 90% случаев своевременно обращались женскую консультацию, тогда как в основной группе своевременная явка была зарегистрирована лишь в 72,8% ($p=0,01$). Стоит отметить, что каждая седьмая женщина, перенесшая выкидыш в сроках более 10 недель, вовсе не состояла на диспансерном учете по беременности (таблица 3.5) [52].

Таблица 3.5 - Сроки постановки на диспансерный учет в женской консультации по беременности пациенток исследуемых групп

Явка в женскую консультацию по беременности	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
Состояло, всего:	61	87,1	70	100	0,001
В сроки до 12 недель	51	72,8	63	90	0,015
Поздняя явка	10	14,2	7	10	0,60
Не состояло	11	15,7	0	0	-

Особенности течения беременности представлены в таблице 3.6, которая наглядно демонстрирует, что в случае репродуктивных неудач женщины чаще

имели осложненное течение беременности, нежели при благоприятных перинатальных исходах, в частности инфекции экстрагенитальной и генитальной локализации чаще диагностировались у пациенток основной группы ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 - Особенности течения беременности пациенток исследуемых групп

Анамнестические данные	Основная группа (n=70)		Контрольная группа (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
Угрожающий выкидыш	21	30	17	24,3	0,45
Бактериальный вагиноз, ИППП	18	25,7	6	8,5	0,007
Гестационный сахарный диабет	7	10	10	14,2	0,45
Анемия беременных	29	41,4	19	27,1	0,10
ОРВИ, обострение хронических воспалительных заболеваний	32	45,7	20	28,5	0,03
Неосложненное течение беременности	16	22,8	42	60	<0,001

Результаты гистологического исследования абортивных тканей у пациенток с ПСВ представлены на рисунке 3.1. Можно утверждать, что у женщин с ПСВ во всех случаях верифицированы инфекционно-воспалительные изменения плацентарного дерева различной степени выраженности: либо с поражением базальной пластинки хориона/плаценты (базальный децидуит), либо базальной пластинки хориона и ворсинчатого хориона (базальный децидуит, виллузит). В каждом третьем случае после ПСВ диагностировался очаговый серозный хориодецидуит/интервиллузит, в каждом пятом – гнойный мембранит. Диффузно-очаговый, очаговый, серозный, либо экссудативно-некротический характер воспалительных изменений плацентарной/хориальной ткани в конечном итоге приводил к развитию декомпенсированной плацентарной недостаточности и прерыванию беременности в гинекологическом сроке [52].



Рисунок 3.1 – Результаты гистологического исследования abortifacient материала в основной группе, %

Таким образом, в генезе поздних спонтанных прерываний беременности весомое этиопатогенетическое значение имеет инфекционно-воспалительный фактор. Пациентки с ПСВ по сравнению с женщинами, не имевшими репродуктивных потерь, отличаются более низким социальным статусом (реже получают высшее образование и имеют никотиновую зависимость) и имеют более высокий соматический и гинекологический инфекционный индекс. Воспалительные изменения abortifacient тканей - базальной пластинки хориона/плаценты выявляются во всех случаях поздних самопроизвольных выкидышей, независимо от факторов риска.

3.2 Спонтанный и привычный поздний выкидыш: сопоставления и механизмы самопроизвольного прерывания беременности

Для выявления нюансов и клиничко-анамнестических различий среди пациенток с разным количеством ПСВ в анамнезе мы поставили перед собой задачу

сопоставить эти характеристики у пациенток основной группы, которые были разделены на подгруппы в зависимости от числа репродуктивных потерь. В подгруппу I вошли пациентки со спорадическим выкидышем (n=44), в подгруппу II – с привычным выкидышем (два и более выкидыша в анамнезе, n=26).

Данные социального портрета пациенток представлены в таблице 3.7. При тщательном анализе социального статуса нами выявлено, что женщины, у которых происходит привычный ПСВ, чаще проживают в сельских поселениях, тогда как среди пациенток со спорадическим ПСВ, преобладают горожанки (p=0,01) при отсутствии различий по иным социальным характеристикам.

Таблица 3.7 - Социальный статус пациенток с поздним спорадическим и привычным самопроизвольным выкидышем

Социальные факторы	Подгруппа I (n=44)		Подгруппа II (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
Место проживания					
Город	30	68,1	9	34,6	0,01
Село	14	31,8	17	65,3	0,01
Семейное положение					
Регистрированный брак	29	65,9	21	80,7	0,27
Гражданский брак	9	20,4	5	19,2	1,0
Одинокая	6	13,6	-	0	-
Образование					
Высшее	16	36,4	8	30,8	0,79
Среднее специальное	27	61,4	17	65,3	0,80
Среднее общее	1	2,3	1	3,8	1,0
Трудовая деятельность					
Домохозяйки	19	43,2	15	57,7	0,61
Учащиеся	6	13,6	-	0	-
Рабочие/служащие	19	43,2	11	42,3	1,0

Анализ частоты и структуры соматических заболеваний показал, что большинство пациенток подгруппы II основной группы имели более отягощенный соматический анамнез, нежели пациентки со спорадическим выкидышем (таблица 3.8). Как видно из таблицы 3.8, в подгруппе II чаще отмечались сопутствующие эндокринные заболевания по сравнению с женщинами, перенесшими спорадический выкидыш ($p=0,01$) [52]. Аналогичная тенденция наблюдалась по патологии сердечно-сосудистой системы ($p<0,001$), заболеваний ЖКТ ($p=0,002$), ЛОР-органов ($p<0,001$) и МВС ($p=0,005$).

Таблица 3.8 - Частота и структура соматической патологии пациенток с поздним спорадическим и привычным самопроизвольным выкидышем

Нозология	Подгруппа I (n=44)		Подгруппа II (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
ССЗ	4	9,0	12	46,1	<0,001
Эндокринная патология	21	47,7	21	80,7	0,01
Ожирение	17	13,6	16	23,0	0,08
Патология щитовидной железы	4	9,0	5	19,2	0,27
Заболевания ЖКТ	4	9,0	11	42,3	0,002
Заболевания дыхательной системы и ЛОР-органов	6	13,6	17	65,4	<0,001
Заболевания МВС	10	22,7	15	57,7	0,005
Хронические специфические инфекции	7	15,9	6	23,0	0,53
Не имели соматической патологии	5	1,3	4	15,3	0,62

Женщины, имеющие привычный выкидыш в анамнезе, достоверно чаще были курящими, нежели пациентки с единичным эпизодом самопроизвольного

прерывания беременности (57,7% и 13,6% в исследуемых группах соответственно, $p < 0,001$).

Анализ гинекологического анамнеза пациенток изложен в таблице 3.9. Различий в сопоставляемых подгруппах по частоте и структуре гинекологической патологии не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.9 - Гинекологический анамнез пациенток с поздним спорадическим и привычным самопроизвольным выкидышем

Наименование нозологии	Подгруппа I (n=44)		Подгруппа II (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
Хронические ВЗОМТ	13	29,5	5	19,2	0,40
Патология шейки матки	14	31,8	11	42,3	0,49
Операции на органах малого таза	7	15,9	5	19,2	0,75
Гормонозависимые заболевания	5	11,4	2	7,7	0,70
Опухоли гениталий	7	15,9	2	7,7	0,46
Аномалии развития органов малого таза	3	6,8	2	7,7	1,0
Не имели гинекологической патологии	13	29,5	6	23,0	0,59

Как нами было продемонстрировано в результате сравнительного анализа пациенток сопоставляемых групп на первом этапе ретроспективного исследования, в генезе поздних выкидышей весомое этиопатогенетическое значение имеет инфекционно-воспалительный фактор. Мы провели совокупный анализ анамнестических инфекционно-воспалительных осложнений среди пациенток подгрупп сравнения во время беременности (таблица 3.10).

Как видно из таблицы 3.10, достоверные различия определялись по заболеваемости ОРВИ и обострению хронических воспалительных экстрагенитальных заболеваний во время беременности ($p = 0,01$), что, вероятно, связано с более отягощенным соматическим анамнезом пациенток, страдающих привычным невынашиванием.

Таблица 3.10 - Инфекционно-воспалительные осложнения во время гестации пациенток с поздним спорадическим и привычным выкидышем

Инфекционно-воспалительные осложнения	Подгруппа I (n=44)		Подгруппа II (n=26)		p
	абс.	%	абс.	%	
ОРВИ и обострение хронических воспалительных заболеваний	15	34,0	17	65,3	0,01
УЗ-маркеры ВУИ	15	34,0	6	23,0	0,42
Бактериальный вагиноз/вульвовагинит	10	22,7	8	30,7	0,57

У каждой третьей пациентки со спорадическим ПСВ (34,0%) и только у каждой десятой при привычном выкидыше (11,5%) по УЗИ диагностирована ретрохориальная гематома ($p=0,04$). У пациенток с обоими видами выкидыша наблюдали развитие хориоамнионита из-за инфекционно-воспалительных факторов. Однако эхоскопические признаки инфицирования плодного яйца перед прерыванием беременности в виде слайдж- синдрома в околоплодных водах встречались схоже в обеих группах (34,0% и 23,0%, $p=0,62$).

Для уточнения дополнительных различий между спорадическим и привычным ПСВ нами проведен двухэтапный кластерный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.11. Силуетная мера связанности составила 0,4, что говорит об удовлетворительном качестве кластеров. Размер наименьшего кластера составил 26 случаев (37,1%), наибольшего кластера – 44 случая (62,8%), отношение размера наибольшего кластера к наименьшему – 1,69. Значимыми для кластерообразования явились: наличие выкидыша в анамнезе, значение ИМТ, наличие двух и более искусственных абортов в анамнезе, возраст [52].

Из таблицы 3.11 видно, что большинство пациенток кластера 1 представлено женщинами молодого репродуктивного возраста (28 лет) с нормальным ИМТ, у которых свершившийся ПСВ носит спорадический характер и ранее этому не предшествовали репродуктивные потери. Анамнез 42,3% пациенток кластера 2 был

отягощен двумя и более искусственными абортами, их средний возраст был более поздним (32,1 год), а ИМТ соответствовал ожирению 1 степени [52].

Таблица 3.11 - Сравнение кластеров по выявленным кластероформирующим факторам позднего спорадического и привычного самопроизвольного выкидыша

Фактор	Кластер 1, n=44, абс.(%)	Кластер 2, n=26, абс.(%)
ИМТ (кластеризованное среднее)	23,6	30,1
Два и более искусственных аборта в анамнезе	1 (2,3)	11 (42,3)
Возраст (кластеризованное среднее)	28,0	32,1

Отдельно хотелось бы представить механизмы прерывания беременности в подгруппах женщин со спонтанным и привычным ПСВ (рисунок 3.2).

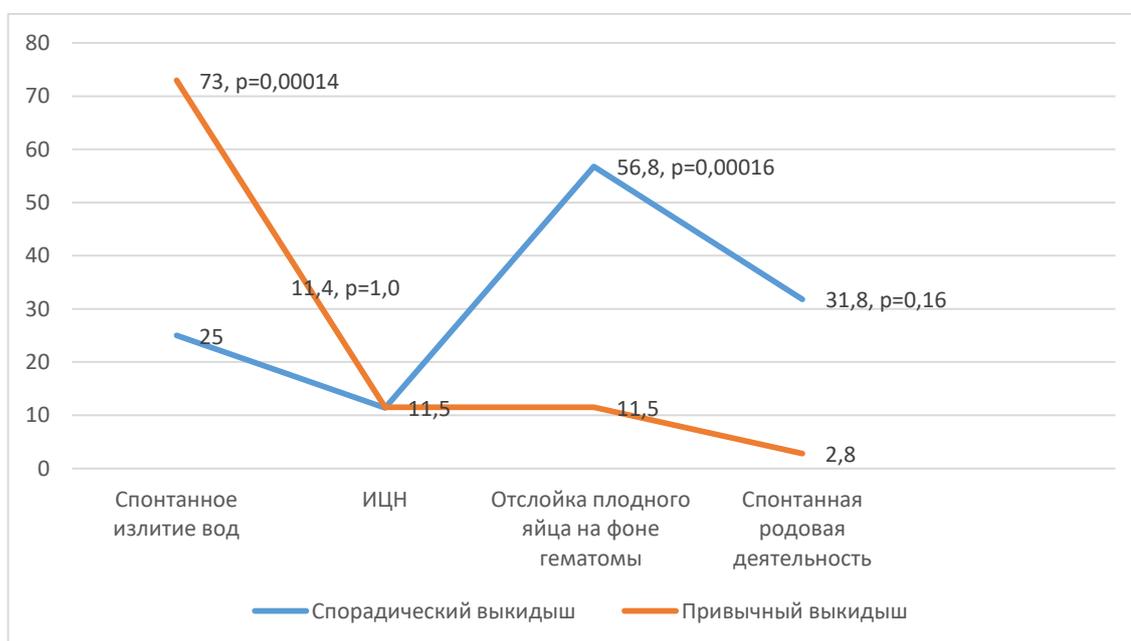


Рисунок 3.2 - Пусковые механизмы прерывания беременности в подгруппах спорадического и привычного выкидыша, %

Как видно из рисунка 3.2, в большинстве случаев пусковым механизмом привычного ПСВ служило спонтанное излитие околоплодных вод ($p < 0,001$).

Напротив, у каждой третьей пациентки со спорадическим ПСВ ретрохориальная гематома приводила к первичной плацентарной недостаточности и тотальной отслойке плодного яйца (56,8%), что не было так характерно для пациенток с привычным выкидышем ($p < 0,001$) [52]. Формирующаяся ИЦН с пролабированием плодного пузыря приводила к прерыванию беременности одинаково часто в обеих подгруппах женщин - в каждом десятом случае (11,4% и 11,5%, $p = 1,0$) [52].

При спорадическом ПСВ каждой второй пациентке проводилась вакуум-аспирация содержимого полости матки (50%), при привычном – только каждой четвертой женщине (26,9%, $p = 0,07$).

Таким образом, пациентки, у которых происходит поздний привычный самопроизвольный выкидыш, старше по возрасту, чаще проживают в сельской местности, курят, имеют более высокую соматическую (болезни сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной систем и ЛОР-органов) и гинекологическую (два и более искусственных аборта в анамнезе) отягощенность, чем пациентки с единичным эпизодом спонтанного выкидыша. Их беременность чаще протекает на фоне острых респираторных инфекций или обострения хронических очагов экстрагенитальной локализации в ранние сроки гестации, что приводит к более частому механизму прерывания беременности по типу преждевременного излития околоплодных вод, тогда как при спонтанном выкидыше процесс прерывания беременности начинается с формирования ретрохориальной гематомы.

3.3 Факторы риска и модель прогнозирования реализации позднего самопроизвольного выкидыша

Нами выявлены наиболее значимые факторы риска ПСВ, исходя из проведенного анализа клиничко-анамнестических данных в подглаве 3.1. Наибольший весовой коэффициент, повышающий риск изучаемых репродуктивных потерь в 14,2 раза, имеют оперативные вмешательства на органах

малого таза, в 5,2 раза – искусственные аборты в анамнезе, в 4,4 раза – заболевания ЛОР-органов (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Анамнестические факторы риска поздних самопроизвольных выкидышей

Фактор риска	ОШ	95% ДИ
Операции на органах малого таза	14,28	1,80-113,1
Искусственные аборты	5,2	1,97-13,83
Заболевания ЛОР-органов	4,40	1,74-11,12
Заболевания шейки матки	3,77	1,60-8,84
Курение	2,97	1,00-8,87
Воспалительные заболевания органов малого таза	2,89	1,11-7,49
Заболевания мочевыделительной системы	2,59	1,20-5,61

Для выявления зависимости вероятности позднего выкидыша от изучаемых факторов риска методом бинарной логистической регрессии нами разработана следующая формула:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

$$z = -1,52 + 1,07 * X_{\text{АБОРТ}} + 1,25 * X_{\text{ЗШМ}} + 2,59 * X_{\text{ОПЕРМТ}} + 1,0 * X_{\text{ВЗОМТ}} + 1,53 * X_{\text{ЛОР}} + 1,07 * X_{\text{МВС}} + 1,44 * X_{\text{КУР}}$$

где p – вероятность позднего выкидыша (%), $X_{\text{АБОРТ}}$ – количество искусственных абортов (n), $X_{\text{ЗШМ}}$ – наличие заболеваний шейки матки (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{ОПЕРМТ}}$ – наличие операций на органах малого таза (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{ВЗОМТ}}$ – наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{ЛОР}}$ – наличие воспалительных заболеваний ЛОР-органов (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{МВС}}$ – наличие воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы (0 – отсутствует, 1 – наличие), $X_{\text{КУР}}$ – наличие курения (0 – некурящие, 1 – курящие).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, вероятность ПСВ возрастала при увеличении количества медицинских аборт, наличии ХВЗОМТ, заболеваний ЛОР-органов и МВС, патологии шейки матки и активном курении.

Оценка диагностической значимости прогностической модели, построенной методом бинарной логистической регрессии, описывающей изменения вероятности ПСВ в зависимости от вышеперечисленных клинико-анамнестических критериев, проведена с помощью метода ROC-кривых.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза позднего выкидыша и значения регрессионной функции, составила $0,836 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,77-0,90. (рисунок 3.3).

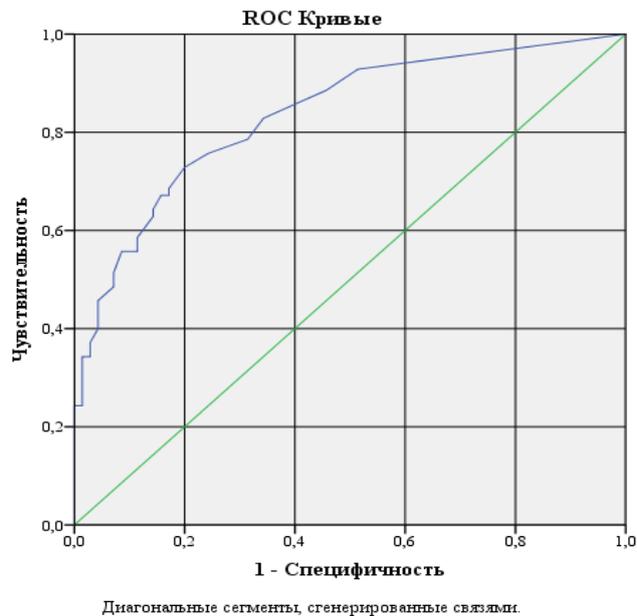


Рисунок 3.3 - Оценка чувствительности и специфичности регрессионной модели прогнозирования позднего выкидыша методом ROC-анализа

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 43,4% факторов, определяющих вероятность развития ПСВ.

Чувствительность предложенной модели составила 82,9%, специфичность - 68,6%, диагностическая эффективность - 75,7%

Пороговое значение функции в точке cut-off равно 50. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствуют прогнозу позднего выкидыша с чувствительностью 67,9% и специфичностью 79,5%.

Работоспособность полученной прогностической формулы ПСВ подтверждается следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1

Беременная Х., 25 лет, жительница села, замужем, домохозяйка. Беременность 3-я, желанная, спонтанная, без прегравидарной подготовки. В анамнезе 2-е срочных родов путем операции кесарева сечения. Гинекологический анамнез отягощен хроническим аднекситом. «Д» учет по беременности с 8 недель. Поступила в стационар в сроке 12 недель с жалобами на ноюще-тянущие боли внизу живота, скудные кровянистые выделения из половых путей. По данным УЗИ диагностирована ретроплацентарная гематома в стадии организации, повышенный тонус матки на протяжении всего осмотра, кровоток не нарушен. Выставлен диагноз «Угрожающий самопроизвольный выкидыш». Терапия, направленная на пролонгирование беременности, согласно действующим клиническим рекомендациям, дала положительный эффект. Женщина выписана с прогрессирующей беременностью домой. По результатам расчета риска ПСВ, согласно прогностической формуле, вероятность прерывания беременности составила 17,8% ($P < 50$ - риск низкий).

Беременность завершилась срочными родами путем операции кесарева сечения в 37 недель. Родилась живая доношенная девочка 2700 гр., 49 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Клинический пример 2

Беременная Щ., 30 лет, жительница села, замужем, работает секретарем. Беременность 5-я, желанная, спонтанная, на фоне прегравидарной подготовки. В анамнезе 1 срочные роды путем операции кесарева сечения, 1 медикаментозный

аборт, 2 самопроизвольных выкидыша в сроках до 10 недель. Имеет двурогую матку. Наблюдается у терапевта по поводу железодефицитной анемии легкой степени тяжести, медикаментозно не компенсирована, ИМТ – 28 (ожирение 1 ст.). «Д» учет по текущей беременности с 8 недель. В сроке 7-8 недель перенесла ОРВИ без повышения температуры тела, проходила амбулаторное лечение. В сроке 11-12 недель диагностирован гестационный сахарный диабет, наблюдается у эндокринолога. В 9 недель выявлена бессимптомная бактериурия. Поступила в акушерский стационар в сроке 15-16 недель с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, умеренные кровянистые выделения из половых путей. По данным УЗИ выявлено повышение тонуса матки на протяжении осмотра, ретроплацентарная гематома без признаков организации. Выставлен диагноз: «Угрожающий самопроизвольный выкидыш». Проводилась терапия, направленная на пролонгирование беременности, согласно действующим клиническим рекомендациям. По результатам расчета риска ПСВ, согласно прогностической формуле, вероятность прерывания составила 98,9% ($P > 50$ – риск высокий). Несмотря на проводимую терапию, у пациентки произошел полный самопроизвольный выкидыш в сроке 15-16 недель, без осложнений. По завершению лечения она выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под дальнейшее амбулаторное наблюдение гинеколога.

Резюме: К основным клинико-анамнестическим факторам риска позднего самопроизвольного выкидыша относятся операции на органах малого таза (ОШ 14,8), искусственные аборты в анамнезе (ОШ 5,2), хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов (ОШ 4,4), причем на долю инфекционно-воспалительных заболеваний приходится 42,9%, что подтверждает их доминирующий вклад в генез прерывания беременности.

Выведенная математическая формула прогнозирования неблагоприятного исхода для плода позволяет предсказать завершение беременности выкидышем в позднем сроке гестации в 75,7% случаев с чувствительностью 82,9% и специфичностью 68,6%.

Результаты исследования, описанные в главе 3, обобщены и представлены в публикации:

1. Медико-социальные факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша / О.В. Ремнёва, А.Е. Чернова, О.В. Колядо, Н.И. Фадеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 6, №21. – С.73–78. - DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-73-78.

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИРОДНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

4.1 Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита

Нами разработан способ моделирования ХЭ на самках лабораторных крыс линии Wistar, возрастом 3 месяца, массой тела 180-200 гр. Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария при температуре воздуха в помещении 20-22°C при свободном доступе к пище и воде. Эксперимент выполнялся с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейской Конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986г.) [64]. Для воссоздания воспалительного процесса в полость маточного рога лабораторным особям с помощью маточного зонда вводился 1 мл суспензии агаровой суточной культуры *Escherichia coli* (штамм АТСС 25922).

Данный вид микроорганизма был выбран за основу эксперимента в связи с тем, что грамотрицательная флора (в частности, кишечная палочка) является одним из наиболее частых возбудителей инфекционного процесса в эндометрии. Концентрация микробного агента подбиралась эмпирическим путем. Изолированную бактериальную культуру *Escherichia coli* (штамм АТСС 25922) культивировали на агаризированной питательной среде (в чашках Петри или на скошенном агаре) в течение 18 – 24 часов при температуре 37°C. Из суточной культуры готовили суспензию в стерильном физиологическом растворе, доводя оптическую плотность до 1 единицы по стандарту МакФарленда, что соответствует 3×10^8 КОЕ/мл. Выполняя последующие разведения стерильным физиологическим раствором, получали конечные концентрации: 10^7 КОЕ/мл, 10^6 КОЕ/мл, 10^5 КОЕ/мл и 10^4 КОЕ/мл соответственно.

Для подбора оптимальной концентрации возбудителя эндометрита животные были разделены на четыре группы (n = 20) в зависимости от концентрации КОЕ

Escherichia coli в взвеси: животным группы А (n=5) в полость маточного рога ретроградно методом спринцевания через зонд вводилась взвесь *Escherichia coli* в концентрации 10^4 КОЕ/мл, группы В (n=5) – в концентрации 10^5 КОЕ/мл, группы С (n=5) – в концентрации 10^6 КОЕ/мл, группы Д (n=5) – в концентрации 10^7 КОЕ/мл в объеме 1 мл.

Начиная с третьих суток после вмешательства, проводилась АБТ препаратом широкого спектра действия (цефтриаксон) в дозе 20 мг/кг однократно в течение семи суток.

На основании ранее полученных экспериментальных данных, ХЭ начинает формироваться не ранее чем через 40 дней после введения инфицирующего агента [64, 67, 91], поэтому формирование хронического воспаления нами устанавливалось не ранее 41-х суток эксперимента. В качестве доказательных предикторов ХЭ у крыс в макропрепарате определялась диффузная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя полости матки, фиброз стромы эндометрия и перивезикулярный фиброз.

С 50-го дня после введения культуры бактерий животным под эфирным наркозом проводилась лапаротомия с гистерэктомией и кранио-цервикальная декапитация. Полученный препарат (тело матки) фиксировали в нейтральном забуференном формалине. Вырезка образцов материала производилась на уровне тела матки (в области бифуркации) и в средней части правого и левого рога [64]. Патоморфологические изменения наиболее ярко были выражены в рогах матки, в связи с этим представлено их описание. Выявленные патологии были однотипны в правом и левом роге соответственно.

Для сравнения нами были приготовлены препараты, изготовленные из эндометрия маток интактных крыс (n=5), где отмечалось нечеткое разделение эндометриальной ткани маточного рога крысы на функциональный и базальный слои. Эндометрий занимает 2/3 толщины матки крыс, выстлан уплощенным однослойным эпителием, ядра которого имеют округлую или вытянутую форму. Фиброзная строма характеризуется наличием отдельно расположенных, либо

определяющихся в виде скоплений желез, выстланных однорядным цилиндрическим эпителием с гиперхромными округлыми ядрами [56]. Строма эндометрия образована тонкими коллагеновыми волокнами, веретенообразными мезенхимальными и лимфоцитоподобными клеточными элементами. Число лейкоцитов в эндометрии составляет $18,6 \pm 2,4$ при увеличении $\times 400$ в трех полях зрения. Сосуды находятся в состоянии умеренно выраженного полнокровия.

В эндометрии животных экспериментальной группы А (*Escherichia coli* 10^4 КОЕ/мл) слизистая оболочка полости матки представлена призматическим эпителием. Хорошо визуализируются маточные железы, выстланные однослойным кубическим эпителием. В подслизистом слое определяется умеренный диффузный воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами и эозинофилами, плотностью $93,28 \pm 1,7$ ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными), а также слабо выраженный перивезикулярный фиброз.

В эндометрии животных экспериментальной группы В (*Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл) слизистая оболочка полости матки представлена призматическим эпителием, находящимся в состоянии атрофии. В подслизистом слое отмечается незначительная деформация желез, в просвете которых содержится слизь. В эндометрии определяется выраженный диффузный воспалительный инфильтрат, представленный преимущественно лимфоцитами, макрофагами и эозинофилами, плотностью $125,7 \pm 12,0$ ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными). Определяется диффузный умеренно выраженный фиброз стромы и стенок сосудов.

В эндометрии животных экспериментальной группы С (*Escherichia coli* 10^6 КОЕ/мл) в слизистой оболочке полости матки определяется умеренно выраженный отек призматического эпителия, кровоизлияния, диффузная обильная воспалительная инфильтрация, плотностью $181,6 \pm 9,0$ ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными), представленная преимущественно нейтрофилами и эозинофилами. В подслизистом слое маточные железы сохранены, набухшие, содержат секрет. Мышечный слой набухший, кровенаполнен.

В микропрепаратах животных экспериментальной группы Д (*Escherichia coli* 10^7 КОЕ/мл) определяется выраженное расширение просвета рога матки. Призматический эпителий слизистой оболочки местами разрушенный. Отмечается выраженный отек подслизистого слоя, а также гистиоцитарная инфильтрация, плотностью $186,7 \pm 6,3$ ($p < 0,001$ в сравнении с интактными животными). Маточные железы деформированы, расширены, набухшие. Мышечный слой набухший, кровенаполнен.

Полученные результаты гистологического исследования микропрепаратов эндометрия крыс после моделирования ХЭ различными концентрациями *Escherichia coli* свидетельствуют о том, что минимальная концентрация, приводящая к формированию слабо выраженного воспаления, по исследуемой методике составляет 10^4 КОЕ/мл. В эндометрии определяются характерные гистологические маркеры ХЭ (лимфоцитарная инфильтрация плотностью $93,28 \pm 1,7$, фиброз стромы и стенок сосудов).

При введении в полость маточного рога *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл (рисунок 4.1) также визуализируется характерная гистологическая картина ХЭ, однако плотность воспалительной инфильтрации более выраженная, нежели в группе А, и составляет $125,7 \pm 12,0$ ($p = 0,03$).

В группах с более высокими концентрациями инфицирующего агента гистологическая картина более напоминает подострую стадию эндометрита с вовлечением в воспалительный процесс всех слоев матки: слизистой, подслизистого, мышечного и серозного, без признаков фиброзирования. При этом отмечаются признаки деструкции эндометрия, деформация и нарушение структуры маточных желез, что не характерно для классических гистологических маркеров хронического воспаления эндометрия.

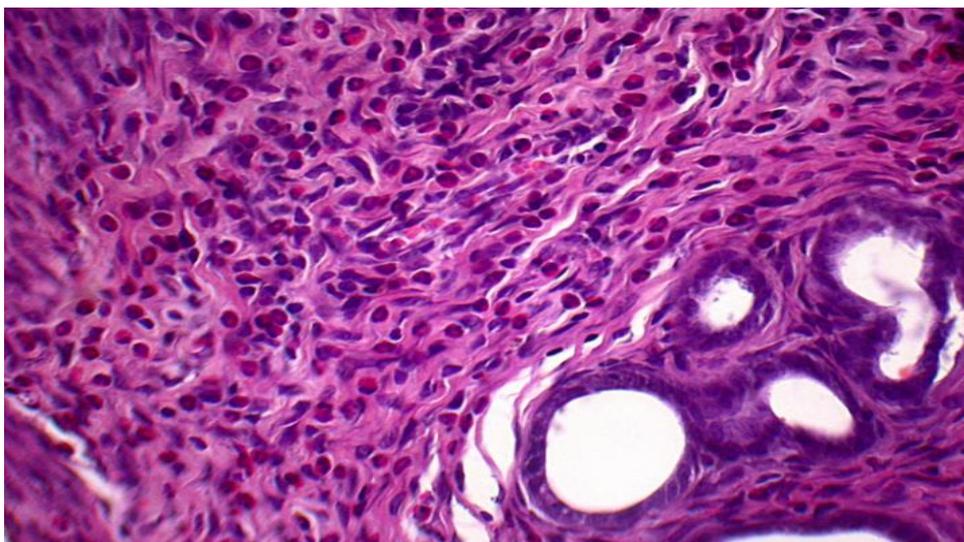


Рисунок 4.1 - Эндометрий маточного рога крысы в условиях экспериментального эндометрита, вызванного *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл.

Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

Следует отметить, что выживаемость животных в исследуемых группах до выведения из эксперимента методом кранио-цервикальной декапитации под эфирным наркозом составила 100%, что создает удобные условия экспериментатору для дальнейшего изучения влияния различных факторов на выраженность гистологических маркеров эндометрита.

Результативность применения представленной модели ХЭ демонстрируется следующим примером. Половозрелой самке, массой 210 гр., находившейся на стандартной диете, с помощью маточного зонда в полость маточного рога ввели бактериальную взвесь *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл. Через 3-е суток начали АБТ препаратом Цефтриаксон в дозе 20 мг/кг внутримышечно один раз в сутки в течение семи дней. Далее крыса находилась в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. На 50-е сутки после введения бактериальной массы под эфирным наркозом произведена срединная лапаротомия, гистерэктомия, кранио-цервикальная декапитация. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование.

Описание микропрепарата: в слизистой оболочке и подслизистом слое определяется умеренная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, единичные нейтрофилы, гистиоциты, умеренный склероз стромы и спиральных артерий. Заключение: Хронический эндометрит.

Резюме. Полученные нами результаты демонстрируют, что методика ретроградного введения взвеси *Escherichia coli* в концентрации 10^5 КОЕ/мл в маточный рог крысы с помощью маточного зонда методом спринцевания позволяет технически просто и доступно для исследователя смоделировать хронический воспалительный процесс в эндометрии. Она обеспечивает выживаемость лабораторных животных в эксперименте, дает возможность в перспективе апробировать применение различных методик лечения ХЭ и оценивать их эффективность. На заявленный способ моделирования ХЭ получен патент на изобретение № 2823135 от 18 июля 2024 г. [67] (приложение 1).

4.2 Оценка противовоспалительной эффективности природных физических факторов и модуляции стероидогенеза в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита

На втором этапе исследования нами оценивались возможности ПФФ для лечения поврежденного эндометрия изолированно и в различных комбинациях в условиях экспериментальной модели ХЭ. Всего в эксперименте было задействовано 35 особей самок лабораторных крыс линии Wistar, которые были разделены на 5 групп в зависимости от проводимой схемы терапии: группа 1 (n=7) – монотерапия слаборадоновыми ваннами, группа 2 (n=7) – монотерапия пелоидами, группа 3 (n=7) – комбинация радоно- и пелоидотерапии, группа 4 (n=7) – комбинация радоно-, пелоидо- и фитотерапии, группа контроля (n=7) – лечения не получала.

При гистологическом исследовании в эндометрии крыс группы контроля выявлена диффузная воспалительная инфильтрация, представленная

лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами, затрагивающая как поверхностный, так и базальный слой эндометрия [64]. Плотность воспалительного инфильтрата составила $180,7 \pm 9,0$ клеток. Эпителий желез находился в состоянии атрофии. В строме эндометрия определялись выраженные явления отека, синусодные капилляры и сосуды находились в состоянии выраженного полнокровия, с набухшим эндотелием (рисунок 4.1) [64].

При исследовании микропрепаратов матки крыс группы 1, где животные получали монотерапию слаборадоновыми водами, выявлены признаки противовоспалительного действия радонотерапии. В частности, по сравнению с группой контроля отмечалось снижение признаков отека стромы и плотности воспалительного инфильтрата до $93,1 \pm 12,7$ клеток (на 48,5%, $p < 0,001$), с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов во всех слоях эндометрия. Отмечалось менее выраженное полнокровие сосудов стромы (рисунок 4.2).

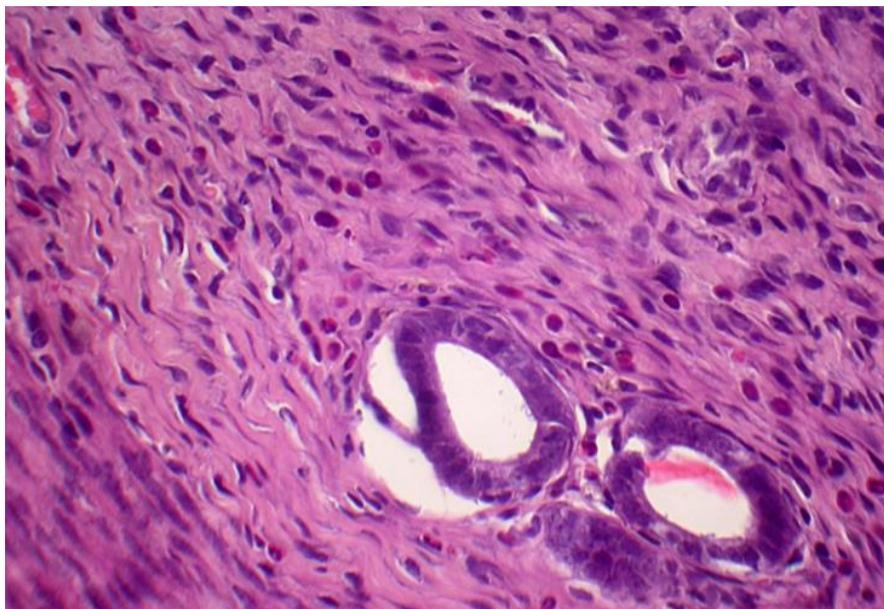


Рисунок 4.2 - Эндометрий маточного рога крысы после монотерапии ХЭ слаборадоновыми ваннами.

Окраска гематоксилином и эозином, х 400 [64].

При исследовании образцов гистологического материала группы 2, где

животные получали только грязелечение, отмечалось еще более выраженное снижение плотности воспалительного инфильтрата по сравнению с группой контроля - до $49,0 \pm 5,0$ клеток (на 72,8%, $p < 0,001$). В инфильтрате преобладали эозинофилы, лимфоциты определялись в небольшом количестве (рисунок 4.3).

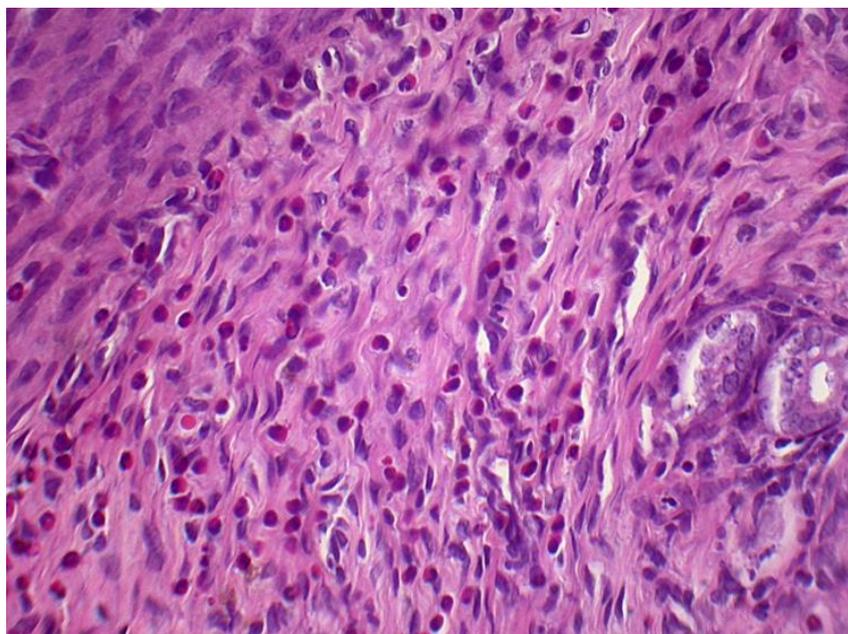


Рисунок 4.3 - Эндометрий маточного рога крысы после пелоидотерапии ХЭ.

Окраска гематоксилином и эозином, х 400 [64].

Воспалительная инфильтрация отмечалась в поверхностных и глубоких базальных отделах эндометрия. Высота кубического эпителия желез была уменьшена, железы находились в состоянии атрофии. Сосуды находились в состоянии выраженного полнокровия, с набухшим эндотелием [64].

При совместном применении радонотерапии и пелоидотерапии (группа 3) в эндометрии выявлялись признаки потенцирующего противовоспалительного действия ПФФ: плотность воспалительной инфильтрации, локализуемой в поверхностном и базальном слое эндометрия, составила до $71,4 \pm 6,1$ клеток (снижение на 60,5% в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$) Полнокровие сосудов и признаки отека стромы были выражены слабо (рисунок 4.4).

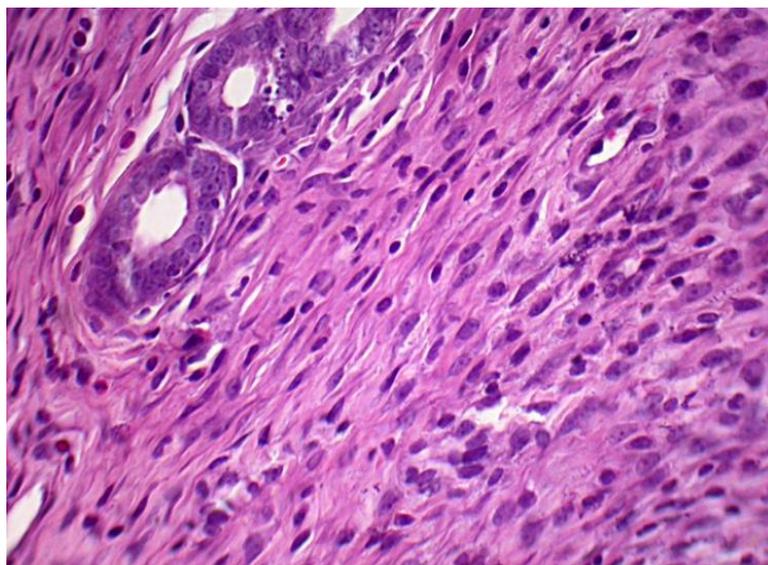


Рисунок 4.4 - Эндометрий маточного рога крысы после лечения ХЭ слаборадоновыми водами в комбинации с грязелечением.

Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

Гистологическая картина эндометрия животных в группе 4, получавших комбинированное лечение (радоно-, пелоидо- и фитотерапия), была максимально приближена к интактным здоровым животным (рисунок 4.5).

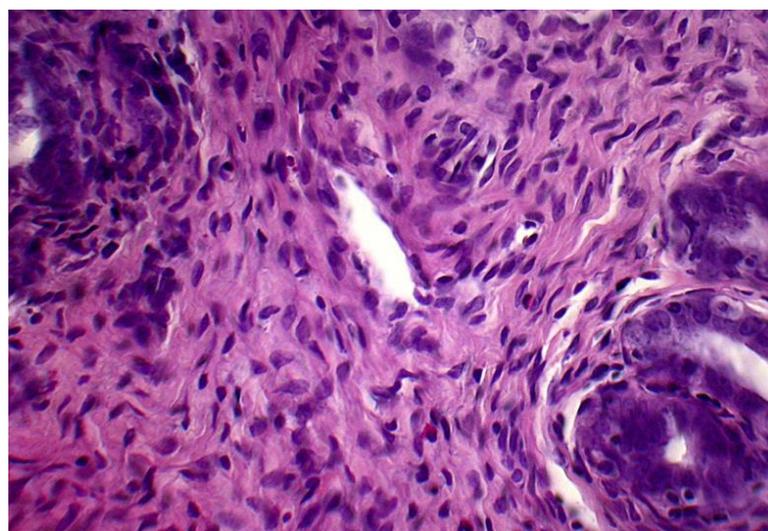


Рисунок 4.5 - Эндометрий маточного рога крысы после лечения ХЭ слаборадоновыми водами, пелоидо- и фитотерапией.

Окраска гематоксилином и эозином, х 400.

На рисунке 4.5 показано, что воспалительная инфильтрация в эндометрии экспериментальных животных была представлена небольшим количеством лимфоцитов, единичными нейтрофилами, локализующимися лишь в поверхностных слоях эндометрия. Плотность воспалительной инфильтрации при данном варианте лечения оказалась минимальной и составила $20,5 \pm 1,8$ клеток (снижение на 88,7% в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$). Признаки отека стромы не определялись [64].

После купирования воспалительного процесса в эндометрии во всех группах животных было проведено скрещивание с самцами (в каждой группе взято по 2 особи, всего 10 самок) для оценки срока наступления беременности (средний срок вынашивания беременности у крыс - 20-24 дня) и отслеживания качества потомства (в норме в среднем 8-12 крысят в выводке).

Последовательность появления потомства крыс линии Wistar на свет была следующая: первыми - спустя 30 дней после окончания эксперимента - появились крысята в группе 2 ($n=20$, пелоидотерапия), спустя 32 дня – в группе 4 ($n=18$, комбинированное лечение ПФФ), спустя 35 дней – в группе 1 ($n=16$, радонотерапия) и группе 3 ($n=18$, радоно- и пелоидотерапия) соответственно. Последними, спустя 40 дней, родили самки крыс из группы 5 ($n=10$), которые лечения ХЭ не получали. Крысята во всех группах наблюдения родились живыми.

Нами также проведена оценка влияния ПФФ на стероидогенез самок лабораторных животных. Результаты представлены в таблице 4.1.

Данные таблицы 4.1. наглядно демонстрируют, что под влиянием как монотерапии слаборадоновыми водами (группа 1) и грязелечения (группа 2), так и в комбинации этих ПФФ (группа 3), происходит статистически значимое повышение уровня прогестерона в венозной крови животных в сравнении с контрольной группой, в абсолютном значении более выраженное после монарадонотерапии ($p = 0,008$) [64]. Забор крови из латеральной хвостовой вены крыс для определения уровня прогестерона и эстрадиола производился по завершению курса лечения ПФФ.

Таблица 4.1 – Уровень стероидных гормонов в венозной крови самок лабораторных крыс линии Wistar под влиянием радоно- и пелоидотерапии [64]

Группы животных	Прогестерон, нг/л Me (Q1–Q3)	p	Эстрадиол, нг/л Me (Q1–Q3)	p
Группа контроля	22,19 (18,9-23,47)	-	44,0 (43,48–54,74)	-
Группа 1	105,30 (103,88-112,77)	p ₁₋₂ = 0,008	30,46 (28,63–32,17)	p ₁₋₂ = 0,008
Группа 2	80,32 (72,49-82,94)	p ₁₋₃ = 0,008	42,9 (41,92–44,34)	p ₁₋₃ = 0,95
Группа 3	85,56 (85,90-91,47)	p _{1-к} = 0,008	53,49 (52,42-55,65) [64]	p _{1-к} = 0,42

Таким образом, ПФФ в условиях экспериментальной модели ХЭ оказывают противовоспалительное действие, как при монотерапии, так и при их сочетанном применении, но более выраженное снижение плотности воспалительного инфильтрата в эндометрии (на 88,7%) отмечается при комбинации термальных ванн с низким содержанием радона, пелоидо- и фитотерапии.

При сочетанном применении ПФФ и монотерапии пелоидами в условиях экспериментального ХЭ в венозной крови самок крыс отмечается повышение уровня прогестерона, а при бальнеотерапии с низким содержанием радона – повышение уровня прогестерона при одновременном снижении эстрогенов.

4.3 Оценка эффективности прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом и личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша

В проведении проспективного клинического этапа исследования приняли

участие пациентки репродуктивного возраста с личным анамнезом ПСВ (n=8). До начала курса реабилитационных мероприятий всем на амбулаторном этапе проведено гистологическое и ИГХ-исследование эндометрия, где выявлены признаки ХЭ (рисунок 4.6): очаговые лимфоидные инфильтраты в строме перигландулярно и периваскулярно, диффузные лимфоидные инфильтраты, очаговый фиброз в строме, фиброз сосудов (рисунки 4.7-4.9).

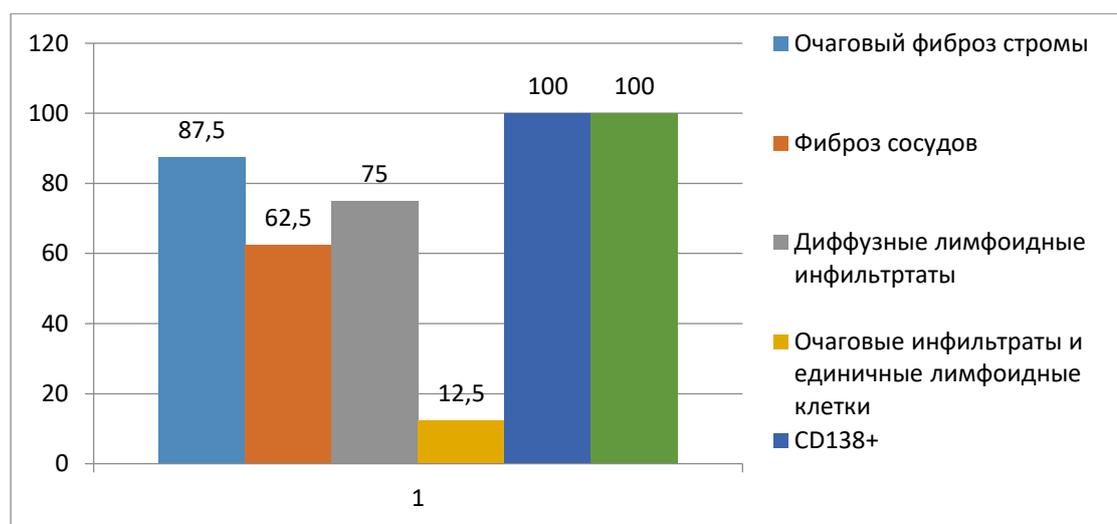


Рисунок 4.6 - Гистологические и ИГХ-маркеры хронического эндометрита до проведенных лечебных мероприятий, %.

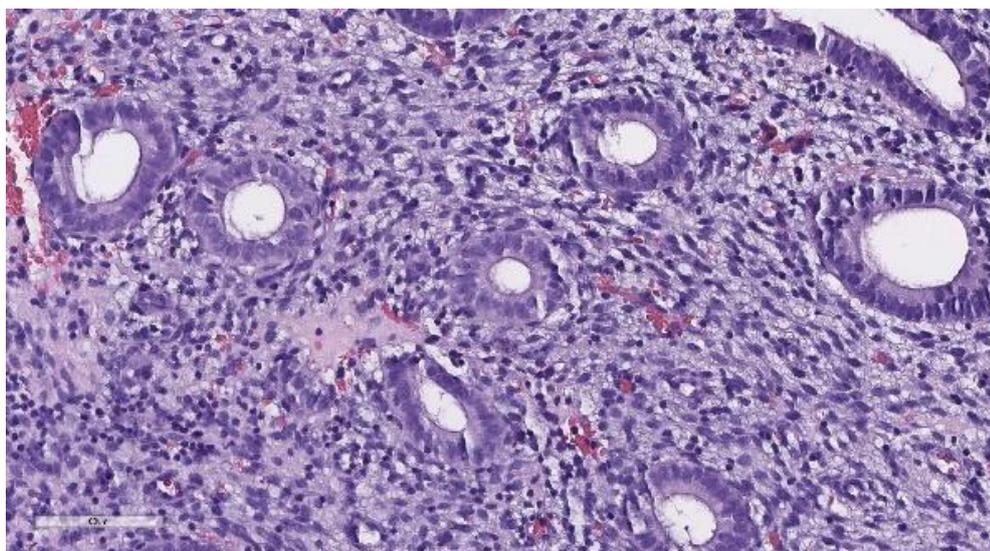


Рисунок 4.7 - Гистологическая картина эндометрия с очаговой умеренной лимфоидной инфильтрацией, слабо выраженным стромальным фиброзом, Н&Е, х320.

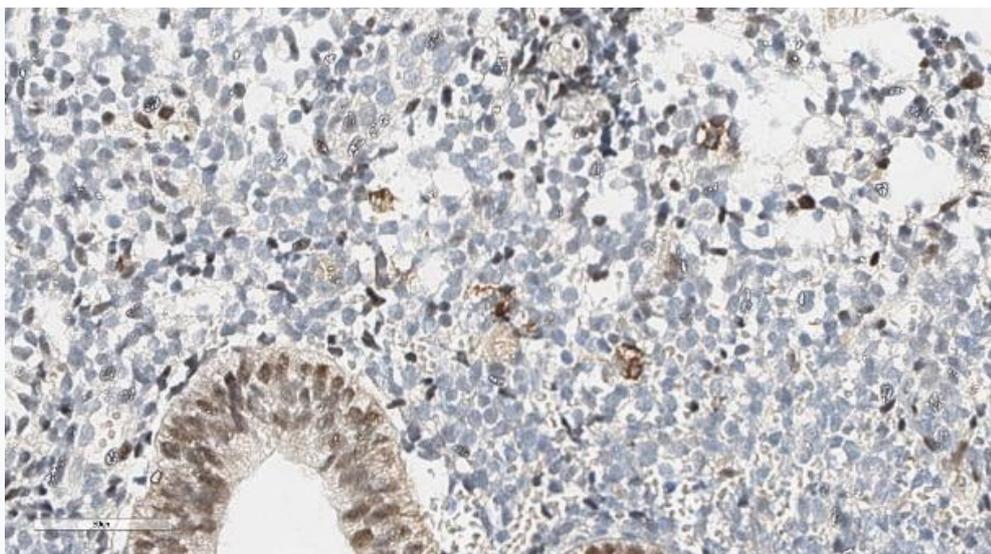


Рисунок 4.8 - Скопление трех плазматических клеток в строме, ИГХ-исследование с маркером CD138, x400.

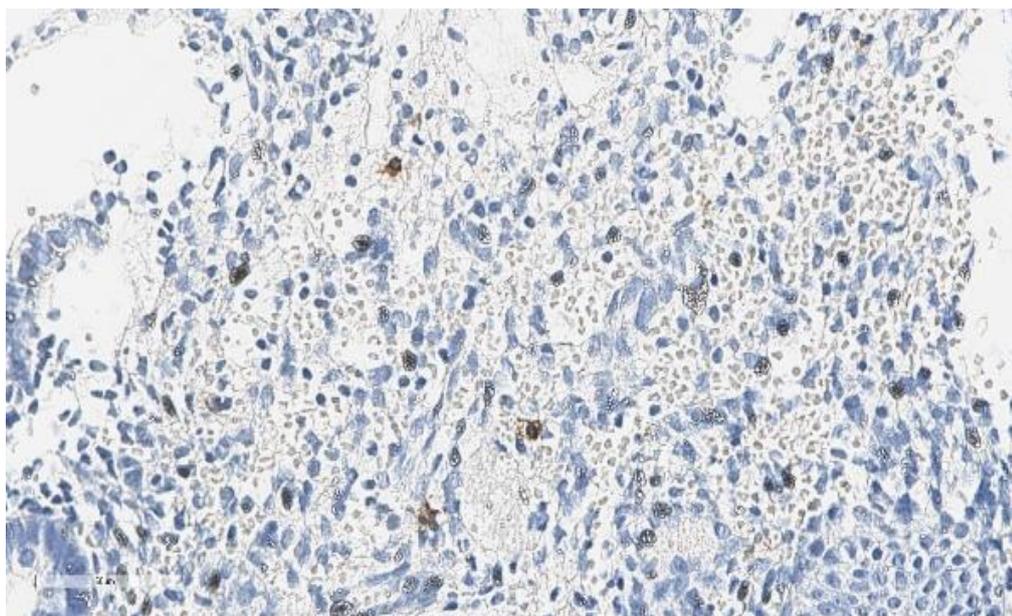


Рисунок 4.9 - В-лимфоциты в строме, ИГХ-исследование с CD20, x400

Гистологических признаков выраженного диффузного фиброза стромы у пациенток до санаторно-курортного лечения не выявлено.

После прегравидарной подготовки в условиях санатория города-курорта Белокуриха пациенткам проведено контрольное ИГХ-исследование эндометрия, где определялся регресс воспалительной инфильтрации с преобладанием очаговых

лимфоидных инфильтратов и единичных лимфоидных клеток, а фенотипы лимфоцитов CD138+ и CD20+ при ИГХ-исследовании не выявлялись ($p < 0,001$) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Динамика ИГХ-маркеров хронического эндометрита до и после лечения природными физическими факторами

ИГХ-маркеры	До лечения n=8		После лечения n=8		p
	абс.	%	абс.	%	
Очаговый фиброз стромы эндометрия	7	87,5	6	75,0	0,56
Периваскулярный фиброз слабой степени выраженности	5	62,5	1	12,5	0,12
Диффузные лимфоидные инфильтраты	8	100,0	0	-	<0,001
Очаговые лимфоидные инфильтраты и единичные лимфоидные клетки	1	12,5	6	75,0	0,04
Субпопуляции лимфоцитов с фенотипом CD138+	8	100,0	0	-	<0,001
Субпопуляции лимфоцитов с фенотипом CD20+	8	100,0	0	-	<0,001

У всех женщин сохранялся очаговый слабо выраженный фиброз стромы при уменьшении выраженности периваскулярного фиброза (рисунок 4.10).

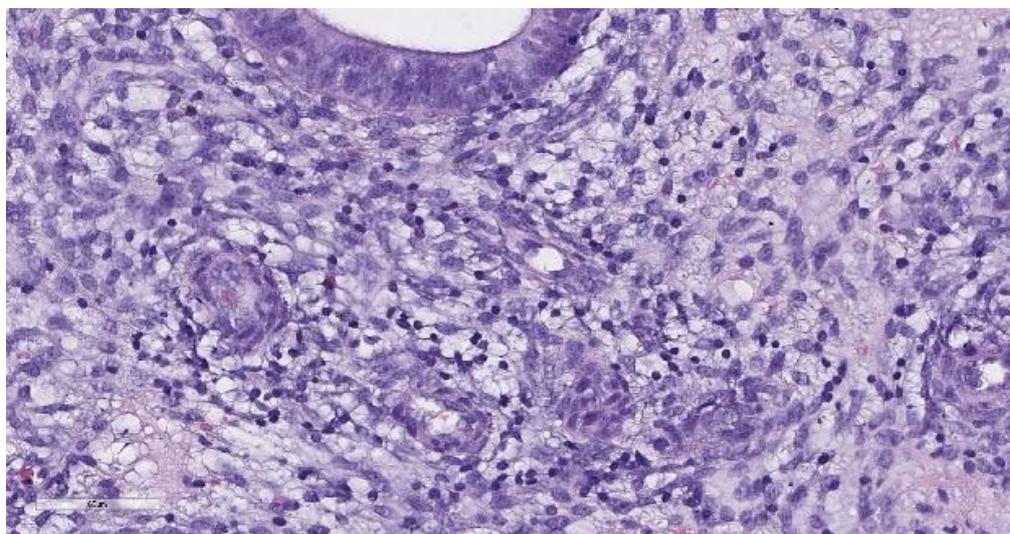


Рисунок 4.10 - Паравазальная лимфоидная инфильтрация, Н&Е, х320.

Таким образом, на основании полученных результатов контрольного ИГХ-исследования эндометрия пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе, можно сделать вывод об уменьшении выраженности гистологических и ИГХ-маркеров ХЭ, таких как фиброз стромы и стенок сосудов, выраженность лимфоидной инфильтрации, наличие субпопуляций лимфоцитов с фенотипами CD138+ и CD20+.

После завершения санаторно-курортного лечения нами проведена оценка реализации репродуктивной функции у пациенток, участвовавших в исследовании. Желанная беременность наступила в течение полугода после реабилитационных мероприятий у шести пациенток. Две женщины отказались от планирования беременности ввиду семейных обстоятельств. Результаты реализации репродуктивной функции у пациенток с личным анамнезом ПСВ после санаторно-курортного лечения представлены на рисунке 4.11.

У завершивших беременность с благоприятным перинатальным исходом произошли срочные или поздние преждевременные роды в сроке 36 недель.

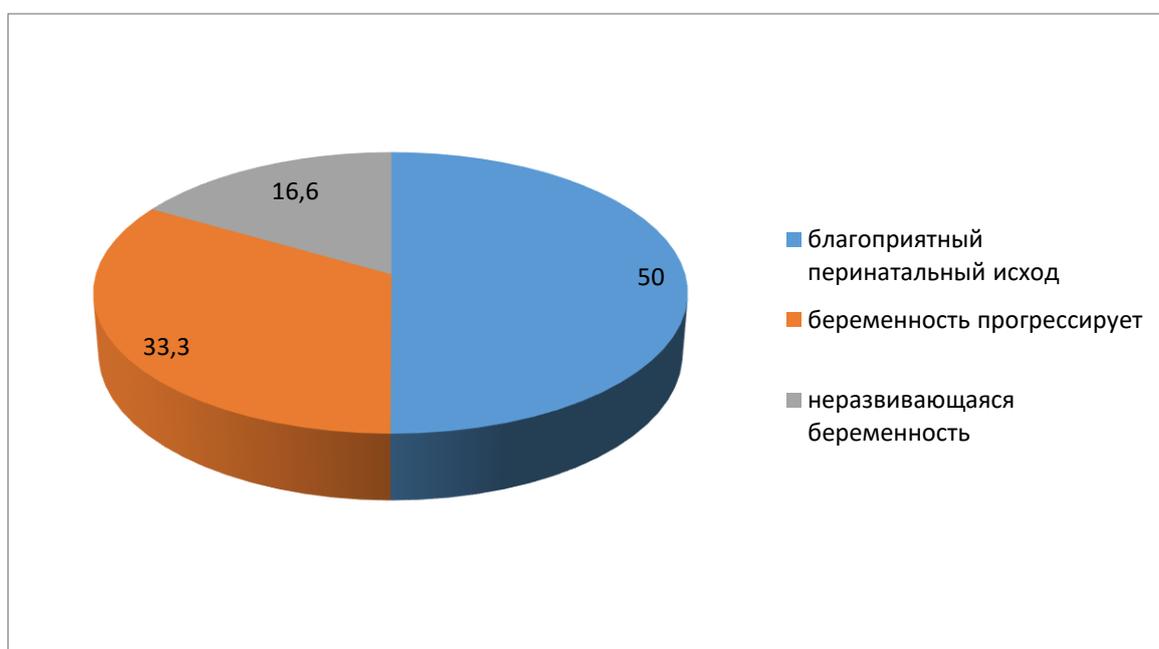


Рисунок 4.11 – Реализация репродуктивной функции у пациенток с проблемной репродукцией после санаторно-курортного лечения, %.

Результативность применения ПФФ в прегравидарной подготовке пациенток с личным анамнезом ПСВ демонстрируют следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациентка Б., 32 года, жительница города, замужем, служащая. В анамнезе два ПСВ на фоне ИЦН в сроках 14 и 17 недель гестации. Соматический анамнез: ожирение 1 степени, железодефицитная анемия легкой степени тяжести, медикаментозно компенсирована. Гинекологический анамнез: радиоволновая терапия эктропиона шейки матки.

ПЦР исследование эндометрия на наличие возбудителей CMV, EBV, HPV (cocktail 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58), HSV type I / II, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis: отрицательно

Результат ИГХ-исследования эндометрия до лечения № В22018196 от 15.09.2022, окраска HE, CD138, CD 20: CD 138 – плазматические клетки 4 в поле зрения при x400, CD 20 – окрашенные лимфоидные клетки 2 в поле зрения при x400; фиброз стромы – слабо выраженный; фиброз стенок сосудов – слабо выраженный; лимфоидные клетки – немногочисленные, расположены преимущественно в виде скоплений в строме вокруг сосудов.

Заключение: Хронический эндометрит. Эндометрий фазы пролиферации.

В сентябре 2022г. произведен лапароскопический хирургический серкляж в условиях гинекологического стационара.

Прошла санаторно-курортное течение в условиях ООО Санаторий «Алтайский замок» в декабре 2022 г. согласно методике, описанной в главе 2.

Результат ИГХ-исследования эндометрия после лечения № ВВ2201394 от 24.02.2023, окраска HE, CD138, CD 20, заключение: CD 138 – отсутствуют; CD 20 – отсутствуют; лимфоидные клетки – единичные, расположены в строме; фиброз стромы – слабо выраженный; фиброз стенок сосудов – не выявлен. Заключение: Эндометрий фазы пролиферации.

Через четыре месяца после окончания санаторно-курортного лечения наступила спонтанная беременность, завершившаяся преждевременными родами в

сроке 36,0 недель путем операции кесарева сечения по поводу острой гипоксии плода. Родилась живая девочка, масса 3100 гр., рост 49 см., по шкале Апгар 7/8 баллов.

Клинический пример 2

Пациентка Ж., 28 лет, горожанка, замужем, офисный работник. В анамнезе поздний самопроизвольный выкидыш на фоне ВУИ в сроке 20 недель гестации. Соматически здорова. Гинекологический анамнез: урогенитальный хламидиоз, пролечена. ПЦР исследование эндометрия на наличие возбудителей CMV, EBV, HPV (cocktail 6, 11, 16, 18, 31, 33, 42, 51, 52, 56, 58), HSV type I / II, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis: отрицательно

Результат ИГХ-исследования эндометрия до лечения № В22014076 от 19.07.2022, окраска HE, CD138, CD 20, заключение: CD 138 – плазматические клетки 2 в поле зрения при х 400; CD 20 – окрашенные лимфоидные клетки 2 в поле зрения при х 400; фиброз стромы – слабо выраженный; фиброз стенок сосудов – слабо выраженный; лимфоидные клетки – немногочисленные, расположены преимущественно в виде скоплений в строме вокруг желез и вокруг сосудов. Заключение: Хронический эндометрит. Эндометрий фазы пролиферации.

Прошла санаторно-курортное течение в условиях ООО Санаторий «Алтайский замок» в сентябре 2022г. согласно методике, описанной в главе 2.

Результат ИГХ-исследования эндометрия после лечения № ВВ2201394 от 24.02.2023, окраска HE, CD138, CD 20, заключение: CD 138 – отсутствуют; CD 20 – отсутствуют; лимфоидные клетки – единичные, расположены в строме; фиброз стромы – слабо выраженный; фиброз стенок сосудов – слабо выраженный. Заключение: Эндометрий фазы пролиферации

Через пять месяцев после окончания санаторно-курортного лечения наступила спонтанная беременность, завершившаяся срочными родами в сроке 38,0 недель через естественные родовые пути. Родилась живая доношенная девочка, масса 3600 гр., рост 52 см., по шкале Апгар 7/8 баллов.

Резюме. В результате третьего этапа исследования нами разработана и

запатентована экспериментальная модель хронического эндометрита, основанная на введении в полость маточного рога крысы через влагалище 1 мл взвеси *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл для проведения дальнейших научных изысканий о влиянии различных методик по восстановлению поврежденного воспалительным процессом эндометрия.

При выполнении экспериментального этапа доказано, что ПФФ в условиях экспериментальной модели ХЭ оказывают противовоспалительное действие: плотность воспалительного инфильтрата на фоне пелоидотерапии уменьшается на 72,8%, при сочетании слаборадоновыми ваннами и грязелечения – на 60,5%, при их комплексном применении (слаборадоновые ванны, пелоидо- и фитотерапия) – на 88,7% ($p < 0,001$). Продемонстрировано, что ПФФ в условиях экспериментального ХЭ оказывают модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс: при их сочетанном применении в венозной крови отмечается повышение уровня прогестерона в 3,8 раза, на фоне пелоидотерапии - в 3,9 раза ($p = 0,008$) без значимого изменения уровня эстрогенов ($p > 0,05$); а на фоне терапии слабоминерализованной щелочной сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой водой с низким содержанием радона – повышение уровня прогестерона в 4,7 раз при снижении эстрогенов в 1,4 раза ($p = 0,008$).

По результатам клинического этапа исследования выявлено, что при ИГХ-эндометрия пациенток с ПСВ в анамнезе после курса прегравидарной подготовки с включением комплекса ПФФ определяется снижение воспалительной инфильтрации с преобладанием очаговых лимфоидных инфильтратов и единичных лимфоидных клеток ($p = 0,04$), регресс диффузных лимфоидных инфильтратов ($p < 0,001$), исчезновение лимфоцитов фенотипов CD138+ и CD20+ ($p < 0,001$). После курса прегравидарной подготовки в санаторно-курортных условиях Белокурихи в течение полугода отмечено наступление беременности с благоприятным репродуктивным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

Материалы данной главы отображены в следующих публикациях:

1. Ремнёва, О.В. Морфологическая верификация эффективности радоновой бальнеотерапии и пелоидотерапии в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита / О.В. Ремнёва, А.Е. Чернова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». - Москва, 2022. - С. 64.
2. Spa and resort possibilities in reproductive health recovery in patients with early gestational losses / S.D. Yavorskaya, O.V. Remneva, A.E. Chernova [et al.] // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. - 2023. - Т. 16, № 4. - С. 71-77. - DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).71-77.
3. Оценка эффективности радоноотерапии и модуляции стероидогенеза в экспериментальной модели хронического эндометрита / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, И.П. Бобров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. –2023. – 17(3). – С. 321-331. - DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374.
4. Чернова, А.Е. Оценка противовоспалительной эффективности радоноотерапии и модуляции стероидогенеза в эксперименте / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, Д.А. Баранов // Scientist (Russia). - 2023. - № 1 (23). - С. 42-45.
5. Модулирующий эффект бальнеотерапии на стероидогенез самок крыс в экспериментальной модели хронического эндометрита / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, О.Н. Мазко [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – №9(4). – С. 20-28. - DOI: 10.23946/2500-0764-2024-9-4-20-28.
6. Патент № 2823135 С1 Российская Федерация, МПК А61М 25/01 А61К 31/00 А61Р 31/04 G09В 23/28. Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита у крыс: № 2023112044 : заявл. 10.05.2023: опубл. 18.07.2024 / О.В. Ремнева, А.Е. Чернова, О.Н. Мазко [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предотвращение невынашивания беременности и сохранение репродуктивного потенциала женщин детородного возраста остаются одними из приоритетных задач акушерско-гинекологического сообщества. Однако, несмотря на достигнутые успехи в научных и клинических аспектах профилактики, лечебной тактики и реабилитационных мероприятий поздних репродуктивных потерь, сохраняется масса контраверсионных и неоднозначных задач для действующего клинициста в ежедневной практике. Значительно отягощает решение проблемы невынашивания беременности и недостаточная эффективность проводимых профилактических мероприятий и лечебной тактики. Это объяснимо отсутствием преемственности в терапии, проводимой на стационарном, амбулаторном и санаторно-курортном этапах, приоритетностью выжидательной тактики и принципов «невмешательства» при однократном эпизоде потери беременности. В этой связи разработка комплексной системы реабилитационной терапии данной нозологии на всех этапах оказания помощи, акцентуация роли прегравидарной подготовки являются важным вектором решения проблемы сохранения репродуктивного потенциала у женщин после перенесенной репродуктивной неудачи. В нашем исследовании фокус внимания направлен именно на ПСВ, как наименее изученные в этиологическом и патогенетическом аспекте, и, тем не менее, составляющие около 20% случаев невынашивания беременности.

Хронический эндометрит обоснованно представляет собой «terra incognita» для современной медицинской науки. Ввиду трудностей в диагностике, статистическом учете заболеваемости, истинную распространенность и глобальность проблематики данного заболевания все еще невозможно оценить. Однако весомым числом как отечественных, так и зарубежных авторов доказано, что ХЭ сопровождает любой эпизод невынашивания беременности [4, 37, 130, 132, 165]. На первом этапе нашего исследования при анализе клинико-anamnestических данных пациенток с ПСВ в анамнезе были выявлены ведущие факторы риска данных репродуктивных потерь. На долю инфекционно-воспалительных факторов

пришлось 42,9 %: это хронические ВЗОМТ (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,11-7,49), инфекции ЛОР-органов (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,74-11,12) и МВС (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,20-5,61). К прочим анамнестическим факторам риска, составившим прогностическую модель реализации ПСВ, были отнесены операции на органах малого таза (ОШ 14,28% 95% ДИ 1,80-113,1), перенесенное количество искусственных абортов (ОШ 5,2; 95% ДИ 1,97-13,83), заболевания шейки матки (ОШ 3,77; 95% ДИ 1,60-8,84), активное курение (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,00-8,87). Полученные результаты согласуются с данными других авторов и действующими клиническими рекомендациями, а также подтверждают ведущую роль инфекционно-воспалительных факторов в генезе ПСВ [18, 80, 84, 108, 109].

При проведении клиничко-анамнестических параллелей среди пациенток с привычными и спорадическими ПСВ нами выявлены некоторые закономерности. В частности, при отсутствии весомых различий в гинекологическом анамнезе, пациентки с привычной потерей беременности чаще имели отягощенный соматический статус по заболеваниям ЖКТ, ЛОР-органов, МВС, эндокринной патологии, а также активно курили ($p < 0,05$). Это впоследствии реализовывалось у них в высокую заболеваемость ОРВИ и более частые обострения хронических воспалительных заболеваний во время беременности ($p = 0,01$). Совокупность инфекционно-воспалительных факторов реализовывалась в клиническую манифестацию хориоамнионита и УЗ - признаки ВУИ в виде слайдж-синдрома в амниотической жидкости, которые, однако, несмотря на выявленные клиничко-анамнестические различия, встречались при спорадическом и привычном ПСВ с одинаковой частотой. Дополнительным отягощающим фактором репродуктивного прогноза в нашем исследовании служила высокая частота инструментального вхождения в полость матки после самопроизвольного прерывания беременности - вакуум-аспирация/кюретаж. Причем, при спорадическом выкидыше каждой второй пациентке проводилась вакуум-аспирация содержимого полости матки, а при привычном - каждой четвертой женщине без достоверных различий в подгруппах. Стоит заметить, что высокая частота инструментальной ревизии

полости матки в связи с развившимся кровотечением вследствие неполного выкидыша либо отсутствием адекватной инволюции матки на фоне остатков хориальной/плацентарной ткани в постабортном периоде также выступали неблагоприятным прогностическим фактором в отношении реализации последующих репродуктивных планов, а не только сам эпизод невынашивания.

При гистологическом исследовании абортивных тканей у женщин обеих подгрупп основной группы во всех случаях верифицированы инфекционно-воспалительные процессы различной степени выраженности: от серозного децидуита до гнойно-некротических изменений [52]. Как итог, это приводило к декомпенсированной плацентарной недостаточности и прерыванию гестации.

В результате проведенного нами исследования клинико-anamnestических данных четко прослеживается весомая роль инфекционно-воспалительного фактора в этиологическом и патогенетическом аспекте случаев как спорадического, так и привычного ПСВ. И, в первую очередь, органом-мишенью для закрепления постабортивных и посттравматических воспалительных изменений выступает ткань эндометрия. Если мы не можем с достоверной точностью сказать, что именно ХЭ является непосредственной причиной прерывания беременности, то обязательно должны учитывать морфофункциональные изменения в эндометрии таких пациенток на преконцепционном этапе. Поскольку все вышеперечисленные факторы приводят к деструктивным изменениям, фиброзу, нарушению рецептивности и иммунологического гомеостаза в ткани эндометрия, подавлению фагоцитарной активности лейкоцитов, что определяет развитие торпидных форм воспаления, фагоцитоз преимущественно полиморфно-ядерными лейкоцитами по типу незавершенной реакции, и, как следствие, приводит к латентно протекающему бессимптомному воспалительному процессу. Инфекционный агент при этом бактериальной либо вирусной этиологии реализует свою триггерную роль в формировании хронического воспаления в эндометрии с последующей элиминацией, что обеспечивает колоссальные сложности для дальнейшей

диагностики ХЭ и этиотропной терапии на прегравидарном этапе. Клиническая значимость коррекции морфофункциональных нарушений эндометриальной ткани после прерывания беременности также подтверждается результатами исследований других авторов [15, 76, 119, 120].

В отношении лечебно-реабилитационных мероприятий при ХЭ научный интерес для нас представили ПФФ Алтая: радоно- и пелоидотерапия, исследованию эффективности которых посвящен второй этап нашей работы.

ПФФ уже показали свою эффективность в рамках комплексной программы прегравидарной подготовки пациенток с различными вариантами нарушения фертильности и невынашивания беременности в исследованиях отечественных ученых [2, 13, 29, 30, 52]. Однако актуальных литературных данных относительно применения бальнеотерапии с низким содержанием радона ($Rn\ 5,0 - 9,5\ \text{нКи/дм}^3$) в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности на фоне ХЭ на сегодняшний день нами не обнаружено.

На втором этапе исследования в условиях экспериментальной модели ХЭ нами продемонстрирована терапевтическая эффективность термальных ванн с низким содержанием радона ($Rn\ 5,0 - 9,5\ \text{нКи/дм}^3$) в отношении снижения выраженности гистологических маркеров воспаления: а именно, плотности воспалительной инфильтрации, представленной макрофагами, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами, выраженности признаков отека стромы, полнокровия сосудов стромы. Плотность воспалительного инфильтрата в результате лечебного воздействия радонотерапии уменьшилась на 48,5 %, в комплексе с грязелечением - на 60,5%, при их совместном применении с фитотерапией – на 88,7% ($p < 0,001$). При сочетании лечебных методик радонотерапии, грязелечения и фитотерапии в эксперименте отмечался потенцирующий противовоспалительный эффект [64].

Согласно действующим протоколам прегравидарной подготовки и лечения пациенток с гистологически верифицированным ХЭ, первым этапом проводится этиотропная АБТ, что и было проведено нами в рамках моделирования ХЭ в целях

купирования острого воспалительного процесса, вторым этапом – восстановление морфофункционального потенциала, устранение вторичных повреждений и обеспечение регенерации эндометриальной ткани [64, 78]. Наиболее показательный результат в проведенном эксперименте был продемонстрирован в группе лабораторных животных, которые получали именно комплексное лечение ПФФ. Гистологическая картина эндометрия максимально была приближена к группе интактных животных, что позволяет сделать вывод о том, что сочетание различных видов ПФФ приводит к полноценному восстановлению морфологической структуры эндометрия [64].

Противовоспалительная эффективность фитосборов, продемонстрированная нами в эксперименте, согласуется с данными других исследователей. Так, в работе Фадеевой Н.И. и соавторов (2018), при экспериментальном эндометрите у крыс пероральный прием экстракта ортилии однобокой по стандартной терапевтической схеме приводил к восстановлению морфологии эндометрия и секреторной перестройке эндометрия, эпителия желез и сосудов эндометрия [79].

При оценке противовоспалительной эффективности пелоидотерапии грязями озера Мормышанское Алтайского края в нашем эксперименте доказано, что плотность воспалительного инфильтрата по сравнению с группой контроля значительно уменьшается ($p < 0,001$), что соответствует уже имеющимся данным о противовоспалительной эффективности пелоидов при ВЗОМТ. Так, в работе Телегиной Е.О. и соавторов (2019), при применении комплексной прегравидарной подготовки с включением грязелечения отмечалось улучшение кровотока в органах малого таза, уменьшение признаков воспалительного процесса в эндометрии по данным УЗИ, а также купирование болевого синдрома [103]. В работе Цаллаговой Л.В. и соавторов (2022) продемонстрировано, что комплексный подход к терапии ХЭ, включающий внутриматочное введение препаратов, глинолечение и низкочастотное импульсное электростатическое поле, наряду с традиционной медикаментозной и симультанной физиотерапией, улучшили показатели качества жизни через 6 месяцев у пациенток с нарушениями

репродуктивной функции на 45,8% [76].

В имеющихся научных исследованиях данных о влиянии пелоидотерапии на плотность воспалительной инфильтрации в эндометрии мы не нашли, однако полученные нами данные дополняют и сохраняют тенденцию имеющихся в арсенале работ, демонстрирующих противовоспалительную эффективность грязелечения иными диагностическими методами (клинические данные, УЗИ, исследование цитокинового профиля).

На втором этапе работы нами также проведена оценка влияния ПФФ на стероидогенез самок крыс. В эксперименте продемонстрировало модулирующее действие термальных ванн с низким содержанием радона: выраженное повышение уровня прогестерона при одновременном достоверном снижении эстрогенов венозной крови лабораторных животных ($p=0,008$) [64]. Полученные нами данные позволяют рассматривать слабоминерализованную щелочную сульфатно-гидрокарбонатно-натриевую минерально-газовую воду с низким содержанием радона ($Rn\ 5,0 - 9,5\ \text{нКи/дм}^3$) в аспекте прегравидарной подготовки у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, ХЭ с сопутствующей эстрогензависимой патологией, такой как миома матки, наружный и внутренний генитальный эндометриоз. Напротив, природная соленасыщенная среднесульфидная иловая лечебная грязь озера Мормышанское, обладающая сопоставимой с бальнеотерапией противовоспалительной эффективностью, ввиду наличия выраженного термического действия, противопоказана при наличии миоматозных узлов и эндометриоза, что значительно ограничивает применение данной методики на проконцепционном этапе, ввиду широкой распространенности указанных нозологий в популяции. Следует отметить, что при применении лечебной грязи в нашем исследовании у экспериментальных животных отмечалось повышение уровня прогестерона ($p=0,008$) без достоверного влияния на уровень эстрогенов ($p= 0,95$). Аналогичная картина гормонограммы наблюдалась и при сочетанном применении ПФФ.

В ряде научных исследований была продемонстрирована связь уровня

стероидов и хронического воспалительного процесса в эндометрии [124, 133,142]. В условиях ХЭ, по данным Fukuoka M. et al. (1989), отмечается повышение уровня провоспалительных интерлейкинов и цитокинов, а также модулирующее влияние данных факторов на синтез стероидных гормонов. Авторами показано ингибирующее влияние IL – 1 на стимулируемую ЛГ секрецию прогестерона, а также снижения (на 28-46%) внутри- и внеклеточного накопления цАМФ, что приводит к угнетению опосредованного цАМФ пути биосинтеза прогестерона [150]. Аналогичные эффекты изучены и в отношении синтеза эстрогенов. В экспериментах, проведенных Yasuda K. et al. (1990), на клетках гранулезной оболочки свиней *in vitro* IL-1 бета ингибировал индукцию ФСГ активности ароматазы, что приводило к нарушению ароматизации первого кольца стероидного ядра андрогенов и угнетению синтеза эстрогенов [151]. Экспериментально подтвержденный противовоспалительный эффект радонотерапии в отношении гистологических маркеров ХЭ позволяет нам предположить цитокин — опосредованный механизм модуляции стероидогенеза на фоне бальнеотерапии.

Таким образом, слабоминерализованная щелочная сульфатно-гидрокарбонатно-натриевая минерально-газовая вода с низким содержанием радона Белокурихинского месторождения (Алтайский край) обладает противовоспалительной эффективностью в условиях экспериментальной модели ХЭ. При применении радоновой бальнеотерапии происходит значимое повышение уровня прогестерона при достоверном снижении уровня эстрогенов. Это позволяет рассматривать данную методику как перспективную для прегравидарной подготовки пациенток с сочетанной патологией органов репродуктивной системы - ХЭ, недостаточности лютеиновой фазы цикла, гормонзависимых заболеваний репродуктивных органов. При комплексном применении радоно- и пелоидотерапии отмечается потенцирующий эффект [64].

В этой связи на третьем этапе исследования мы провели иммуногистохимическую верификацию эффективности применения ПФФ в условиях ХЭ у пациенток с ПСВ в анамнезе, а также оценили перинатальные

исходы. На данном проспективном этапе диссертационной работы были задействованы 8 пациенток после перенесенного ПСВ, которым было проведено ИГХ-исследование эндометрия с оценкой субпопуляционного состава лимфоцитов и выявлением фенотипов CD138+, CD20+, а также ПЦР-исследование эндометрия на предмет верификации строгих патогенов. По результатам оценки субпопуляционного состава лимфоцитов методом ИГХ выявлены фенотипы CD138+ и CD20+ в 100% случаев, а также стандартные гистологические признаки умеренно выраженного хронического воспалительного процесса в эндометрии.

В результате проведенного комплексного восстановительного лечения на санаторно-курортном этапе с применением изучаемых ПФФ гистологическая картина эндометрия пациенток улучшилась и характеризовалась очаговым слабо выраженным фиброзом стромы и слабо выраженным периваскулярным фиброзом, единичными лимфоидными клетками, а фенотипы лимфоцитов CD138+ и CD20+ при ИГХ-исследовании не выявлялись. Нами отмечено уменьшение выраженности гистологических и ИГХ-маркеров ХЭ, а именно: фиброз стромы и стенок сосудов, выраженность лимфоидной инфильтрации, наличие субпопуляций лимфоцитов с фенотипами CD138+ и CD20+.

Об иммуногистохимически благоприятном влиянии на эндометрий и исходы беременности свидетельствуют работы Цаллаговой Л.В. и соавторов (2022), при условии включения в реабилитационные мероприятия женщинам с ХЭ сероводородной бальнеотерапии в сочетании электро-лазерно-магнитной терапией и цветоимпульсным воздействием комплекса «Андро-Гин» [76].

В нашем исследовании желанная беременность наступила в течение полугода после завершения санаторно-курортного лечения у шести пациенток. Одна женщина отказалась от планирования беременности ввиду семейных обстоятельств, еще у одной была диагностирована неразвивающаяся беременность раннего срока по типу анэмбрионии. У остальных женщин на сегодняшний день беременность прогрессирует в сроках гестации свыше 22 недель или она уже завершилась срочными/поздними преждевременными родами в 36 недель с

благоприятным перинатальным исходом.

Таким образом, включение пациенткам с ПСВ на фоне ХЭ в курс прегравидарной подготовки ПФФ способствует наступлению и вынашиванию беременности с благоприятным перинатальным исходом в 83,3% случаев. Полученные результаты соответствуют эффективности изученных, но имеющих ряд противопоказаний и ограничений к применению преформированных физических факторов, а также иммуномодуляторов и препаратов локальной цитокинотерапии [13, 32, 44, 75, 121].

Ввиду малого количества работ, посвященных эффективности ПФФ, в частности слабоминерализованной ($M - 0,32 \text{ г/дм}^3$) щелочной ($pH - 9,5-9,6$) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5 \text{ нКи/дм}^3$), сравнительный анализ полученных нами данных на сегодняшний день малоинформативен [64]. Однако в исследованиях с применением иных методов бальнеотерапии достигнуты высокие показатели фертилизации и благоприятных перинатальных исходов. Так, в работе Борисевич О.О. (2023) доказано, что «применение «базовой» методики прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом на этапе санаторно-курортного лечения, включающей в себя применение общих хлоридных натриевых ванн и электроимпульсной терапии, позволяет нормализовать показатели маточного кровотока за счет достоверно значимого увеличения индекса артериальной перфузии матки, способствует росту толщины эндометрия, снижает уровень ситуативной тревожности» [13]. Это приводит к достойному вниманию проценту фертилизации - наступлению беременности в 65,6 - 71,8% случаев [13]. Улучшение кровотока в эндометрии по доплерометрии при применении различных методик отмечают и другие авторы [61, 123].

Полученные нами результаты подтверждают целесообразность и эффективность комплексного применения ПФФ на санаторно-курортном этапе прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и создают плацдарм для дальнейших исследований их терапевтических возможностей: влияния на цитокиновый статус,

УЗ-показатели маточного кровотока, субпопуляции лимфоцитов и иммунологические параметры при аутоиммунном характере воспалительного процесса в эндометрии. Продемонстрированное в нашем исследовании влияние на стероидогенез самок крыс открывает возможности для дальнейшего клинического исследования термальных радоновых вод и пелоидотерапии при различных вариантах гормонозависимых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного клинико-экспериментального исследования установлено, что ведущими факторами риска позднего самопроизвольного выкидыша являются хронические очаги инфекции генитальной (воспалительные заболевания органов малого таза) и экстрагенитальной (мочевыделительной системы и ЛОР-органов) локализации, вклад которых в реализацию данных

репродуктивных потерь составляет 42,9 %. Не менее значимыми выступают курение матери, патология шейки матки, операции на органах малого таза и количество искусственных абортов в анамнезе.

Разработанное нами математическое уравнение вероятности реализации позднего самопроизвольного выкидыша на основе вышеперечисленных факторов риска, позволяет предсказать данный неблагоприятный репродуктивный исход в 75,7% случаев с чувствительностью 82,9% и специфичностью 68,6%.

В условиях эксперимента нами впервые разработана модель хронического эндометрита на лабораторных животных - самках крыс линии Wistar с повреждением эндометрия инфекционным агентом - штаммом кишечной палочки в концентрации 10^5 КОЕ/мл.

Доказано, что слабоминерализованная ($M - 0,32$ г/дм³) щелочная (pH - 9,5-9,6) сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовая вода с низким содержанием радона ($Rn 5,0 - 9,5$ нКи/дм³) и природная соленасыщенная среднесульфидная иловая лечебная грязь оказывают противовоспалительный эффект на морфофункциональное состояние поврежденного эндометрия и модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс [64]. Причем, при сочетанном применении природных физических факторов (бальнеотерапия с низким содержанием радона Белокурихинского месторождения, пелоиды озера Мормышанское Романовского района Алтайского края и фитосборы, содержащие ортилию однобокую) эффект потенцируется.

Включение в программу прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и личным анамнезом ПСВ природных физических факторов (климатотерапии, слабоминерализованной щелочной сульфатно-гидрокарбонатно-натриевой минерально-газовой воды с низким содержанием радона, природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязи, гинекологических фитосборов) в санаторно-курортных условиях способствует общему оздоровлению [64]. ПФФ позволяют восстановить психоэмоциональный статус, иммуногистохимический потенциал эндометрия, а также способствуют

наступлению и вынашиванию беременности с благоприятным перинатальным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

Проведенное клинико-экспериментальное исследование позволило сформулировать следующие **выводы**:

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими факторами риска позднего самопроизвольного выкидыша являются: операции на органах малого таза (ОШ 14,28% 95% ДИ 1,80-113,1), искусственные аборты (ОШ 5,2; 95% ДИ 1,97-13,83), болезни ЛОР-органов (ОШ 4,40; 95% ДИ 1,74-11,12), патология шейки матки (ОШ 3,77; 95% ДИ 1,60-8,84), активное курение (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,00-8,87), воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ 2,89; 95% ДИ 1,11-7,49) и мочевыделительной системы (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,20-5,61). Математическая модель позволяет предсказать его реализацию с диагностической точностью 75,7% при чувствительности 82,9% и специфичности 68,6%.

2. Пациентки с привычным выкидышем по сравнению с женщинами со спонтанным прерыванием беременности, старше по возрасту (32,1 года и 28,0 лет; $p=0,03$), чаще проживают в сельской местности (65,3% и 31,8%; $p=0,01$), курят (57,7% и 13,6%; $p<0,001$), имеют более высокий индекс массы тела (30,1 и 23,6; $p=0,04$), соматическую (заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем; $p<0,05$) и гинекологическую (два и более искусственных аборта - 42,3% и 2,3%; $p<0,001$) отягощенность.

3. Экспериментальная модель хронического эндометрита формируется путем введения в полость маточного рога крысы линии Wistar 1 мл взвеси *Escherichia coli* 10^5 КОЕ/мл, формирование хронического воспаления в эндометрии устанавливается гистологически с 50-х суток эксперимента после семидневного курса терапии антибиотиками широкого спектра действия внутримышечно в соответствии с весом животного.

4. Природные физические факторы в условиях экспериментальной модели хронического эндометрита оказывают противовоспалительное действие, значимо

снижая плотность воспалительного инфильтрата в эндометрии: при радонотерапии - на 48,5%, пелоидотерапии - на 72,8%, сочетании радонотерапии и грязелечения – на 60,5%, более выраженное при комплексном применении радоно-, пелоидо- и фитотерапии – на 88,7% ($p < 0,001$).

5. Природные физические факторы в эксперименте оказывают модулирующее влияние на стероидогенез самок крыс: при сочетанном применении слаборадоновых ванн и грязелечения в их венозной крови отмечается повышение уровня прогестерона в 3,8 раза, на фоне монотерапии пелоидами - в 3,9 раза ($p = 0,008$) без изменения уровня эстрогенов ($p > 0,05$); на фоне монорадонотерапии – повышение уровня прогестерона в 4,7 раз ($p = 0,008$) при одновременном снижении эстрадиола в 1,4 раза ($p = 0,008$).

6. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия пациенток с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе после курса прегравидарной подготовки с включением в него природных физических факторов определяется снижение воспалительной инфильтрации с преобладанием очаговых лимфоидных инфильтратов и единичных лимфоидных клеток (12,5% и 75%, $p = 0,04$), регресс диффузных лимфоидных инфильтратов (75% и 0 %; $p < 0,001$), исчезновение лимфоцитов фенотипов CD138+ и CD20+ (100% и 0%; $p < 0,001$), что способствует наступлению беременности в течение полугода с благоприятным репродуктивным исходом/прогнозом в 83,3% случаев.

На основании полученных результатов сформулированы следующие **практические рекомендации:**

1. Вероятность позднего самопроизвольного выкидыша пациенткам с наличием клиничко-анамнестических факторов риска его реализации на прегравидарном этапе целесообразно рассчитывать по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%.$$

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$)

$$z = -1,52 + 1,07 * X_{\text{АБОРТ}} + 1,25 * X_{\text{ЗШМ}} + 2,59 * X_{\text{ХОПЕРМТ}} + 1,0 * X_{\text{Взонт}} + 1,53 * X_{\text{Лор}} + 1,07 * X_{\text{МВС}} + 1,44 * X_{\text{КУР}},$$

где p – вероятность позднего выкидыша (%), ХАБОРТ – количество искусственных абортов (n), ХЗШМ – наличие заболеваний шейки матки (0 – отсутствует, 1 – наличие), ХОПЕРМТ – наличие операций на органах малого таза (0 – отсутствует, 1 – наличие), ХВЗОМТ – наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (0 – отсутствует, 1 – наличие), ХЛОР – наличие воспалительных заболеваний ЛОР-органов (0 – отсутствует, 1 – наличие), ХМВС – наличие воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы (0 – отсутствует, 1 – наличие), ХКУР – наличие курения (0 – некурящие, 1 – курящие). При $P > 50\%$ - риск реализации ПСВ расценивается как высокий.

2. В курс прегравидарной подготовки пациенток с личным анамнезом позднего самопроизвольного выкидыша целесообразно включать природные физические факторы города-курорта Белокуриха: ванны с термальной минеральной азотнокремнистой водой с низким содержанием радона ($5,0-9,5$ нКи/дм³) - №10, пелоидотерапию природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязью озера Мармышанское Романовского района Алтайского края в виде грязевых аппликаций на крестцово-сакральную, надлобковую область и область яичников - № 8 и фитосбор, содержащий экстракт ортилии однобокой (фиточай «Алфит-32» курсом до двух месяцев).

3. Планирование беременности рекомендовано после устранения корригируемых факторов риска позднего самопроизвольного выкидыша (отказ от курения, санация очагов хронических инфекций ЛОР-органов, мочеполовой системы), не позднее, чем через 3 месяца после завершения курса прегравидарной подготовки в санаторно-курортных условиях.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные научному обоснованию методов прегравидарной подготовки пациенток с репродуктивной дисфункцией, в основе которой лежит эндометриопатия. Отдельное перспективное направление представляет углубленное изучение роли природных физических факторов, направленное на восстановление рецепторного аппарата и

имплантационного потенциала эндометрия, повышающего шансы на благоприятный репродуктивный прогноз.

Список сокращений

АБТ	антибактериальная терапия
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ВУИ	внутриутробное инфицирование
ДПО	дополнительное профессиональное образование
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	иммуногистохимическое исследование

ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
МВС	мочевыделительная система
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ПСВ	поздний самопроизвольный выкидыш
ПФФ	природные физические факторы
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
УЗИ	ультразвуковое исследование
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ХЭ	хронический эндометрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу-Абдаллах, М. Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации / М. Абу-Абдаллах, Н.В. Артымук, М.Н. Сурина // *Фундаментальная и клиническая медицина*. - 2018. – Т.3, № 3. – С. 71-77. – DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77.
2. Алборов, Д.К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Д.К. Алборов. – Пятигорск, 2018. – 141 с.

3. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита / Н.И. Тапильская, Г.Х. Толибова, К.В. Обьедкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3 (прил.). – С. 16-26.
4. Александрова, Т.Н. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) / Т.Н. Александрова, С.Ю. Юрьев // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. - № 4. – С. 70-74.
5. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности / Д. Х. Амриева, А.Р. Ольмесова, С.А. Складорова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 8. – С. 100-103. - [Электронный ресурс]. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12833> (дата обращения: 20.12.2024).
6. Апресян, С.В. Особенности медикаментозного прерывания беременности во II триместре. Проблемы внедрения / С.В. Апресян, В.И. Димитрова, О.А. Слюсарева // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 20-25. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-20-25.
7. Ахкубекова, Н.К. Динамика показателей цитокинового статуса у больных наружным генитальным эндометриозом в раннем послеоперационном периоде под воздействием радонотерапии и агонистов гонадолиберина / Н.К. Ахкубекова, А.Б. Овсиенко, А.Б. Терешин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, № 1.1. – С. 32-35.
8. Ахкубекова, Н.К. Коррекция психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений у больных эндометриозом под воздействием комплексной радоно-, лазеро- и фармакотерапии / Н.К. Ахкубекова, А.Т. Терешин, А.Э. Бестаева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2019. – Т.18, № 3. – С. 161–165. - DOI: 10.17816/1681-3456-2019-18-3-161-165.
9. Биржанова, Г.Т. Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности / Г.Т. Биржанова, Х.М. Бикташева // Репродуктивная медицина. - 2018. - № 3 (36). - С. 46-50.

10. Богданова, А.М. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита / А.М. Богданова, Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 2. – С. 90–96. – DOI: 10.18565/aig.2017.2.90-6.
11. Болдырева, О.А. Грязелечение в практике врача акушера-гинеколога / О.А. Болдырева // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2018. – Т.24, № 3. – С. 117-120.
12. Болдырева, О.А. Проблемные вопросы назначения грязелечения женщинам с сопутствующими гинекологическими заболеваниями / О.А. Болдырева // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2021. – Т. 27, № 2. – С. 73. – EDN KWCKNH.
13. Борисевич, О.О. Применение природных и преформированных физических факторов на этапе прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите: дис. ... канд. мед. наук: 03.01.33 / О.О. Борисевич. – М., 2023. – 114 с.
14. Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии / Н.И. Тапильская, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль [и др.] // *Гинекология*. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 348-354. - DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201693.
15. Влияние прегравидарной подготовки на структурную перестройку эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием / Д.В. Смирнова, А.М. Герасимов, Л.В. Кулида [и др.] // *Гинекология*. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 311-318. - DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201764.
16. Влияние радонсодержащей воды на морфологические характеристики лимфы и лимфатического узла / Д.М. Первойкин, В.А. Асташов, И.А. Голубева [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2014. – № 3. – С. 71-74.
17. Возможности пелоидотерапии в коррекции репродуктивной дисфункции, ассоциированной с хроническим эндометритом / О.В. Ремнёва, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова [и др.] // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. – 2022. – № 3 (44). – С. 58-64.

18. Выкидыш (самопроизвольный аборт) / Минздрав РФ. – М., 2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/670> (дата обращения 08.07.2024).
19. Газизова, Г.Х. Диагностические и лечебные подходы при атрофической форме хронического эндометрита: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.4. / Г.Х. Газизова. – Уфа, 2022. – 120 с.
20. Гарифьянова, Р.А. Грязелечение и фармаколазерная терапия при цервицитах / Р.А. Гарифьянова, И.Н. Даминов // Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение. Спортивная медицина : Сборник статей с международным участием, посвященный 90-летию БГМУ. – Уфа: БГМУ, 2022. – С. 43-45. – EDN GSJDYV.
21. Гречканев, Г.О. Опыт применения полиоксидония в гинекологической практике / Г.О. Гречканев, Н.Н. Никишов, А.С. Коротков // Медицинский альманах. – 2022. – Т.2, № 1. – С. 21-33.
22. Дикке, Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности / Г.Б. Дикке // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 35-40.
23. Дикке, Г.Б. Дискуссионные вопросы лечения хронического эндометрита / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 82-89. – DOI: 10.21518/ms2023-086.
24. Доброхотова, Ю.Э. Хронический эндометрит: возможности терапии и профилактики / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, О.Р. Нугуманова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 115-122. - DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-115-122.
25. Доброхотова, Ю.Э. Комплексная прегравидарная подготовка - реальный путь улучшения перинатальных исходов / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 38-43. - DOI: 10.17116/repro20192506138.

26. Дружинина, А.Ю. Персистенция условно-патогенной микрофлоры в полости матки как причина хронического эндометрита и несостоявшегося выкидыша / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, А.В. Минаева // Врач-аспирант. – 2019. – Т. 94, № 3. – С. 66-72.
27. Дударева, Ю.А. Использование озонотерапии на этапе прегравидарной подготовки в программе реабилитации женщин с хроническим эндометритом / Ю.А. Дударева, В.А. Гурьева // Лечащий врач. – 2020. – № 12. – С. 6-8. - DOI: 10.26295/OS.2020.55.19.001.
28. Землина, Н.С. Эндотелиальная дисфункция как фактор неудач имплантации / Н.С. Землина, И.В. Кузнецова // Женская клиника. – 2023. – № 1. – С. 68-78.
29. Зиновьева, О.С. Прегравидарная подготовка женщин с репродуктивными нарушениями при хроническом гипопластическом эндометрите: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.4. / О.С. Зиновьева. – Нижний Новгород, 2023. – 216 с.
30. Золоева, И.А. Реабилитация репродуктивной функции пациенток с нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне хронического эндометрита: дис. ... канд. мед. наук: 14.10.01. / И.А. Золоева. – Владикавказ, 2019. – 123 с.
31. Изменение цитокинового профиля в динамике комплексного восстановительного лечения у женщин после прерывания несостоявшегося выкидыша / М.И. Омарпашаева, З.А. Абусуева, К.З. Курбанов [и др.] // Проблемы экологической медицины: Материалы VIII Республиканской научно-практической конференции (Махачкала, 12 октября 2018 г.) / Под ред. М.Г. Атаева. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2018. – С. 175-182. – EDN YVGLRJ.
32. Изменение концентраций биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в менструальных выделениях под влиянием бактериофаго-лазеротерапии хронического неспецифического воспаления эндометрия / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 188-194. – DOI: 10.18565/aig.2021.7.188-194.

33. Инфекционный фактор в генезе поздних самопроизвольных выкидышей и его коррекция природными физическими факторами / О.В. Ремнева, А.Е. Чернова, Д.А. Баранов [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2024. – № 4 (36). – С. 68-76. - DOI:10.31684/25418475-2024-4-68.
34. Ипатова, М.В. Санаторно-курортный этап в подготовке пациенток к программе вспомогательных репродуктивных технологий / М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова, И.М. Медведева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 95-96.
35. Исмаилова, Ф.К. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита / Ф.К. Исмаилова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 5. – С. 68-72.
36. Казачков, Е.Л. Хронический эндометрит и микросателлитная нестабильность эндометрия: есть ли связь? / Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т.22, № 2. – С. 16-23. – DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-16-23.
37. Карахалис, Л.Ю. Таксономический профиль микробиома эндометрия при хроническом эндометрите / Л.Ю. Карахалис, Т.С. Кононенко // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2022. – Т.10, № 4 (38). – С. 23-30.
38. К вопросу об использовании иглорефлексотерапии в профилактике и лечении привычного выкидыша / В.Ф. Беженарь, Е.Р. Баранцевич, В.А. Линде [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. - Т. 17, № 32. - С. 14-19.
39. Клинический опыт применения локальной воздушной криотерапии в лечении пациенток с хроническим эндометритом / Н.В. Гущина, Д.Б. Кульчицкая, Н.В. Котенко [и др.] // Физиотерапевт. – 2019. – № 2. – С. 18-22.
40. Клеточная терапия синдрома тонкого эндометрия / Н.И. Тапильская, К.В. Обьедкова, А.М. Гзгзян [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42, № 1. – С. 23-28. - DOI: 10.17816/rmmar109077.
41. Клинические особенности истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированные с цервикаловгинальными инфекциями / В.Ф. Долгушина, Е.С.

- Алиханова, И.В. Курносенко, Е.Д. Графова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 54-60. - DOI:10.17116/rosakush20242401154.
42. Колмык, В.А. Гистологическая и иммуногистохимическая верификация хронического эндометрита у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / В.А. Колмык, Г.Ф. Кутушева, Р.А. Насыров // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т.3, № 23. – С. 29-32.
43. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.И. Баранов И.И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. – Т.4, № 22. – С. 65–71. – DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14008.
44. Котенко, Н. В. Возможности применения естественных и преформированных физических факторов в прегравидарной подготовке женщин с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки: научный обзор / Н.В. Котенко, О.О. Борисевич // Арбатские чтения: сборник научных трудов. – Москва: Знание-М, 2021. – Т.4. - С. 27-36. – DOI: 10.38006/907345-95-9.2021.27.36.
45. Куликов, А.Г. Общая магнитотерапия в комплексном лечении острого эндометрита после самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре / А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская // Медицинский вестник МВД. – 2019. – Т.103, № 6. – С. 61-65.
46. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии / Н.Ю. Каткова, Г.О. Гречканев, Т.С. Качалина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т.8, № 4. – С. 99-103. – DOI: 10.17691/stm2016.8.4.13.
47. Лечебные грязи – Гуселетово [Электронный ресурс]. URL: <https://гуселетово22.рф/mud/> (дата обращения 11.11.2024).
48. Львова, А.В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / А.В. Львова. – Екатеринбург, 2018. – 165 с.

49. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению / Л.И. Мальцева, Р.И. Шарипова // Практическая медицина. – 2019. – №4. – С. 5–19. - DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-15-19.
50. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит – смена привычных представлений / Л.И. Мальцева, Р.И. Шарипова, М.Е. Железова // Практическая медицина. – 2018. – Т.16, № 6. – С. 99-105.
51. Медведев, М.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, Ю.В. Шатоха. - Москва : Реал Тайм, 2018. – 200 с.
52. Медико-социальные факторы риска позднего самопроизвольного выкидыша / О.В. Ремнёва, А.Е. Чернова, О.В. Колядо, Н.И. Фадеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 6, №21. – С.73–78.- DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-73-78.
53. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием / Н.И. Тапильская, О.В. Будиловская, А.А. Крысанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 72-81. – DOI: 10.18565/aig.2020.4.72-81.
54. Мотовилова, Т.М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Т.М. Мотовилова. – Иваново, 2022. – 309 с.
55. Новый взгляд на причины репродуктивных неудач у женщин с хроническим эндометритом / Т.П. Зефирова, Д.А. Садыкова, Р.А. Дзамуков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 9. – С. 156-162. – DOI: 10.18565/aig.2024.237.
56. Ноздрачев, А.Д. Анатомия крысы: Руководство для студентов вузов, обучающихся по биологическим и медицинским специальностям / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков. – СПб.: Лань, 2001. - 463 с.
57. Нормальная беременность / Минздрав РФ. – М., 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения 10.09.2024).

58. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: приказ Минздрава РФ № 1130н от 20.10.2020. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763 (дата обращения: 24.03.2022).
59. Общая физиотерапия: учебник / Г. Н. Пономаренко. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431672.html> (дата обращения 24.10.2024).
60. Оздоева, И.М.-Б. Подготовка к программам вспомогательных репродуктивных технологий при хроническом эндометрите / И.М.-Б. Оздоева, Ю.А. Петров, Л.А. Султыгова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. - № 8. – С. 37-41.
61. Особенности кровоснабжения матки у женщин с хроническим эндометритом в зависимости от длительности бесплодия / И.А. Озерская, В.А. Иванов, С.Я. Порховатый [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 105-112. – DOI: 10.18565/aig.2020.10.105-112.
62. Особенности микробиоценозов различных биотопов у женщин как потенциальный фактор риска невынашивания беременности / А.Е. Гончаров, С.В. Рищук, Б.И. Асланов, Е.А. Лебедева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т.20, № 5. – С. 107–114. – DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-107-114.
63. Особенности экспрессии МРНК STAT1 и STAT3 моноцитами женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И.Е. Таланова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т.29, №5. – С. 18-24. - DOI: 10.17116/repro20232905118.
64. Оценка эффективности радонотерапии и модуляции стероидогенеза в экспериментальной модели хронического эндометрита / А.Е. Чернова, О.В. Ремнева, И.П. Бобров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. –2023. – № 17(3). – С. 321-331. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.374.

65. Патент № 2458670 Российская Федерация. Способ восстановительного лечения женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза на курортном этапе / Б.Н. Анисимов, Н.В. Карбышева; заявители и патентообладатели Б.Н. Анисимов, Н.В. Карбышева, О.М. Кузьмина [и др.]. - № 2011133276/14; заявл. 09.08.2011; опубл. 20.08.2012.
66. Патент №2440087 Российская Федерация. Способ лечения женского бесплодия на основе растительных средств / И.А. Федоровский; заявитель и патентообладатель ООО Санаторий «Изумрудный». - № 2010133394/14; заявл. 09.08.2010; опубл. 20.01.2012.
67. Патент № 2823135 Российская Федерация. Способ моделирования экспериментального хронического эндометрита у крыс / О.В. Ремнева, А.Е. Чернова, О.Н. Мазко [и др.]; ФГБОУ ВО "Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ. - № 2023112044 : заявл. 10.05.2023: опубл. 18.07.2024.
68. Патент № 2785754 Российская Федерация. Способ прегравидарной подготовки женщин с нарушениями репродуктивной функции на санаторно-курортном этапе / Д.Б. Анисимов, О.В. Ремнева, А.В. Петров [и др.]; ООО Санаторий "Алтайский Замок". - № 2021115192; заявл. 15.10.2021; опубл. 12.12.2022.
69. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности / Е.В. Григушкина, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Вестник ИвГМА. – 2021. – № 2. – С. 30-36. – DOI: 10.52246/1606-8157_2021_26_2_30.
70. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 27-34. - DOI: 10.17750/КМЖ2017-27.
71. Петков, В. Современная фитотерапия / В. Петков, Т.В. Матвеева; под ред. В. Петкова – София: Медицина и физкультура, 1988. – 503 с.
72. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 172 с.

73. Петров, Ю.А. "Золотой стандарт" диагностики хронического воспаления эндометрия / Ю.А. Петров, К.Е. Шелемех, А.Д. Купина // Главный врач Юга России. – 2020. – № 1(71). – С. 27-30.
74. Плацентарная недостаточность у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т.28, № 3. – С. 18-24. - DOI: 10.17116/repro20222803118.
75. Плужникова, Т.А. Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / Т.А. Плужникова, Е.А. Алябьева, И.В. Самарская // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т.6, № 2. – С. 88-92. - DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94.
76. Последовательное и сильмутанное применение лечебных физических факторов в восстановительном лечении больных хроническим эндометритом / Л.В. Цаллагова, И.А. Золоева, Л.В. Майсурадзе [и др.] // Курортная медицина. – 2022. – № 3. – С. 132-137. - DOI: 10.51871/2304-0343_2202_3_132.
77. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминовых комплексов / В.Е. Радзинский, А.В. Соловьёва, О.А. Кузнецова [и др.] // Доктор. Ру. – 2020. – Т.19, № 6. – С. 30–35. - DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
78. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Версия 2.0 / В.Е. Радзинский, О.А. Пустотина, Е.В. Верижникова [и др.] - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2020. - 148 с.
79. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито-и физиотерапии / О.А. Скоропацкая, О.В. Ремнева, С.Д. Яворская [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т.95, № 4. – С. 41-47. – DOI: 10.17116/kurort20189504141.
80. Привычный выкидыш: клинические рекомендации / Минздрава РФ. – М., 2022. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/721_1 (дата обращения: 15.08.2024).

81. Прогнозирование исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием / А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Е.В. Григушкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т.66, № 10. – С. 618-622. - DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-618-622.
82. Прогностическое значение двух клиничко-морфологических форм хронического эндометрита — полипоидного и фолликулярного при экстракорпоральном оплодотворении / В.Н. Эллиниди, А.А. Феоктистов, В.А. Казанцев, Д.М. Обидняк // Проблемы репродукции. – 2020. - № 26 (1). - С. 55-58. - DOI: 10.17116/repro20202601155.
83. Радзинский, В.Е. Хронический эндометрит: современные аспекты / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. – С. 69-74. – DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74.
84. Раченкова, Т.В. Предикторы поздних самопроизвольных выкидышей в зависимости от фенотипа прерывания / Т.В. Раченкова, Ю.А. Дударева // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т.18, № 4. – С. 88-96. - DOI: 10.17021/1992-6499-2023-4-88-96.
85. Разработка комплексных программ санаторно-курортного лечения женщин с диагнозом хронический эндометрит / А.Д. Фесюн, Д.Б. Кульчицкая, Н.В. Котенко [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т.98, № 3-2. – С. 201-202.
86. Реестр лечебных местностей Сибири на основе оценки курортно-рекреационного потенциала их территорий / Н.К. Джабарова, Н.Г. Сидорина, И.Н. Смирнова [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2019. – Т.25, № 4. – С. 126-131.
87. Роль полиморфизмов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла в развитии привычного невынашивания беременности / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, И.И. Мордовина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2023. - Т. 72, № 4. - С. 5-14. - DOI:10.17816/JOWD112514.

88. Роль хронического эндометрита в патогенезе нарушения репродуктивной функции / Д.В. Смирнова, А.М. Герасимов, Л.В. Кулида [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 42-49. – DOI: 10.52246/1606-8157_2022_27_2_42.
89. Роль санаторно-курортных факторов в прегравидарной подготовке пациенток с нарушениями репродуктивной функции / О. В. Ремнева, С. Д. Яворская, А. В. Петров [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 2. – С. 37-44. – DOI: 10.17116/kurort20229902137.
90. Санаторно-курортное лечение : национальное руководство / под ред. А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 752 с. (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704-6022-1-SKL-2021-1-752.
91. Самородинова, Л.А. Методика создания экспериментального инфекционного сальпингита / Л.А. Самородинова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1966. - № 2. – С. 123-124.
92. Серебренникова, К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К.Г. Серебренникова, Н.А. Арутюнян, А.И. Алехин // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 53-59. – DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
93. Скоропацкая, О.А. Оптимизация терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии на реабилитационном этапе: дис. ... канд. мед. наук: 14.10.01 / О.А. Скоропацкая. – Барнаул, 2018. – 103 с.
94. Современные аспекты лечения хронического эндометрита / К.Е. Шелемех, Ю.А. Петров, И.Г. Арндт [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т.22, № 10. – С. 58-61. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-58-61.
95. Современные подходы к этиотропной терапии хронического эндометрита (обзор литературы) / Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, Х.М. Клементе Апумайта

[и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – Т. 67, № 3. – С. 92-98. – DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10114.

96. Современные аспекты применения методов санаторно-курортного лечения у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Д.Б. Кульчицкая, А.Д. Фесюн, Н.В. Гущина [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 99, № 3-2. – С. 117-118.

97. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? / Н.Д. Цыпурдеева, Е.В. Шипицына, А.В. Савичева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 2. – С. 5-15. - DOI: 10.17816/JOWD6725-15.

98. Сравнительная оценка клинической эффективности комплексной терапии хронического эндометрита с использованием пелоидов озера Карачи / Н.В. Трунченко, К.Ю. Макаров, Т.М. Соколова, И.О. Маринкин // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2016. - № 4. – С. 19-23.

99. Сравнительная оценка различных методов прерывания беременности в поздние сроки / А.А. Евсеев, О.В. Шабрина, Е.А. Гаврилова, М.К. Байкова // Российский вестник акушера - гинеколога. - 2020. - №20 (3). - С. 41-48. - DOI: 10.17116/rosakush20202003141.

100. Сушня, Е.А. Радонотерапия : учебно-методическое пособие / Е.А. Сушня, Н.В. Войченко, А.В. Вологовская. – Минск : БелМАПО, 2023. – 24 с.

101. Опыт лечения хронического эндометрита / Н.И. Тапильская, А.М. Савичева, К.В. Шалепо, А.А. Копылова // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 68-70. - DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200312.

102. Тапильская, Н.И. Привычная потеря беременности. Диагностика причины потери беременности и возможности терапии с позиций доказательной медицины / Н.И. Тапильская // Global Reproduction. – 2021. – S1. – С. 84-96.

103. Телегина, Е.О. Физические методы лечения в реализации вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) / Е.О. Телегина, Н.И. Логунова // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 148-150.
104. Толибова, Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01, 14.03.02 / Г.Х. Толибова. – Санкт- Петербург, 2018. – 282 с.
105. Толибова, Г.Х. Хронический эндометрит - затянувшаяся дискуссия / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т.22, № 2. – С. 142-152. - DOI:10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.
106. Украинец, Р.В. Макрофаг - центральное звено коммуникационной системы ткани эндометрия / Р.В. Украинец, Ю.С. Корнева, А.Е. Доросевич // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т.8, № 4. – С. 74-80. - DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-74-80.
107. Уникальные природные факторы санатория «Радон» / Л.Г. Карпишевич, Н.П. Минько, В.А. Пономарев [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – С. 124-135.
108. Факторы риска самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // Е.А. Мицкевич, Т.С. Дивакова, М.Ф. Разина, Ю.В. Мелешко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 56-68. - DOI: 10.22263/2312-4156.2022.5.56.
109. Факторы риска угрозы прерывания беременности во втором триместре и исходы гестации у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе / А.М. Колесникова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – Т.4, № 59. – С. 18-29. - DOI: 10.31550/2712-8598-ZhZiR-2023-4-2.

110. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации (данные Росстата 2024). [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269> (дата обращения 30.08.2024).
111. Фитотерапия экспериментального эндометрита: подбор дозы экстракта ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) / О.А. Скоропацкая, Т.С. Таранина, О.Н. Мазко [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – Т.1, № 9. – С. 86-89.
112. Хронический эндометрит и infertility: коррекция природными физическими факторами Алтая / О.В. Ремнёва, О.А. Бельницкая, А.Е. Чернова, С.Д. Яворская // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. - № 3. – С. 16-22. – DOI:10.24412/2686-7338-2022-3-16-22.
113. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная [и др.] // Гинекология. – 2019. – Т 21, № 5. – С. 49–52. - DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735.
114. Хронический эндометрит и контрарверсии антибактериальной терапии / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 10. – С. 41-46. - DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10072.
115. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – Санкт-Петербург: Элби СПб, 2002. – 352 с.
116. Шумкова, П.В. Инфекционная патология влагалища и шейки матки при различных клинических вариантах поздних гестационных потерь / П.В. Шумкова // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2019». - М.: ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 2019. – С. 456-457.
117. Эндометрий в репродукции: оценка функции и возможности коррекции: руководство для врачей / А.О. Агнаева, Д.О. Баженов, О.Н. Беспалова [и др.]. – Москва: "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 480 с.

118. Эфендиева, З.Н. «Тонкий» эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика / З.Н. Эфендиева, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 9. – С. 32–39.
119. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева [и др.] // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 92–96.
120. Эффективность грязелечения и магнитной стимуляции в санаторной терапии синдрома хронической тазовой боли / Б.Р. Гильмутдинов, И.Н. Даминов, А.Р. Гильмутдинов [и др.] // *Курортная медицина*. – 2020. – № 3. – С. 76-81. – EDN NEVCOA.
121. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов [и др.] // *Трудный пациент*. – 2020. – Т. 18, № 8–9. – С. 7–12. - DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10053.
122. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием / Н.И., Тапильская, Г.Х. Толибова, А.М. Савичева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 2. – С. 91–100. – DOI: 10.18565/aig.2022.2.91-100.
123. Ali Zarad, C. Role of uterine artery doppler in assessment of unexplained infertility / C. Ali Zarad, M.H. Mohamed, W.S.A. Shanab // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. – 2021. – P. 52-59. - DOI:10.1186/s43055-021-00430-3.
124. Are different markers of endometrial receptivity telling us different things about endometrial function? / S.M Hviid, G. Persson, T. Hallager [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol.84, N 6. – e13323. - DOI: 10.1111/aji.13323.
125. Balneogynaecology in the 21st century: increasingly recommended primary and complementary treatment of chronic gynaecological diseases / D. Habek, A. Cerovac, L. Kamezić [et al.] // *Med. Glas. (Zenica)*. – 2021. – Vol. 1, N 18. – P. 1-6. - DOI: 10.17392/1263-21.

126. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis / F.M. Lozano, A. Bernabeu, B. Lledo [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – N 263. – P. 25–32. - DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.045.
127. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2020. – Vol. 37, N 12. – P. 2897–2911. - DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.
128. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2018. – Vol.79, N 1. - DOI: 10.1111/aji.12782.
129. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A.S. Lagana [et al.] // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2020. – Vol.13, N 4. – P. 250-256. - DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.
130. Chronic endometritis: really so relevant in repeated IVF failure? / A. Vitagliano, C. Saccardi, P.S. Litta [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol.78, N 6. - DOI: 10.1111/aji.12758.
131. Chronic endometritis in infertile women: impact of untreated disease, plasma cell count and antibiotic therapy on IVF outcome-a systematic 114 review and meta-analysis / A. Vitagliano, A. S. Laganà, D. De Ziegler [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12, N 9. - P. 2250. - DOI: 10.3390/diagnostics12092250.
132. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity / S.L. Margulies, V. Flores, V. Parkash [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol.158, N 1. – P. 194-200. - DOI: 10.1002/ijgo.13962.
133. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. Zheng [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2017. – Vol.15, N 1. – P. 16. - DOI: 10.1186/s12958-017-0233-x.

134. Danusevich, I.N. Endometrial cytokines in women with reproductive disorders / I.N. Danusevich, L.M. Lazareva, U.M. Nemchenko // *International Journal of Biomedicine*. – 2021. – Vol.11, N 4. – P. 526-531. - DOI:10.21103/Article11(4)OA20.
135. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis / X. Cheng, Z. Huang, Z. Xiao [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2022. – Vol. 39, N 8. – P. 1797–1813. - DOI: 10.1007/s10815-022-02558-1.
136. Drizi, A. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions / A. Drizi, D. Djokovic, A. S. Laganà // *Prz. Menopauzalny*. –2020. – Vol. 19, N 2. – P. 90–100. - DOI: 10.5114/pm.2020.97863.
137. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series / K. Sfakianoudis, M.Simopoulou, Y. Nikas [et al.] // *BMC Womens Health*. - 2018. - Vol. 18, N 1. - P. 197. - DOI: 10.1186/s12905-018-0688-8.
138. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles: a randomized clinical trial / F. Sarvi, M. Arabahmadi, M. Alleyassin [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2017. – N 2017. – P. 359–379. - DOI: 10.1155/2017/3596079.
139. Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis / X. Li, T. Luan, C. Zhao [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, N 11. – P. 300060520969584. - DOI: 10.1177/0300060520969584.
140. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis / L. Wang, X. Huang, X. Li [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, N 37. – P. e7720. - DOI: 10.1097/MD.00000000000007720.

141. Encapsulated VEGF121–PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells / S. Abraham, G. Sanjay, N.A. Majiyd, A. Chinnaiah // *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 23. - DOI: 10.1186/s43141-021-00118-1.
142. Endometrial dating method detects individual maturation sequences during the secretory phase / J. Alfer, A. Fattahi, N. Bleisinger [et al.] // *In Vivo*. – 2020. – Vol. 34, N 4. – P. 1951-1963. - DOI: 10.21873/invivo.11992.
143. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients / I. Moreno, I. Garcia-Grau, D. Perez-Villaroya [et al.] // *Microbiome*. – 2022. – Vol. 10, N 1. – P. 1. - DOI: 10.1186/s40168-021-01184-w.
144. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range–based method / Y. Liu, E.Y. Ko, K.K. Wong [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 112, N 4. – P. 707–717. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.015.
145. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, N 3. – P. 344–350. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
146. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea, E. Cicinelli, R. De Nola [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2021. – N 115. – P. 546-560. - DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.010.
147. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry / M. Zargar, M. Gafourian, R. Nikbakht [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27, N 1. – P. 116-121. - DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016.
148. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome / K. Hirata, F. Kimura, A. Nakamura [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 94. - DOI: 10.1186/s12905-021-01239-y.
149. Identification of uterine microbiota in infertile women receiving in vitro fertilization with and without chronic endometritis / W. Chen, K. Wei, X. He [et al.] //

Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2021. – N 9. – P. 69326. - DOI: 10.3389/fcell.2021.693267.

150. Inhibitory effects of interleukin-1 on luteinizing hormone-stimulated adenosine 3',5'-monophosphate accumulation by cultured porcine granulosa cells / M. Fukuoka, S. Taii, K. Yasuda [et al.] // Endocrinology. – 1989. – Vol. 125, N 1. – P. 136-43. - DOI: 10.1210/endo-125-1-136.

151. Inhibitory effects of interleukin-1 on follicle-stimulating hormone induction of aromatase activity, progesterone secretion, and functional luteinizing hormone receptors in cultures of porcine granulosa cells / K. Yasuda, M. Fukuoka, S. Taii [et al.] // Biology of Reproduction. – 1990. – Vol. 43, N 6. – P. 905-912. - DOI: 10.1095/biolreprod43.6.905.

152. In women with chronic or subclinical endometritis, is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review / F. Gkrozou, O. Tsonis, E. Dimitriou [et al.] // Journal of Obstetric and Gynecologic Research. – 2020. – Vol. 46, N 9. – P. 1639-1650. - DOI: 10.1111/jog.14360.

153. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes/ K. Kuroda, T. Horikawa, A. Moriyama [et al.] // Immunity, Inflammation and Disease. – 2020. – Vol. 8, N 4. – P. 650–658. - DOI: 10.1002/iid3.354.

154. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis / J.J. Espinós, F. Fabregues, J. Fontes [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. – 2021. – Vol. 42, N 5. – P. 939–951. - DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.02.003.

155. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study / K. Pantos, M. Simopoulou, E. Maziotis [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 15581. - DOI: 10.1038/s41598-021-95072-w.

156. Jennings, L.K. Pelvic Inflammatory Disease / L.K. Jennings, D.M. Krywko // StatPearls [Internet]. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499959> (дата обращения 08.12.24.).

157. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure/ K. Kitaya, H. Matsubayashi, Y. Takaya [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 78, N 5. – P. E12719. - DOI: 10.1111/aji.12719.
158. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes / Kr. Theis, R. Romero, K. Motomura [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2020. – Vol. 48, N 2. – P. 115-131. - DOI: 10.1515/jpm-2019-0398.
159. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? / N.M. Molina, A. Sola-Leyva, M.J. Saez-Lara [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, N 4. – P. 593. - DOI: 10.3390/biom10040593.
160. Odabasi, E. The importance of body core temperature evaluation in balneotherapy / E. Odabasi, M. Turan // *International Journal of Biometeorology*. – 2022. – Vol. 66, N 1. - P. 25–33. - DOI: 10.1007/s00484-021-02201-1.
161. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy / A.E. Tersoglio, S. Tersoglio, D.R. Salatino [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction*. – 2020. – Vol. 24, N 2. – P. 118–127. - DOI: 10.5935/1518-0557.20190061.
162. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage / S. Kaku, T. Kubo, F. Kimura [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 114. - DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y.
163. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.] // *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2019. – Vol. 45, N 5. – P. 951–960. - DOI: 10.1111/jog.13937.
164. Shuji, K. Radon therapy is very promising as a primary or an adjuvant treatment for different types of cancers: 4 case reports / K. Shuji, M. Jerry Cuttler, I. Kiyomi // *Dose response*. – 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 1559325819853163. - DOI: 10.1177/1559325819853163.

165. Singh, N. Endometritis - diagnosis, treatment and its impact on fertility - a scoping review / N. Singh, A. Sethi // JBRA Assisted Reproduction. – 2022. – Vol. 26, N 3. – P. 538-546. - DOI: 10.5935/1518-0557.20220015.
166. SPA and resort possibilities in reproductive health recovery in patients with early gestational losses / S.D. Yavorskaya, O.V. Remneva, A.E. Chernova [et al.] // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. - 2023. - Vol. 16, N 4. - P. 71-77. - DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).71-77.
167. Sulodexide prevents peritoneal fibrosis by downregulating the expression of TGF- β 1 and its signaling pathway molecules / Z. Duan, J. Yao, N. Duan [et al.] // Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine. – 2023. – Vol. 2023. – P. 9842747. - DOI: 10.1155/2023/9842747.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1



ФЕДЕРАЛЬНОЕ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ
АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФИЛИАЛ ТОМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КУРОРТОЛОГИИ И ФИЗИОТЕРАПИИ
(Филиал ТНИИКиФ
ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России)
634026, г.Томск, ул.Р.Люксембург, д.1
Тел: (382-2) 512-005; Факс: (382-2) 512-115
E-Mail: prim@milsftomsk.ru
ОГРН 1147024000309,
ИНН/КПП 7024038542/702401001
16.10.2015 № 1620-К

УТВЕРЖДАЮ
Директор Филиала ТНИИКиФ
ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России

А.А. Зайцев

Заключение

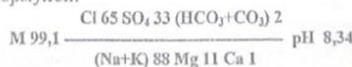
о качестве и бальнеологической ценности рапы и донных отложений озера
Мормышанское Романовского района Алтайского края

Испытательной лабораторией природных лечебных ресурсов Ф ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (аттестат аккредитации RA.RU.0001.21AU97) выполнены физико-химические исследования проб воды и донных отложений озера Мормышанское с целью оценки качества для лечебного использования. Пробы для исследования отобраны и доставлены в лабораторию заказчиком - ООО «ЛОК «Романовский плюс».

Озеро Мормышанское представляет собой самосадочный водоем площадью 5,86 км², расположенный в 7 км к северо-востоку от с. Мормыши Романовского района. Грязеразведочными работами («Алтайаквостройгео», октябрь 2009 г.) запасы лечебных грязей водоема установлены в количестве 15438 тыс м³ (по категории С2). Период проведения геолого-разведочных работ совпал с регрессивной фазой обводненности водоема, когда состав озерной рапы представлял собой сульфатно-хлоридный натриевый щелочной рассол с минерализацией от 204,6 до 214,3 г/дм³ и содержанием бальнеологически ценных компонентов в количестве (мг/дм³): брома до 49,7; ортоборной кислоты до 98,0; метакремниевой кислоты до 51,6. Качество донных отложений озера Мормышанское соответствовало разнородности соленасыщенных среднесульфидных иловых минеральных лечебных грязей.

Представленные для исследования вода и донные отложения оценивались в соответствии с требованиями нормативных документов Минздрава РФ: «Критерии оценки качества лечебных грязей при их разведке, использовании и охране» (№ 10-11/40-1987), «Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации» (№ 2000/34), «Методические указания по санитарно-микробиологическому анализу лечебных грязей» (№ 143-9/316-17). Результаты испытаний отражены в прилагаемых протоколах № № 991, 992, 993, 991 М, 992 М.

Согласно полученным результатам, озерная рапа по основному ионно-солевому характеризуется как сульфатно-хлоридный натриевый рассол слабощелочной реакции среды, выражаемый формулой:



ФЕДЕРАЛЬНОЕ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФИЛИАЛ ТОМСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КУРОРТОЛОГИИ И ФИЗИОТЕРАПИИ
(Филиал ТНИИКиФ
ФГБУ СибФНЦЦ ФМБА России)
634026, г.Томск, ул.Р.Люксембург, д.1
Тел: (382-2) 512-005; Факс: (382-2) 512-115
E-Mail: ntk@mail.med.tomsk.ru
ОГРН 1147024909309,
ИНН/КПП 7024038542/701743001



44.05.2020г. № 20-Л

БАЛЬНЕОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

на воду скважин № 3Э, №4Э

(Белокурихинское месторождение, Смоленский район, Алтайский край)

Настоящее заключение подготовлено по заявке АО «Курорт Белокуриха» на основании паспортов скважин, результатов исследований (2014 – 2019 гг.) выполненных в Испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНЦЦ ФМБА России (Аттестат аккредитации RA.RU.21AY97), Проблемной научно-исследовательской лаборатории гидрогеохимии ФГАОУВО «ИИ ТПУ» (Аттестат аккредитации № РОСС.RU.0001.511901), лаборатории радиационного контроля АО «Курорт Белокуриха» (Свидетельство № 70 от 26.12.2012 г.), бактериологической лаборатории АО «Курорт Белокуриха» (Лицензия № ЛО-22-01-002749).

Скважина № 3Э расположена на территории курорта, на левом берегу р. Белокуриха, на первой надпойменной террасе, в 20 м к северо-востоку в районе санаторных корпусов № 3 и № 4. Скважина глубиной 525,25 м пробурена Сибирской гидрогеологической каптажной партией в 1961 году. При бурении до глубины 170,0 м водоносность пород характеризуется слабым притоком воды. На глубине 140,0-252,25 м вскрыты самозливающиеся воды с резким увеличением напора и дебита. Водонасыщенный горизонт карбон-пермского возраста литологически представлен гранитом порфировидным, крупнокристаллическим, катаклазированным, кирпично-красного цвета, пересеченный разнородными прожилками гидротермальных продуктов. В интервалах глубин 280,0-300,0 м, 326,0-332,0 м и 348,0-360,0 м залегают мощные зоны зияющих трещин. Сверху породы перекрыты четвертичными песчано-галечными отложениями. При откачке статический уровень установился на глубине 21,0 м, дебит скважины 2160,0 м³/сут (25,0 л/сек) при понижении 21,0 м. Скважина является разведочно-эксплуатационной и не используется курортом в лечебных целях.

Согласно результатам ранее проведенных исследований вода скважины № 3Э является теплой (T +25 – +35 °С) слаборадоновой (Rn 5,3 – 9,5 нКи/дм³) кремнистой (H₂SiO₃ 54,0 – 156,0 мг/дм³) фторсодержащей (F⁻ 16,0 – 26,8 мг/дм³) слабоминерализованной (M 0,3 – 0,5 г/дм³) сульфатно-гидрокарбонатной натриевой