

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**На правах рукописи**

**Мехдиева Юлия Джамаладдиновна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН,  
СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ МАТОЧНОГО ГЕНЕЗА**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Кулавский Василий Агеевич**

Уфа – 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ. . . . .                                                                                                   | 4  |
| ГЛАВА 1. РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ГЕНЕЗЕ<br>БЕСПЛОДИЯ (обзор литературы). . . . .                            | 10 |
| 1.1. Этиология, патогенез хронического эндометрита. . . . .                                                         | 10 |
| 1.2. Диагностика хронического эндометрита. . . . .                                                                  | 17 |
| 1.3. Современные методы лечения хронического эндометрита. . . . .                                                   | 24 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .                                                                   | 29 |
| 2.1. Клинико-лабораторные методы исследования. . . . .                                                              | 30 |
| 2.2. Ультразвуковое и доплерометрическое исследования. . . . .                                                      | 31 |
| 2.3. Гистероскопическое исследование. . . . .                                                                       | 32 |
| 2.4. Морфологическое исследование. . . . .                                                                          | 33 |
| 2.5. Генетические исследования. . . . .                                                                             | 34 |
| 2.6. Иммуногистохимическое исследование. . . . .                                                                    | 35 |
| 2.7. Методы статистической обработки результатов исследования. . .                                                  | 36 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ<br>(РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). . . . .                             | 39 |
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ<br>(ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). . . . .                               | 48 |
| 4.1. Общая характеристика исследуемой группы. . . . .                                                               | 48 |
| 4.2. Состояние эндометрия у женщин, страдающих бесплодием ма-<br>точного генеза. . . . .                            | 62 |
| 4.3. Полиморфные гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов<br>у больных с бесплодием маточного генеза. . . . . | 72 |
| ГЛАВА 5. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН К ЭКСТ-<br>РАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ. . . . .                        | 76 |

|                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1. Принципы ведения женщин, страдающих хроническим эндометритом. . . . .                                                 | 76  |
| 5.2. Оценка эффективности применения системы комплексных лечебных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом. . . . . | 83  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .                                                                                                        | 95  |
| ВЫВОДЫ. . . . .                                                                                                            | 110 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. . . . .                                                                                         | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. . . . .                                                                                                 | 113 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .                                                                                                 | 115 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Бесплодие – одна из важных медицинских, социальных, экономических и общегосударственных проблем. Частота бесплодных пар на территории России составляет от 8 до 17,8%, а в некоторых регионах достигает критического уровня 15% [13, 26, 43, 49, 52, 90, 144], что представляет собой не только проблему здравоохранения и государства, но и общества в целом. Показатели частоты и структуры данной патологии отражают и уровень оказания медицинской помощи населению. Решение данного вопроса в любой стране мира представляет собой проблему, как воспроизводства населения, так и сохранения его генофонда [72, 74, 85, 107, 144].

**Степень разработанности темы исследования.** Среди причин бесплодия супружеских пар до 45% случаев принадлежит женскому фактору, 40% составляет мужской фактор и в 15% случаев – сочетанный [25, 85, 103, 119, 121, 178]. Частота женского бесплодия маточного генеза по данным отечественных авторов встречается в 46–67% случаев [11, 52], зарубежных – 25–42% [164], 40–60% и половина из них приходится на женщин репродуктивного возраста [52, 147]. Согласно литературным данным прерывание беременности в различные сроки при наличии маточной патологии составляет 20–25%, частота ранних потерь беременности – 70–80% [72, 75].

Наиболее частой причиной бесплодия и неудач экстракорпорального оплодотворения является инфекционный фактор, приводящий к развитию хронического эндометрита (ХЭ), распространенность которого колеблется от 10–98% случаев [58, 66, 114, 132, 134, 137, 231]. Такая частота данной патологии связана с определенными трудностями в диагностике, клинической и морфологической верификацией заболевания, которое развивается среди женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к увеличению. Максимальная частота ХЭ (97,6%) приходится на возрастной интервал 2–35 лет, являющийся самым важным

в реализации репродуктивной функции [66, 240], в 12–68% встречается среди пациенток, страдающих бесплодием [108, 130], в 53–60% – у женщин с неудачными попытками ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ).

Значительные успехи внедрения в клиническую практику современных репродуктивных технологий все же оставляют проблему лечения бесплодия далеко от окончательного решения. Эффективность программ ЭКО за последние годы остается на уровне 30–40% [4, 5, 49, 71, 147, 154, 177, 193]. Это связано с тем, что при повреждающем действии факторов формируются патологические изменения в эндо- и миометрии, сопровождающиеся в ряде случаев нарушением рецепторного аппарата матки, что в дальнейшем приводит к дефектам имплантации и развитию бесплодия в конечном результате и невозможности донашивания беременности к сроку [23, 59, 67, 129, 188].

Данное исследование посвящено усовершенствованию лечебно-диагностических мероприятий по коррекции морфофункционального состояния эндометрия при ХЭ, что представляет собой актуальную задачу, решение которой позволит повысить эффективность ЭКО.

**Цель исследования.** Разработать тактику ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, с целью повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения.

**Задачи исследования:**

1. По специально разработанной карте ретроспективно оценить медико-социальный статус страдающих бесплодием женщин, перенесших неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения и готовившихся к вспомогательным репродуктивным технологиям.

2. Оценить морфо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования, доплерометрии, морфологической верификации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

3. Изучить состояние рецепторного аппарата (эстрогеновых, прогестероновых рецепторов) эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии.

4. Разработать алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин с бесплодием с учетом состояния морфо-функционального и рецепторного аппарата эндометрия перед подготовкой к экстракорпоральному оплодотворению.

**Научная новизна работы.** В результате ретроспективного анализа по специально разработанной карте определен медико-социальный статус женщин с бесплодием, имевших неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения и готовившихся к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Оценено морфо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования, доплерометрии, морфологической верификации у пациенток с бесплодием маточного генеза.

Изучено состояние рецепторного аппарата (эстрогеновых, прогестероновых рецепторов) эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

У изучаемого контингента женщин выявлена роль полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также установлена ассоциация генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 C/T).

Разработан дифференцированный подход к выбору лечебных мероприятий с учетом морфо-функционального состояния эндометрия, позволяющий повысить результаты экстракорпорального оплодотворения.

**Теоретическая и практическая значимость.** У женщин, страдающих ХЭ и готовившихся к ЭКО, необходимо проводить комплексную диагностику морфо-функционального состояния эндометрия с помощью ультразвукового, доплерометрического, гистологического, иммуногистохимического и морфологического методов исследования с целью улучшения эффективности ЭКО перед предстоящей имплантацией.

Женщины с верифицированным хроническим эндометритом нуждаются в назначении поливалентного бактериофага, несмотря на отрицательные ответы микробиологических посевов.

Выявлено, что генотип ТТ эстрогенового рецептора ESR1 (-397C/T) ассоциирован у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза.

**Методология и методы исследования.** Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных, даю-

щих оценку качественных характеристик (ультразвукового, доплерометрического, гистологического, морфологического, иммуногистохимического) эндометрия при бесплодии маточного генеза и особенностей их изменений при подготовке к ЭКО. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы, выбраны объекты и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектом исследования ретроспективного анализа стали пациентки, обратившиеся по поводу бесплодия, и пациентки, страдающие бесплодием маточного генеза, проходившие подготовку к ЭКО для проспективного анализа. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологическое, общеклиническое, ультразвуковое исследования; доплерометрическое исследование углонезависимых индексов резистентности сосудов матки, гистероскопическое, иммуногистохимическое определение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии; молекулярно-генетическое исследование полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Математическая обработка данных проводилась с применением современных компьютерных технологий.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Женщины, страдающие бесплодием и прошедшие неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения имеют отягощенный медико-социальный портрет: многократные инвазивные вмешательства на матке (40% выскабливания полости матки, 19,2% гистероскопия и другие), многократные курсы антибиотикотерапии (77,5%), наличие акушерско-гинекологической (63,3% хронический эндометрит, 29,1% гидросальпинкс) и соматической патологии (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%).

2. У женщин с бесплодием при хроническом эндометрите имеют место выраженные морфо-функциональные изменения эндометрия (тонкий эндометрий, нарушение гемодинамики и морфологии в виде выявления лимфо-лейкоцитарных инфильтраций).

3. Нарушения рецепторного аппарата при хроническом эндометрите проявляются в виде снижения эстрогеновых рецепторов и отсутствия выраженных

изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. При возникновении этих изменений одновременно подчеркивается роль полиморфных генов этих рецепторов, в частности, – генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 С/Т).

4. Разработан алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите, готовившихся к повторным вспомогательным репродуктивным технологиям, что привело к наступлению беременности у 42% пациенток.

**Внедрение результатов исследования.** Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам подготовки к ЭКО женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, внедрены в практическую работу отделения ВРТ клинического госпиталя «Мать и Дитя» города Уфа; отделения охраны репродуктивного здоровья в ГБУЗ РБ КРД № 4 города Уфа. Материалы с результатами исследований включены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Личный вклад автора** заключается в проведении обследования 381 женщины репродуктивного возраста: основную группу для ретроспективного анализа составили 120 женщин, обратившихся по поводу бесплодия; 1-ю основную группу – 50 женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, 1-ю контрольную группу – 51 здоровая пациентка; 160 пациенток, с верифицированным ХЭ были отобраны для проведения молекулярно-генетического анализа. Методика клинического обследования женщин предполагала сбор анамнеза и объективное обследование, включавшее общеклинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые и доплерометрические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. У всех женщин были собраны медико-социологические данные по специально разработанной карте.

**Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного количества современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы проведенных исследований достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие во всех этапах проведения исследований. Текст диссертации также написан лично автором.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены в Материалах V Регионального Научного Форума «Мать и Дитя» (Геленджик, 2011); на 80-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2015); на 81-й Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016). Диссертация обсуждена на межкафедральном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, № 3 и института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 – в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 245 источников, из них 154 источника отечественной и 91 источника зарубежной литературы.

## **ГЛАВА 1. РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА В ГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ (обзор литературы)**

### **1.1. Этиология, патогенез хронического эндометрита**

Роль эндометрия для репродукции неоспорима, его правильное функционирование необходимо не только для наступления беременности, но и для вынашивания беременности. Имплантация эмбриона – это многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов с каскадом разнообразных межклеточных взаимодействий. Успех имплантации зависит от состояния эндометрия и качества эмбриона. В структуре патологических изменений эндометрия лидирующее место принадлежит ХЭ. Его распространенность у женщин с бесплодием варьирует от 2,8 до 68% [9, 213, 236].

Хронический эндометрит – клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфо-функциональные изменения, нарушающие циклическую экотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [139, 163].

В 95% случаях ХЭ является первичным, развиваясь непосредственно в эндометрии за счет внедрения патогенных штаммов микроорганизмов, передающихся половым путем, или путем размножения условно-патогенной микрофлоры в эндометрии после внутриматочных и диагностических манипуляций [133]. Лишь в 5% случаев эндометрит является вторичным, развиваясь при попадании инфекции в эндометрий из экстрагенитальных очагов гематогенным, лимфогенным или нисходящими путями [133].

Принято выделять неспецифический и специфический ХЭ [8, 133], но в современных условиях характеризуется изменением этиологической структуры за-

болевания с увеличением значимости вирусной или условно-патогенной флоры, преобладанием в эндометрии ассоциации нескольких видов микроорганизмов, а также ростом резистентности микрофлоры к фармакотерапии [16, 22]. Важная роль в развитии ХЭ на сегодняшний день принадлежит облигатно-анаэробным микроорганизмам – бактероидам и пептострептококкам – в сочетании с микроаэрофагами, микоплазмами и гарднереллами, а также факультативно-аэробным микроорганизмам, такими как эшерихии, энтерококки, стрептококки группы В [101]. Выявление в эндометрии микроорганизмов в качестве моноинфекции встречается крайне редко. Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, могут принять участие в развитии воспаления [101, 158]. Среди персистирующих вирусов в генезе ХЭ наибольшее значение имеют герпес-вирусные (вирус папилломы человека (ВПЧ), герпес-зостер, цитомегаловирус (ЦМВ)), энтеровирусные (вирусы Коксаки А и В) и аденовирусные инфекции [37].

Хроническая микробная инвазия вызывает в эндометрии резкий клеточный дисбаланс: увеличение содержания киллерных клеток ( $CD56^+$ ,  $CD16^+$ ), снижение уровня Т-супрессоров ( $CD8^+$ ), изменение соотношения между воспалительными (ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон  $\gamma$ ) и регуляторными (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинами, повышение HLA-DR $^+$ . Повышение уровня ИЛ-1 и ИЛ-6 через синтез стероидной сульфатазы влияет на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальную трансформацию (циклической) ткани. В результате медиаторных реакций происходит воспаление в эндометрии, что вызывает выраженную реакцию тканей, деструкцию, сопровождающуюся повреждением эпителия с изменением структуры и функции эндометрия, нарушением пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [133].

Большинство инфекционных агентов (вирусы, бактерии) обладают определенным тропизмом к сосудистой стенке и способствуют активации клеток эндотелия и тромбоцитов с последующим повреждением их мембран, усиливая тем самым развитие тромботических осложнений [2, 15, 28, 170].

В очагах воспаления наблюдается выраженная пролиферация моноцитов, которые трансформируются в макрофаги, достигнув экстраваскулярных тканей. Последние оказывают влияние на жизнеспособность эндотелиальных клеток через секрецию VEGF, который в свою очередь повышает пролиферативную активность клеток эндотелия и проницаемость сосудов. Активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником синтеза цитокинов таких, как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, и TNF- $\alpha$ . Последние активируют лимфоциты и факторы роста, такие как TNF- $\alpha$ , VEGF, EGF, IGFs, IGF-1,2, FGFs, KGF (фактор роста кератиноцитов), которые стимулируют клеточную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов. Они контролируют рост капилляров и регуляцию образования грануляционной ткани при хронических воспалениях, индуцируют процессы ангиогенеза, секретируя проангиогенные факторы, влияющие на пролиферацию и дифференциацию эндотелиальных клеток. Макрофаги также секретируют ферменты, такие как гидролазы, липазы, эстеразы, эластазы, коллагеназы и т. д., которые разрушают и изменяют структуру экстрацеллюлярного матрикса, стимулируя тем самым рост и развитие сосудистой сети и вызывая апоптоз эндотелиальных клеток при помощи секреции антиангиогенных факторов тромбоспондина и фактора некроза опухоли [5, 8, 21, 66, 82, 157, 171, 222].

Длительность персистирования повреждающего микробного агента в эндометрии ведет к изменению антигенной структуры инфицированных клеток как за счет образования новых клеточных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и за счет образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом [133]. В результате чего развивается иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, приводя к появлению аутоантител и развитию хронической формы диссеминированного внутрисосудистого сопротивления [15], вызывая возникновение локальных микротромбозов и инфарктов в области плацентации с последующей отслойкой плодного яйца (плаценты) [60].

Возможность длительной персистенции вирусного агента в эндометрии обусловлена, с одной стороны, детерминацией иммунного ответа на инфекцию [111], а с другой – иммунодепрессивным действием самого вируса [22]. В результате этого возникает порочный круг – длительная персистенция инфекционных агентов в функциональном и базальном слое эндометрия вызывает состояние вторичного иммунодефицитного состояния, которое в свою очередь, способствует активации инфекций [3]. Последнее может привести к вторичной активации бактериальной флоры и развитию аутоиммунных нарушений, причем при прерывании беременности именно эти вторичные факторы и принимаются во внимание и расцениваются как причины невынашивания [3, 58, 123, 156, 204].

В патогенезе развития ХЭ имеется несколько факторов нарушения рецептивности эндометрия и неблагоприятного прогноза при реализации репродуктивной функции [1]: наличие в эндометрии патогенных микроорганизмов; морфологические признаки воспалительного процесса в эндометрии, в том числе появление плазматических клеток (СД 138); повышение числа макрофагов (СД 68, СД 14) и больших гранулярных лимфоцитов (СД 56); нарушение соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинов в сторону преобладания Th1 (фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ТФР- $\beta$  и др.); усиление процессов пролиферации клеток эндометрия (повышение EGF и Ki-67) и усиление апоптоза клеток, особенно в поверхностных слоях эндометрия; нарушение ангиоархитектоники ткани с увеличением VEGF и коллагена IV типа; интенсивные процессы склерозирования эндометрия с увеличением экспрессии интерстициального коллагена III типа и коллагена базальных мембран IV типа [35, 61, 75, 140, 228].

Выявление двух первых факторов является ключевым для оценки нарушения рецептивности эндометрия и прогнозирования возможности усиленного прогрессирования беременности. Остальные факторы более детально характеризуют интенсивность воспалительного процесса, степень вовлечения в патологический процесс различных структур и потенциальную обратимость патологических процессов и могут быть использованы как дополнительные маркеры [133].

Особую роль в патогенезе ХЭ имеет эндогенная интоксикация бактериальными эндотоксинами микроорганизмов, которые стимулируют функции макрофагов, что ведет к активации генерации активных форм кислорода, развитию окислительного стресса, гиперпродукции свободных радикалов и как следствие – деструкции мембран, с нарушением функции антиоксидантной защиты, что свидетельствует об углубленном нарушении биофизических процессов [133]. Появление тромбозов, как следствие персистенции инфекции, является результатом повреждения сосудистой эпителиальной стенки [133, 121, 243].

Эффективность программы ЭКО определяется многими факторами, в том числе и качеством полученных эмбрионов и восприимчивостью эндометрия на этапе имплантации, т. е. «рецептивностью эндометрия». Последнее представляет собой комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, определяющими способность эндометрия к имплантации [133, 202]. Комплекс взаимодействий, который происходит между эмбрионом и клетками эндометрия, контролируется паракринно цитокинами, факторами роста (интерлейкин – ИЛ-1, VEGF, LIF, CSF, IGF), интегринами и компонентами экстрацеллюлярного матрикса.

В периимплантационном периоде ростовые факторы роста присутствуют в эндометриальной ткани в значительных количествах [49, 185].

Динамическая выработка инсулиноподобных (IGF-1, IGF-2), эпидермальных (EGF), сосудистых эндотелиальных (VEGF) факторов роста, а также факторов фибробластов (bFGF) и семейства трансформирующего фактора роста (TGF) формируют восприимчивость эндометрия к имплантирующей бластоцисте во время «окна» имплантации [97].

Специфические изменения количественного и качественного состава субпопуляции лейкоцитов, осуществляются за счет действия факторов роста. Адекватная материнская иммуносупрессия и эндометриальный ответ на внедрение трофобласта осуществляются за счет состава субпопуляции лейкоцитов [142, 203]. Эпителиальные клетки, макрофаги и лимфоциты являются источником

многих ростовых факторов и цитокинов, которые включены в паракринную, интракринную и аутокринную регуляцию клеточных реакций.

Специфически экспрессированные во время пролиферативной фазы цикла EGF, IGF-1, IGF-2, FGF, VEGF оказывают ведущую роль в пролиферации клеточных компонентов железистого эпителия эндометрия, стромы, гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов [41, 66, 82, 194, 215].

При связывании с различными трансмембранными рецепторами (IGF-R) на поверхности клеток-мишеней, IGF-1, IGF-2 оказывают биологические эффекты, что говорит об их участии в стадии адгезии бластоцисты [140]. Имеются данные, что IGF-1 может действовать в качестве белка, защищающего материнский организм от избыточной инвазии трофобласта [142].

Реакции присоединения бластоцисты к эндометрию предшествует экспрессия эндотелиального фактора роста (EGF), который оказывает важную роль в росте, миграции и адгезии клеток эндометрия, формировании экстрацеллюлярного матрикса в течение цикла и на ранних стадиях развития эмбриона [18]. TGF является лигандом EGF – рецепторов и также стимулирует пролиферацию клеток эндометрия [94]. Для сохранения стабильности ткани в инвазивных процессах при имплантации и развитии плаценты необходимо подавление активности металлопротеиназ [31, 207], EGF и FGF, наоборот же, увеличивают эту активность.

Успех наступления имплантации и дальнейшее развитие беременности невозможны без сложных процессов ангиогенеза, которые регулируются под действием ряда ингибиторов и активаторов неоваскуляризации [145, 214].

Ключевую роль в регуляции ангиогенеза в матке играет bFGF фактор, который отвечает за выработку таких ферментов, как коллагеназа и активатора плазминогена, способствующих вазодилатации и возникновению кровотечения [7]. Регулятором ангиогенеза является и VEGF, который экспрессируется клетками железистого эпителия и стромы эндометрия в ответ на воздействие эстрадиола. Стимуляторами экспрессии VEGF являются гипоксия, ИЛ-1, EGF и TGF- $\beta$ . Экспрессия VEGF отражает циклическую природу овариального ангиогенеза [145].

Важную роль в имплантации играет и семейство TGF- $\beta$ , которые влияют на рецептивность эндометрия в отношении к бластоцисте. Одной из причин низкого имплантационного потенциала эмбрионов, получаемых в ЭКО, считают нарушение экспрессии эмбриональных рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF), в результате чего выживаемость эмбрионов понижается из-за дефицита аутокринной стимуляции. Предполагают, что уровень секреции PDGF может быть прогностическим маркером успешности имплантации и качества полученных эмбрионов в программе ЭКО [41].

Лейкемияингибирующий фактор (LIF) является промежуточным звеном во взаимодействии между материнскими децидуальными лейкоцитами и внедряющимся трофобластом. Когда эмбрион внедряется в эпителий и достигает стромы эндометрия, то начинается синтез цитокинов ИЛ-1, TNF (фактор некроза опухоли) и TGF- $\beta$ , индуцируя дальнейшую секрецию LIF стромальными клетками [81].

Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, при этом их фенотипический состав имеет большое значение для иммунологического «диалога» между плодным яйцом и эндометрием, успешной имплантацией и плацентацией. Самой многочисленной популяцией среди лейкоцитов, представленных в эндометрии, являются большие гранулярные лимфоциты – СД 56 $\pm$  клетки, популяции СД 56 $\pm$  клеток в совокупности с Т-лимфоцитами и макрофагами эндометрия – основные источники цитокинов, благодаря которым при беременности поддерживается доминирование Т-хелперов (Th) 2-го типа иммунного ответа над Th-1. Изменение соотношения субпопуляций клеток и их активность может вызывать формирование каскада патологических реакций, приводящих к бесплодию или невынашиванию беременности [18, 30, 61, 136, 199, 216].

Процесс имплантации можно представить как воспалительную реакцию, которая способствует прикреплению и инвазии эмбриона в эндометрий, обеспечивая необходимое взаимодействие с материнской сосудистой системой, сбой в которой может обернуться к бесплодию [21, 32, 61, 116, 129, 142, 200].

Таким образом, в патогенезе развития ХЭ играет роль микробные ассоциации, а также длительность их повреждающего воздействия на эндометрий полост-

ти матки, состояние иммунной системы организма для обеспечения адекватного ответа, что будет отражаться в различных степенях тяжести изменений морфофункционального состояния рецепторного аппарата эндометрия с последующими клиническими проявлениями.

## **1.2. Диагностика хронического эндометрита**

Диагностика ХЭ основана на комплексной оценке данных анамнеза, репродуктивной и менструальной функций, жалоб, клинических проявлений, а результатов дополнительных методов исследования: бактериологического, ультразвукового, гистероскопического, морфологического [33, 122, 173, 176, 181, 183, 227].

В диагностике ХЭ вначале необходимо провести детальный анализ жалоб и анамнестических данных, что определяет успех диагностического алгоритма и правильный выбор тактических шагов. В группу риска входят женщины с перенесенными в анамнезе инфекциями передающимися половым путем, ВЗОМТ, внутриматочными вмешательствами, осложненными беременностями и родами, длительно использующие внутриматочные спирали, часто меняющие половых партнеров. При анализе жалоб необходимо оказывать внимание на наличие перименструальных кровяных выделений из половых путей, меноррагии, дисменорею, диспареунию, наличие бесплодия, неудачных попыток ЭКО, невынашивания беременности [5, 11, 88, 117, 216].

Врачи-клиницисты чаще сталкиваются с бессимптомной клиникой. Это связано с тем, что яркость клинической картины заболевания ХЭ зависит от глубины, степени поражения и длительности течения патологических процессов в эндометрии, что ведет к несвоевременной постановке правильного диагноза, по-

спешному и неадекватному применению лечебных мероприятий, что в последующем не только скрывает, но и усугубляет течение заболевания [3, 93, 112, 114].

Для верификации инфекционного агента необходимо проведение тщательного микробиологического исследования эндометрия с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. Особенно важно выявление вирусных агентов, вызывающие стертые и субклинические варианты заболевания. Ввиду волнообразного течения вирусных инфекций их крайне сложно диагностировать в лабораторных условиях [8, 13, 102, 233].

Комплексное микробиологическое исследование должно включать в себя оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопии мазка, культурального исследования, а также микрофлоры цервикального канала и биоптата эндометрия в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях культивирования.

Выявление стерильных посевов эндометрия не исключает наличия в ткани эндометрия микробных агентов, поддерживающих воспалительный процесс, что свидетельствует о важной роли условно-патогенной микрофлоры и сложностях идентификации некоторых возбудителей. 70% случаев ВЗОМТ при рутинных методах диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, особенно среди пациенток с бесплодием, неудачными попытками ЭКО [22, 172, 209, 226].

В результате повреждающего действия агента формируются патологические изменения в эндо- и миометрии, сопровождающиеся в ряде случаев нарушением рецепторного аппарата эндометрия, дефектами имплантации и бесплодием. Точность оценки состояния эндометрия, его морфо-функциональной полноценности определяют с помощью как не инвазивных, так и инвазивных методов исследования [5, 31, 179, 227, 233].

Эхография органов малого таза является важным методом диагностики ХЭ. Оценка толщины эндометрия, эхоморфологии, эхогенности необходимы для выявления признаков воспалительного процесса в эндометрии. Эхографическими признаками при ХЭ являются изменение структуры эндометрия, что выражается в возникновении в зоне срединного М-эхо участков повышенной эхогенности различной величины и формы. Внутри этих участков бывают отдельные зо-

ны неправильной формы и сниженной эхогенности. В базальном слое эндометрия часто визуализируются четкие гиперэхогенные образования 0,1–0,2 см. В одной трети случаев определяется расширение полости матки до 0,3–0,7 см. Иногда диагностическим признаком ХЭ бывает асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия, асимметрия толщины и истончение М-эха [23, 30, 35, 88, 121].

Благодаря неинвазивности, широкой доступности и высокой диагностической ценности данного метода исследования, эхография является ключевым шагом в диагностике ХЭ. Но чувствительность вышеперечисленных эхографических критериев при диагностике данного заболевания составляет от 40–88%, специфичность – 82,2% [33, 88, 120, 179, 185].

Дополнительным методом диагностики ХЭ может быть доплерометрия сосудов матки, которая позволяет визуализировать нарушение кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений больше всего на уровне базальных, спиральных артерий. Сложность визуализации концевых артерий свидетельствуют о значительном нарушении перфузии ткани на фоне воспалительного процесса. Но данный метод исследования больше имеет диагностическую ценность при оценке восстановления ткани, эффективности трофотропных лечебных воздействий при ХЭ, а также взаимосвязи характера кровоснабжения эндометрия и успешности имплантации [8, 12, 123, 140].

Гистероскопия, как инвазивный метод исследования, широко используется для диагностики внутриматочной патологии. Она позволяет выявить признаки воспалительного процесса в эндометрии, такие как неравномерная толщина эндометрия, отек, полиповидные выросты, неравномерная окраска и гиперемия, точечные кровоизлияния, очаговая гипертрофия [104, 196, 215, 216, 222, 235].

Трудности интерпретации гистероскопических данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков ХЭ, с очаговым характером воспалительного процесса и стертыми формами заболевания. Гистероскопия по макроскопическим признакам позволяет точно идентифицировать ХЭ только в 15–35% случаев [38, 114]. Для верификации заболевания необходимо проведение

морфологического исследования эндометрия, что является – «золотым стандартом», то есть наиболее точным методом диагностики ХЭ и должно быть обязательным звеном алгоритма обследования [40, 105, 173, 180, 211, 231].

Для морфологического исследования эндометрия на 5–8-е дни менструального цикла прибегают к диагностическому выскабливанию слизистой оболочки матки как во время гистероскопии, так и отдельно при патологии эндометрия, и биопсии [125, 175, 181, 182]. Наиболее характерными признаками ХЭ являются воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в их состав входят также лейкоциты, гистиоциты, плазматические клетки [33, 169, 189]. При длительном течении воспалительного процесса имеет место очаговый фиброз стромы, иногда охватывающий обширные участки. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия наблюдается при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [33, 174, 191, 233].

Вторичные морфо-функциональные изменения в эндометрии, заключающиеся в активации склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушении медиаторных межклеточных взаимодействий, изменении ангиоархитектоники ткани и развитии ее ишемии в большинстве случаев при гистологическом исследовании выявляется в виде «неполноценной морфологической картины ХЭ» [133, 160].

Различие в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлено наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженностью [31, 178, 193, 208, 227].

Иммуногистохимическое определение рецепторов к прогестерону и эстрогенам в биоптатах необходимо для повышения эффективности лечения ХЭ у па-

циенток с привычным невынашиванием, бесплодием, при неудачных попытках ЭКО [34, 92, 191].

Физиологические процессы в эндометрии протекают у женщин под непосредственным участием эстрогенов (ER) и рецепторов эстрогена (ERS). Рецепторы к эстрогенам и прогестерону относятся к внутриклеточным рецепторам стероидных гормонов. Изучение функции этих рецепторов в нормальных и патологических тканях необходимо для разработки новых методов диагностики и терапевтических стратегий [70, 162, 166, 165, 188, 205, 213].

Существуют две основных формы рецепторов эстрогена – ER  $\alpha$  и ER  $\beta$ , которые кодируются отдельными генами, *ESR1* и *ESR2*, соответственно. Транскрипция этих генов может происходить с разных локусов и имеет множество вариантов сплайсинга. Каждый рецептор обладает тканеспецифичностью и имеет различную клеточную локализацию.

Исследование эстрогеновых и прогестероновых рецепторов используют в диагностике и прогнозе развития таких патологических состояний, как нарушения женской репродуктивной функции, разные формы бесплодия, гиперплазия эндометрия.

Стероидная рецепция эндометрия при бесплодии существенно меняется. Получены достоверные данные о снижении количества прогестерон-позитивных стромальных клеток, повышенной экспрессии эстрогенов альфа в железистых и стромальных клетках как при первичном, так и при вторичном бесплодии [70, 162, 165, 166, 188, 205, 213].

Исследование различных популяций по распределению частот генотипов и аллелей по данным полиморфным локусам показали их связь с улучшением качества фолликулярной функции, которая оценивалась по отношению количества фолликулов к ооцитам [119]. Кроме того, было показано, что генотип СС полиморфного локуса rs2234693 был связан с более высоким уровнем эстрадиола при экстракорпоральном оплодотворении. Ассоциация между генотипами полиморфных локусов rs2234693 и rs9340799 уровнем эстрадиола в сыворотке также наблюдалась у женщин в постменопаузальном периоде [210].

Эстроген является одним из важных гормонов, обеспечивающих фертильность. Его основные действия на ткани-мишени опосредованы посредством связывания с эстрогенными рецепторами. В работе Шейда Джодейри с соавт. (2016) был проведен анализ полиморфизма ESR1 rs104893956 при женском бесплодии в популяции Ирана [225]. Авторами обнаружено существенное повышение частоты генотипа ТТ данного полиморфизма у женщин с бесплодием (18,33%) по сравнению с контролем (1,8%). Частота аллеля Т также была значительно выше у пациентов (58%), чем в контрольной группе (44%). Основываясь на полученные результаты, авторы приходят к заключению о взаимосвязи между полиморфными вариантами гена ESR1 rs104893956 с женским бесплодием. Одновременно авторы работы указывают на необходимость дальнейшего изучения полиморфизма гена эстрогенового рецептора при бесплодии разной этиологии и в разных популяциях [108].

Swaminathan M. с соавт. (2016) изучили роль полиморфизма эстрогенового рецептора 1 в формировании идиопатического бесплодия [31]. Было проанализировано два полиморфизма и показано статистически значимое увеличение частоты гетерозигот по полиморфизму ESR1 XbaI у женщин контрольной группы (115 здоровых женщин, имеющих здоровых детей и без бесплодия в анамнезе) по сравнению с опытной группой (114 женщин с идиопатическим бесплодием). При этом при анализе второго полиморфизма PvuII гена ESR1 и исследовании комбинаций генотипов по двум изученным полиморфизмам существенной разницы не обнаружено. Полученные результаты позволили авторам выдвинуть предположение о протективной роли гетерозиготного генотипа полиморфного локуса ESR1 XbaI [156].

He M. с соавторами в своем мета-анализе показали, что полиморфные локусы rs2234693 и rs9340799 ассоциированы с повышенным риском нарушения функции яичников [164].

Прогестерон является центральным звеном в репродукции человека. Рецептор прогестерона (PGR), член стероидного подсемейства рецепторов, опосредует физиологические эффекты прогестерона. Рецептор прогестерона чело-

века имеет две изоформы, которые модулируют биологическое действие прогестерона: изоформа А, которая способна ингибировать активацию рецепторов эстрогена, и изоформа В, которая обладает способностью активировать рецепторы эстрогена. Эти изоформы имеют несколько похожих структурных доменов, но их влияние опосредуется разными факторами транскрипции, которые вызывают разные физиологические эффекты [167].

Gimenes C. С соавт. (2010) изучили полиморфизм гена рецептора прогестерона PROGINs у женщин с идиопатическим бесплодием [237]. Сравнение результатов генотипирования у женщин с бесплодием и в контрольной группе выявило сходство в распределении частот генотипов и аллелей. В этом исследовании не установлено взаимосвязи между полиморфными вариантами гена PROGINs и идеопатическим бесплодием [205].

В исследовании Leес соавт. (2012) проведено изучение ассоциации между уровнем воспалительных медиаторов и экспрессией прогестеронового рецептора миоцитов матки у беременных женщин [197]. Отсутствие снижения уровня циркулирующего прогестерона во время родов привело к мнению, что при родах наблюдается изменение экспрессии прогестеронового рецептора. Активация прогестеронового рецептора в рамках данной концепции играет роль в процессе ингибирования воспаления миометрия во время беременности и родов. Авторы показали отсутствие взаимосвязи между прогестероновыми рецепторами и воспалением миометрия [208].

Приведенные литературные данные указывают на актуальность дальнейшего изучения роли полиморфизмов генов эстрогенового рецептора и рецептора прогестерона в разных популяциях и у женщин с разными формами бесплодия. Следует отметить на практическое отсутствие в доступной литературе сведений о полиморфизме этих генов у женщин с бесплодием при эндометрите, что свидетельствует об актуальности настоящего исследования.

Таким образом, существуют различные генетически опосредованные внутриклеточные сигнальные пути, стимулируемые эстрогенами и прогестероном. Механизмы, при помощи которых активируются негенетические эстроген и про-

гестерон-зависимые сигнальные процессы в плазматической мембране, остаются до конца не изученными. Представляется актуальным молекулярно-генетическое изучение распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов рецепторов эстрогенов и прогестерона, так как такие исследования могут помочь понять механизмы бесплодия у каждого конкретного индивида и способствовать оптимальному подбору терапии для пациента.

### **1.3. Современные методы лечения хронического эндометрита**

Терапевтическая тактика должна быть направлена, прежде всего, на купирование клинических симптомов, эрадикацию возбудителя и минимизацию рисков отдаленных последствий, которые развиваются почти у  $\frac{1}{4}$  пациенток [89, 87]. Когда воспалительный процесс в эндометрии существует годами, терапия становится многоэтапной и комплексной. В подавляющем большинстве случаев в патогенезе ХЭ микробный фактор не играет существенной роли, поэтому при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса считают нецелесообразно применять антибактериальные препараты [119, 122].

В научной литературе существуют разногласия по поводу принципов терапии хронического эндометрита. В подавляющем большинстве случаев в патогенезе заболевания микробный фактор не играет существенной роли, поэтому при отсутствии признаков обострения воспалительного процесса считают не целесообразно применять антибактериальные препараты [35, 87].

В виду сложности идентификации микробного агента при ХЭ эмпирическая антибактериальная терапия оправдана и должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов [118, 116]. L. Eckert (2002) доказал, что эмпирическая антимикробная терапия у пациенток с клиническими симптомами воспалительного процесса в малом тазу (ВЗОМТ) приводит к достоверному уменьшению частоты ХЭ (с 38 до 4%) [35, 140, 87].

Ряд авторов занимают некую срединную позицию и считают, что антибактериальная терапия при ХЭ должна быть этиотропной и основываться строго на результатах микробиологического исследования. При обнаружении стерильных посевов из эндометрия и цервикального канала у женщин с верифицированным ХЭ предложено направить лечение на нормализацию локального и общего иммунитета, предполагая наличие вирусной инвазии [54, 221].

В основу базовой антибактериальной терапии авторы предлагают комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание защищенных пенициллинов с макролидами. При наличии вирусной инфекции в зависимости от клинической картины – современные аналоги нуклеозидов (Ацикловир) в течение не менее 3–4 месяцев [35, 96]. В работе С.А. Гавриша [16] показана роль и целесообразность использования цефалоспоринов.

Из-за широкого спектра использования антибиотикотерапии как по назначению врача, так и по самолечению пациентов, а также бесконтрольного использования, выраженности побочных действий, формирования антибиотикорезистентности, в последние годы особое внимание стали уделять применению бактериофагов в гинекологической практике [119, 153]. Препараты бактериофагов оказывают положительный эффект в 78,3–93,6% случаев [69]. Терапия бактериофагами наиболее эффективна в случаях лекарственно-устойчивых организмов, обладает высокой специфичностью к таргетным организмам и не влияет на другие микроорганизмы.

Дискуссионным остаются вопросы о целесообразности использования в комплексном лечении ХЭ циклической гормональной терапии для нормализации функционального потенциала рецепторного аппарата эндометрия. Гормонотерапия приводит к стимуляции пониженной рецепторной функции яичников и матки, способствуя росту и циклическим процессам в эндометрии, осуществляет гемостатический и заместительные эффекты [49, 106].

В работе Е.А. Калининой и соавторов [33] имеются данные о нормализации структурно-функционального состояния эндометрия, формировании более

полноценных морфологических реакций поверхностного эпителия, железистого и стромального компонентов эндометрия при применении заместительной гормональной терапии пациенткам, входящим в программу ВРТ.

Некоторые авторы считают, что подход к гормональной терапии должен определяться формой ХЭ и гормональным статусом пациентки [1, 241]. Так при гипертрофической форме ХЭ для коррекции недостаточности лютеиновой фазы, авторы рекомендуют назначение гестагенов во вторую фазу цикла.

Второй этап лечения ХЭ направлен на восстановление морфо-функционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия [35, 54].

Метаболическая терапия при ХЭ направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе и угнетение анаэробного гликолиза. С этой целью используются комплексные метаболические препараты, длительность приема которых должна составлять не менее 3–4 недели.

Актовегин является ярким представителем метаболической терапии при ХЭ. Он активизирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к ускорению метаболизма аденозинтрифосфата и повышению энергетических ресурсов клетки. Оказывает положительное влияние на кровообращение, связанное с улучшением доставки и утилизации кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма как в периферических тканях, так и в нейрональных ресурсах клетки. Выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие оказывает путем активации фермента супероксиддисмутазы.

В работах Сидоровой И.С. и соавторов [128] с целью улучшения микроциркуляции, профилактики гипоксии, тромботических осложнений и улучшения реологических свойств крови для восстановления нормальной структуры и функции эндометрия в лечении ХЭ применяли препарат курантил.

Восстановлению рецептивности и трофики эндометрия способствуют и физиотерапевтические процедуры (электрофорез с цинком, магнием, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, магнитотерапия и др.). При их применении улучшаются кровообращение малого таза и репаративные процессы в эндометрии [19, 148].

В комплексной терапии хронического эндометрита применяются физические факторы. В.М. Стругацкий и соавт. (1998) разработали дифференцированный подход к выбору оптимального физиотерапевтического средства с учетом возраста пациентки, длительности заболевания, сопутствующей патологии, эндокринной функции яичников, а также специфического действия самого фактора.

Чаще всего в качестве физиотерапевтического метода лечения применяют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, ток надтональной частоты.

Задачи физиотерапии при хроническом эндометрите заключаются в улучшении гемодинамики органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорении процессов регенерации эндометрия, повышения иммунологических средств.

О.А. Мелкозёрова и соавторы [57, 149] в работах применяли низкоинтенсивное импульсное лазерное излучение красного спектра, и наблюдали противовоспалительный, иммуномодулирующий, вазоактивный эффекты.

В работах Е.Ю. Волковой имеются сведения по изучению комбинированного использования внутриматочного низкочастотного ультразвукового излучения и медикаментозных препаратов, иммуномодуляторов, озонированных жидких сред, физиологических сред для лечения ХЭ [12].

Одним из новых и высокоэффективных физических факторов в лечении женщин с нарушением репродуктивной функции и ХЭ – электроимпульсная терапия [11, 99].

При ХЭ в качестве лечебного мероприятия применяется ультразвук. Под его воздействием в жидкости возникает ряд физических и биологических эффектов [149]. Бактерицидный эффект ультразвука большинством авторов рекомендовано потенцировать сочетанием с антисептическими растворами [19]. Благо-

даря противовоспалительному эффекту низкочастотный ультразвук не только разрушает некротизирующую ткань, но и дезинтегрирует и инактивирует молекулы протеаз, блокируя воспалительный ответ в очаге [19]. За счет стимулирующего эффекта оказывает заметное влияние на восстановление тканей и процессы регенерации [19]. Кроме того, ультразвук оказывает воздействие на микроциркуляцию, за счет расширения кровеносных сосудов и увеличения регионарного кровотока в 2–3 раза [33, 90].

При ХЭ, сопровождающемся гиперплазией и кистозными изменениями эндометрия, физиотерапия не показана ввиду повышенной пролиферативной активности эндометрия. При этом целесообразно назначение антиоксидантов и средств, подавляющих гиперпластические процессы [78, 157].

Эффективность лечения ХЭ ограничена, так как в настоящее время трудно добиться снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенераторных возможностей. Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается непростой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности [20, 119].

Таким образом, у больных с бесплодием маточного генеза, применявших неэффективные циклы экстракорпорального оплодотворения недостаточно разработаны диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия, что требует дальнейших исследований. Все это послужило основанием для проведения данного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки медико-социального статуса первым этапом научного исследования была выборка ретроспективного анализа 120 пациенток, обратившихся по поводу бесплодия, применившие неоднократные циклы экстракорпорального оплодотворения. Анализ осуществлялся по специально разработанной карте, в которой были включены такие разделы как возраст, длительность бесплодия, социальное положение, менструальная и генеративная функции, перенесенные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, оперативные вмешательства, эндокринный и инфекционный статус, анализ гистероскопического исследования, ранее проведенных консервативных методов терапии, количества и характера циклов ЭКО.

Второй этап включал проспективное исследование 50 пациенток репродуктивного возраста (1-я основная группа), страдающих бесплодием маточного генеза на фоне ХЭ, у которых были отсутствие беременности больше года, неудачные попытки ЭКО, нормальный резерв фолликулов яичников, наличие овуляторного цикла. Критериями исключения являлись мужской и идиопатический факторы, пороки развития органов малого таза (ОМТ), злокачественные и доброкачественные новообразования ОМТ, эндокринные нарушения (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперпролактинемия, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников (СПКЯ)). С помощью ультразвукового исследования (УЗИ) толщины эндометрия, доплерометрического – состояния гемодинамики сосудов матки, иммуногистохимического – рецепторного аппарата эндометрия, гистологического – верификации диагноза, морфологического – определения степени поражения эндометрия, была дана комплексная оценка морфофункционального состояния эндометрия у данного контингента женщин.

Первую контрольную группу составили 51 женщина репродуктивного возраста, с нормальным фолликулярным резервом яичников, овуляторным циклом,

имеющая в анамнезе одну и более срочных родов с рождением здорового ребенка. Критериями исключения были пороки развития органов малого таза, злокачественные и доброкачественные новообразования ОМТ, эндокринные нарушения, наличие в анамнезе диагноза бесплодия.

Третий этап исследования (проспективный) включал молекулярно-генетическое исследование 160 женщин, для определения роли полиморфизмов генов эстрогеновых ESRI (RsaI), ESRII (PvuII) и прогестероновых рецепторов (PROGINS). Среди них 59 пациенток (2-я основная группа) страдали бесплодием маточного генеза на фоне ХЭ и готовились к программам ЭКО, и 101 (2-я контрольная группа) – для сравнения.

## **2.1. Клинико-лабораторные методы исследования**

Комплексное обследование женщинам основных и контрольных групп проводилось согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. N 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» (за исключением использования ВРТ) и включало оценку общего анализа крови, мочи, биохимического исследования (определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, белка, холестерина, креатинина, мочевины гемостазиограммы (уровня активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, тромбинового времени (ТВ)) и заключения терапевта.

Для оценки метаболического синдрома всем пациенткам вычисляли индекс массы тела (ИМТ), предложенный в 1998 г. G. Bray.

Оценку инфекционного статуса проводили при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) на инфекции пере-

дающиеся половым путем (ИППП), бактериологического и бактериоскопического исследования содержимого влагалища, цервикального канала с целью получения данных по идентификации возбудителя заболевания и чувствительности к антибиотикам.

Оценку эндокринного статуса осуществляли путем определения уровня фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, тиреотропного (ТТГ), трийодтиронина (ТЗ), тироксина (Т4), кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-S), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), антимюллеровского (АМГ) гормонов в сыворотке крови, характеризующие функциональное состояние яичников и овуляторный цикл.

## **2.2. Ультразвуковое и доплерометрическое исследования**

Для оценки анатомо-функционального состояния ОМТ, фолликулярного аппарата яичников, М-эхо, исключения новообразований органов репродуктивной системы использовали ультразвуковое исследование аппаратом “VOLUSON 730”(Австрия) с трансабдоминальным датчиком частоты 3,5 МГц и трансвагинальным – 5 МГц. Исследование осуществлялось с предустановленной программой для реализации триплексного режима сканирования (серошкальный В-режим в сочетании цветового и импульсного доплера в масштабе реального времени – «real-timeprocessing») на 5–7 и 19–22 дни менструального цикла.

Учитывались специфические симптомы хронического эндометрита по данным УЗИ: изменение толщины эндометрия, повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу, неравномерность расширения полости матки, атрофия эндометрия, неровность контура и линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, неоднородность эхоструктуры эндометрия, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя.

Большую диагностическую ценность при ХЭ имеет доплерометрическое исследование сосудов матки, определяя повышения сопротивления в маточных сосудах по углoneзависимым показателям таким, как пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (С/Д) в маточных, аркуатных, радиальных, спиральных и базальных артериях, которые в совокупности дают представления о гемодинамике в эндометрии.

За нормативные значения принимали показатели доплерометрии здоровых женщин репродуктивного возраста ( $n=51$ ), указанные в таблице 1.

Таблица 1 – Нормативные значения показателей кровотока в сосудах матки во 2-ю фазу менструального цикла (19–22 день) 1-й контрольной группы

| Наименование<br>артерий | Нормативные значения показателей кровотока |                                  |                                             |
|-------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
|                         | пульсационный<br>индекс (ПИ)               | индекс<br>резистентности<br>(ИР) | систо-<br>диастолическое<br>отношение (С/Д) |
| Маточные                | $2,270 \pm 0,01$                           | $0,850 \pm 0,005$                | $6,170 \pm 0,01$                            |
| Аркуатные               | $1,460 \pm 0,006$                          | $0,640 \pm 0,007$                | $3,390 \pm 0,009$                           |
| Радиальные              | $0,920 \pm 0,007$                          | $0,510 \pm 0,006$                | $2,360 \pm 0,02$                            |
| Базальные               | $0,700 \pm 0,006$                          | $0,430 \pm 0,008$                | $1,930 \pm 0,009$                           |
| Спиральные              | $0,510 \pm 0,009$                          | $0,390 \pm 0,001$                | $1,780 \pm 0,01$                            |

### 2.3. Гистероскопическое исследование

Для оценки состояния эндометрия, выявления внутриматочной патологии (полипы, гиперплазия эндометрия, синехии и т. д.) и верификации диагноза применяли гистероскопическое исследование аппаратом «KARL STORZ». Оно осуществ-

лялось на 7–10 день менструального цикла с одновременным взятием биоптата материала для морфологического исследования и верификации диагноза ХЭ.

Гистероскопические признаки ХЭ: несоответствие цвета слизистой оболочки фазе менструального цикла, красный или багрово-красный цвет из-за выраженной сосудистой сетки и полнокровия эндометрия, отек слизистой, полиповидные нарастания, гиперемия слизистой, точечные кровоизлияния, очаговая гипертрофия, неравномерная толщина, пятнистый рисунок – «мозаика».

Полученные микропрепараты под световым микроскопом Leica DM 750 (Almaniya) при увеличении  $\times 100$  запечатлевали на фотопленку фотоаппаратом Leica ICC 50 (Almaniya).

#### **2.4. Морфологическое исследование**

Морфологическому исследованию подвергались биоптаты эндометрия, взятые во время проведения гистероскопического исследования на 7–10 день менструального цикла с целью окончательной верификации диагноза, определения глубины поражения эндометрия для определения выбора дальнейшей тактики ведения пациенток.

Морфологическими признаками ХЭ служили: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; очаговые инфильтраты в виде «лимфоидных фолликулов» располагающиеся не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, состоящие из лейкоцитов и гистиоцитов; наличие плазматических клеток; очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания.

## 2.5. Генетические исследования

Молекулярно-генетическое исследование заключалось в определении полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в ДНК крови исследуемых женщин по трем полиморфным локусам: эстрогеновый рецептор *ESR1* – локус (-397C/T), эстрогеновый рецептор *ESR1* – локус (-351A>G) и *PROGINS* полиморфизм гена прогестеронового рецептора. Выделение ДНК из периферической крови проводили по общепринятой методике С.С. Mathew (1984): при помощи серии этапов происходит растворение клинического материала с помощью органических растворителей, инактивация и удаление ингибиторов ПЦР с последующей водно-спиртовой отмывкой нуклеиновых кислот. После выделения ДНК приступали к выделению генов полиморфизма.

Количество определенного вида рецепторов зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов, таким образом, данное исследование дает представление о функциональном состоянии менструального цикла.

Критериями включения во 2-ю основную группу были наличие бесплодия маточного генеза, верифицированный ХЭ, фертильный возраст, нормальный резерв яичников, наличие овуляции, во 2-ю контрольную группу – наличие родов, отсутствие воспалительных процессов в ОМТ, отсутствие бесплодия. Критериями исключения в обеих группах были пороки развития ОМТ, злокачественные и доброкачественные новообразования ОМТ, эндокринные нарушения, наличие в анамнезе диагноза бесплодия.

## 2.6. Иммуногистохимическое исследование

Оценка состояния рецепторного аппарата эндометрия осуществлялось путем иммуногистохимического исследования эстрогеновых и прогестероновых рецепторов по двум параметрам: доля позитивно окрашенных клеток (%) и интенсивность окраски. Соответствующие морфологические изменения в определении эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, участвующих в пролиферативных и секреторных процессах в эндометрии характеризуют тяжесть и длительности заболевания.

Для окраски рецепторов применялись первичные антитела фирмы Ventana (Almaniya) следующих клонов: эстроген – Er (SP1) моноклональный антиген и прогестерон Pr (1E2) моноклональный антиген. В качестве вторичных антител использовался ultra View Universal DAB detectionkit производства Ventana (Almaniya).

При этом была проведена полуколичественная оценка иммуногистохимического определения рецепторов прогестерона и эстрогена клеток, интенсивности окраски и общей оценки: 0–80 – малое количество накопления; 81–140 – умеренное и 141 и более – большое количество.

Для исследования экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестеронов использовали систему Histochemical score. При оценке иммуногистохимического окрашивания по способу HScore (Me Clelland R.A. et al., 1991) подсчитывали число ядер с разной интенсивностью окраски на 500 клеток чувствительных, окончательные результаты рассчитывали по формуле (1):

$$\text{HScore} = 1 \times \text{процент окрашенных клеток} \pm 2 \times \text{процент умеренно окрашенных клеток} \pm 3 \times \text{процент сильно окрашенных клеток.} \quad (1)$$

По сумме набранных иммуногистохимических очков была проведена оценка степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов:

0–10 – отрицательная; 11–99 – слабая; 100–300 – сильная.

## 2.7. Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные цифровые данные результатов клинических, лабораторных, и инструментальных исследований подверглись статистической обработке методами медицинской статистики, применением вариационного и дискриминантного анализов. Для количественных значений были вычислены средние значения полученных выборок ( $M$ ), их среднеквадратические отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки ( $m$ ), минимальные ( $\min$ ) и максимальные ( $\max$ ) значения рядов.

Учитывая нормальное распределение в выборке, для оценки различий между группами в количественных признаках использовался параметрический критерий t-Стьюдента.

Предварительно выборочные доли ( $p$ ) и их ошибки ( $m_p$ ) при альтернативной группировке вычислены следующими формулами (2, 3):

$$p = \frac{k \cdot 100}{n}, \quad (2)$$

$$m_p = \sqrt{\frac{pq}{n}}, \quad (3)$$

где  $p$  – выборочная доля (в %),

$$q = 100 - p,$$

$n$  – общее количество показателей в группе.

В дихотомных ситуациях, когда признак либо присутствует, либо нет, использовался тетрахорический  $\chi^2$ -критерий (критерий согласия Пирсона). Для этой цели результаты наблюдений сгруппировались в четырехпольную таблицу, значение  $\chi^2$  определялось с помощью следующей формулы (4):

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - dn)^2 \cdot n}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)} \quad (4)$$

где  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  – численности групп, помещенных в клетки четырехпольной таблицы,  $n = a+b+c+d$  – общее число наблюдений,  $dn$  – поправка Йейца, которая равнялась  $n/2$ , в случаях, когда хотя бы одно из чисел  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  меньше 4-х.

Полученный показатель  $\chi^2$  сравнивался с табличными значениями  $\chi^2$ -распределения со степенью свободы 1, принималось решение о статистической достоверности различий в сравниваемых группах.

Для определения степени сопряженности между качественными признаками с числами вариантов, большими двух, использована следующая формула (5) (полихорический показатель связи):

$$c^2 = n \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{f_{xy}^2}{\sum f_x \sum f_y}} - 1, \quad (5)$$

где  $f_{xy}$  – частоты в клетках многопольной таблицы,

$Sf_x$  и  $Sf_y$  – суммы частот по строкам и столбцам той же таблицы,

$n = Sf_x \pm Sf_y$  – общий объем выборки.

Показатель  $\chi^2$  сравнивался с табличными значениями  $\chi^2$ -распределения со степенью свободы  $c = (a - 1)(b - 1)$ , где  $a$  и  $b$  количество строк и столбцов матрицы результатов.

Для более углубленного анализа полученных качественных данных, вычислялись шансы наблюдаемых клинических случаев в группах, формула (6):

$$III = \frac{p}{1 - p}, \quad (6)$$

где  $III$  – шансы наблюдаемого клинического случая,

$p$  – вероятность наблюдения данного случая в исследуемой выборке.

Для сравнения и статистической оценки шансов событий вычислялось ОШ – «Отношения шансов» в исследуемых группах и 95%-ный доверительный интервал ДИ ОШ, формула (7, 8).

$$ОШ = \frac{ad}{bc}, \quad (7)$$

$$ДИ = e^{\ln ОШ \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}, \quad (8)$$

где  $a$ ,  $b$ ,  $c$  и  $d$  – численности групп, помещенных в клетки четырехпольной таблицы, ОШ – отношения шансов, ДИ – 95%-ный доверительный интервал, 1,96 – критическая точка стандартного нормального распределения при  $p=0,05$ .

Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 – его увеличению. При ОШ равном 1 отсутствие эффекта. При ОШ = 1, либо при диапазоне доверительного интервала, включающем 1, статистически значимое различие между группами отсутствует. При ОШ >1 и диапазоне ДИ, не включающем 1, вероятность возникновения изучаемого исхода в 1 группе статистически значимо выше, чем в сравниваемой группе. При ОШ <1 и диапазоне ДИ, не включающем 1, вероятность возникновения изучаемого исхода в 1 группе статистически значительно ниже, чем в сравниваемой группе. Вычисления проводились в программе MS Office «Excel» 2010.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ретроспективному анализу подверглись данные 120 пациенток, обратившихся в клинику по поводу бесплодия, в возрасте от 21 до 46 лет. Средний возраст составил  $32,7 \pm 0,4$  лет. Наиболее часто встречались женщины в возрасте от 30 до 34 лет, на долю которых пришлось  $45,8 \pm 4,5\%$ , наименьше всего – 21–25 лет, что составило 3 случая ( $2,6 \pm 1,4\%$ ). Женщины в возрасте от 25 до 29 лет были в 27 случаях ( $22,5 \pm 1,4\%$ ), а в возрасте от 35 до 39 лет – 25 ( $20,8 \pm 3,7\%$ ) (рисунок 1).

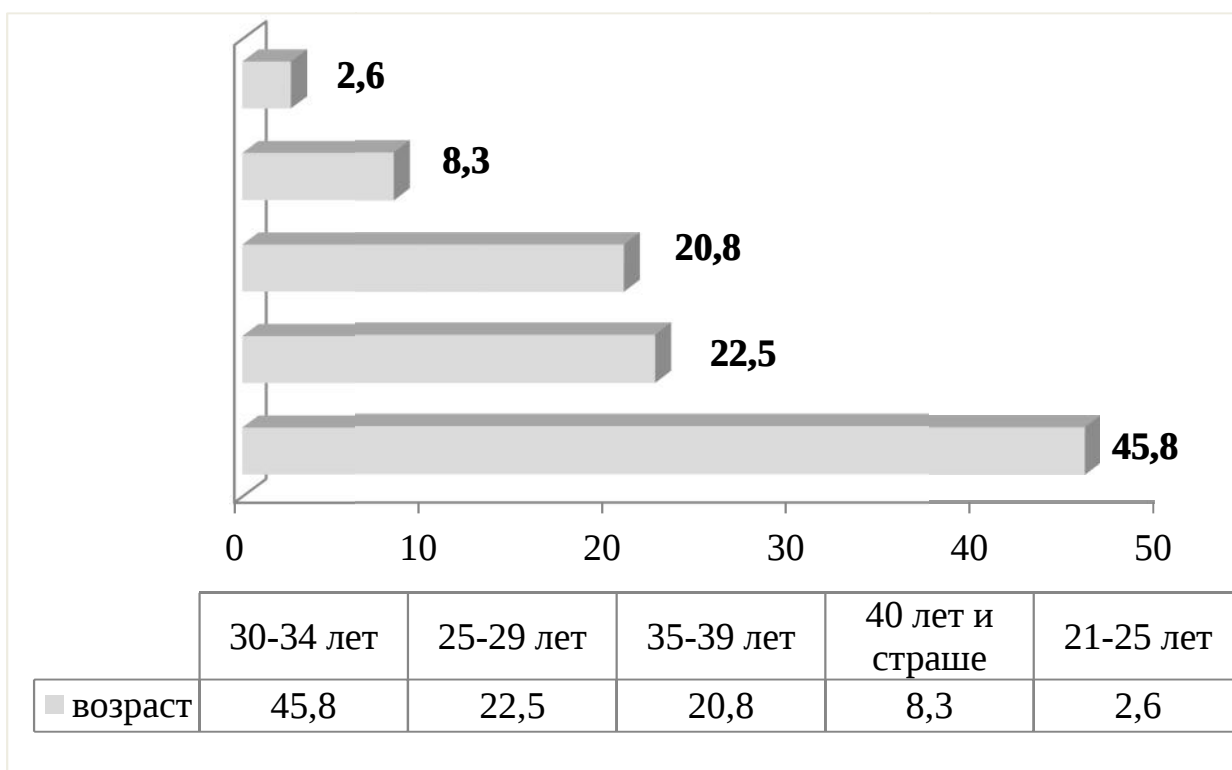


Рисунок 1 – Распределение пациенток по возрасту (%)

Среди них показатель массы тела составил  $62,4 \pm 1,0$  кг, где самое минимальное значение было 43 кг, а максимальное – 98 кг. Среднее значение показателя

теля роста было  $162,2 \pm 0,5$  см, где минимальное значение составило 143 см, а максимальное – 177 см.

Индекс массы тела среди 120 женщин составил  $23,8 \pm 0,4$ , где максимальное значение было 36,4, минимальное – 16,7. Среди них у 87 женщин показатель ИМТ был в норме, что в среднем составил  $72,5 \pm 4,1\%$ . У 33 пациенток показатель был выше нормы, что составило  $27,5 \pm 4,1\%$ . Из них в 21 случае женщины страдали избыточной массой тела ( $17,5 \pm 3,5\%$ ). Ожирением 1-й степени страдало 11 пациенток ( $9,2 \pm 2,6\%$ ), 2-й степени – 1 ( $0,8 \pm 0,8\%$ ), ожирением 3-й степени не наблюдалось.

Длительность бесплодия составила  $6,51 \pm 0,41$  лет, где минимальное значение было 1 год, а наиболее длительный период бесплодия составил 22 года среди супружеских пар. Первичным бесплодием страдало 87 пациенток ( $72,5 \pm 4,1\%$ ), вторичным – 33 ( $27,5 \pm 4,1\%$ ).

По количеству ранее произведенных неэффективных ЭКО у 78 женщин ( $65,0 \pm 4,4\%$ ) было – 2 цикла, у 31 ( $25,8 \pm 4,0\%$ ) – 1, и у 11 ( $9,2 \pm 2,6\%$ ) – 3.

По количеству прохождения курсов антибиотикотерапии 93 ( $77,5 \pm 3,8\%$ ) женщин прошли неоднократные повторные курсы, 68 ( $56,6 \pm 4,5\%$ ) – получали дополнительно противовирусную терапию, 28 ( $23,6 \pm 3,9\%$ ) – монотерапию в виде антибиотика широкого спектра действия.

Среди причин бесплодия были выявлены следующие факторы: женский составил 52 ( $43,3 \pm 4,5\%$ ) случая, мужской – 36 ( $30,0 \pm 4,2\%$ ), комбинированный – 24 ( $20,0 \pm 3,7\%$ ) и идиопатический – 8 ( $6,6 \pm 2,3\%$ ). В структуре женского фактора бесплодия в 23 ( $19,1 \pm 3,6\%$ ) случаях был трубный, 14 ( $11,6 \pm 2,9\%$ ) – поликистоз яичников, 10 ( $8,3 \pm 2,5\%$ ) – «обедненный» фолликулярный резерв, 5 ( $4,1 \pm 1,8\%$ ) – ановуляторный цикл.

При анализе социального статуса выявлено, что 107 женщин ( $89,2 \pm 2,8\%$ ) находились в зарегистрированном браке, 13 ( $10,8 \pm 2,8\%$ ) – не зарегистрированном, 112 ( $93,3 \pm 2,3\%$ ) женщин были работающие, 8 ( $6,7 \pm 2,3\%$ ) – не работающие, 99 ( $82,5 \pm 3,5\%$ ) были жители городов и 21 ( $17,5 \pm 3,5\%$ ) – проживающие в районных местностях (рисунок 2).

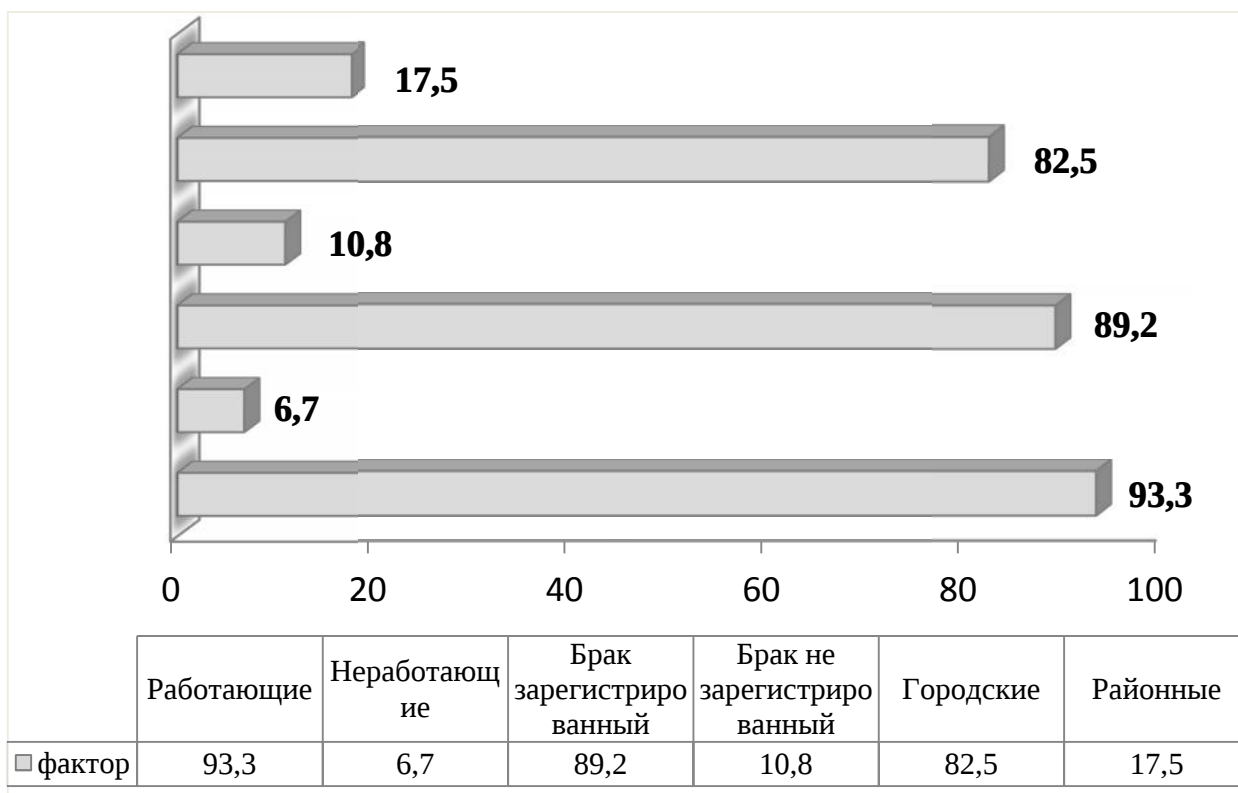


Рисунок 2 – Социальное положение (%)

Средний возраст наступления менархе приходился на  $13,0 \pm 0,1$  лет, минимальное значение возраста наступления менархе составило 10 лет, а максимальное – 16 лет. Чаще всего менархе было отмечено в возрасте от 11 до 14 лет, что составило 100 случаев ( $83,3 \pm 3,4\%$ ), реже – в 11 лет и раньше, что было отмечено в 1 случае ( $0,9 \pm 0,8\%$ ). В 19 случаях наступление менархе было в возрасте старше 14 лет ( $15,8 \pm 3,3\%$ ) (рисунок 3).

Среди женщин, обратившихся по поводу бесплодия, продолжительность менструального цикла, в среднем составила  $33,5 \pm 2,1$  дней, из них у 67 ( $55,8 \pm 4,5\%$ ) цикл был от 28–30 дней, 26 ( $21,7 \pm 3,8\%$ ) – до 28 дней, и у 27 ( $22,5 \pm 3,8\%$ ) женщин – дольше 30.

Длительность менструации среди 120 обследуемых женщин в среднем составила  $4,7 \pm 0,1$  дней, где минимальное значение было 2,5 дня, а максимальное – 7 дней. Больше всего, в 91 случае ( $75,8 \pm 3,9\%$ ) продолжительность менструации составляла 4–6 дня, в 9 ( $7,5 \pm 2,4\%$ ) случаях – более 6 дней, в 20 случаях – менее 4 дней ( $16,7 \pm 3,4\%$ ).

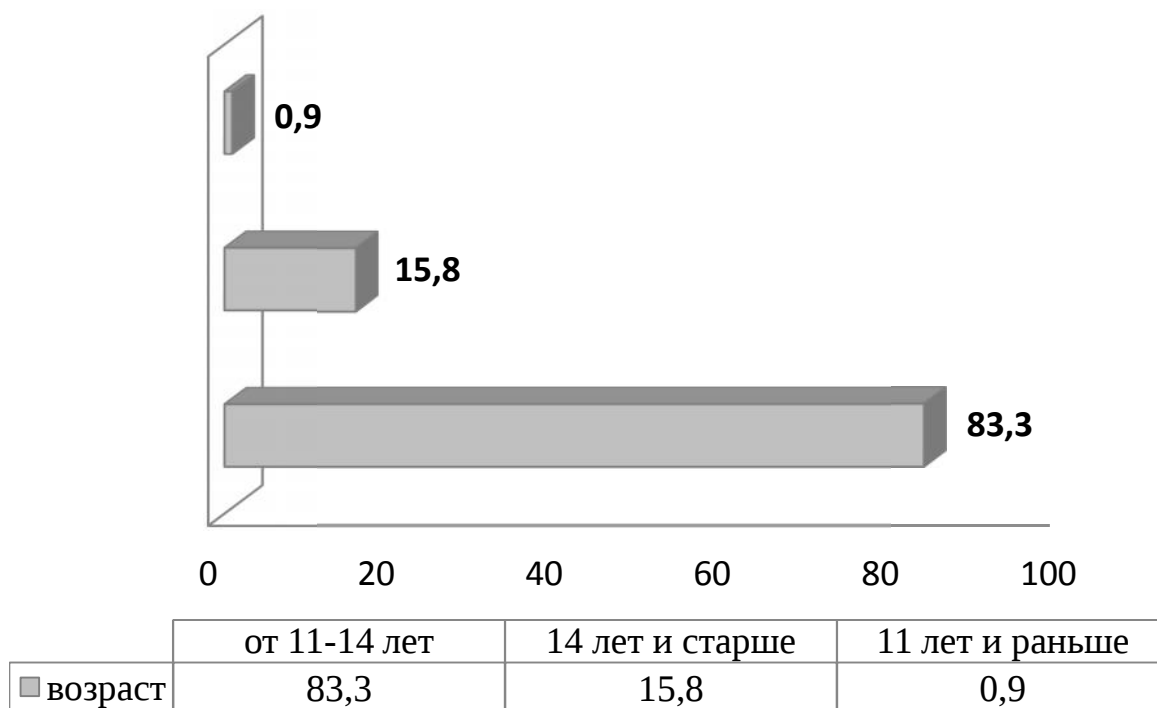


Рисунок 3 – Время наступления менархе (%)

Анализ менструальной функции, показал, что в 102 случаях ( $85,0 \pm 3,3\%$ ) женщины имели регулярный цикл, в 18 ( $15,0 \pm 3,3\%$ ) – нерегулярный, имели место задержки по 1–2 месяца, иногда и более 6 месяцев.

По количеству теряемой менструальной крови было выявлено, что у 96 женщин встречались умеренные месячные ( $80,0 \pm 3,7\%$ ), 13 ( $10,8 \pm 2,8\%$ ) – обильные, и скудные – у 11 ( $9,2 \pm 2,6\%$ ).

Болезненность во время месячных отмечали 11 пациенток, что составило  $9,2 \pm 2,6\%$ , безболезненные месячные – 109 пациенток ( $90,8 \pm 2,6\%$ ).

Оценивая половое воспитание, выяснилось, что из 117 женщин средний возраст начала половой жизни составил  $19,4 \pm 0,3$  лет.

Анализ генеративной функции, показал, что 33 ( $27,5 \pm 4,1\%$ ) женщины имели беременности, и из них у 16 ( $13,3 \pm 3,1\%$ ) было наличие одной беременности в анамнезе, 8 ( $6,7 \pm 2,3\%$ ) – две, 5 ( $4,2 \pm 1,8\%$ ) – три, а четыре, пять и более беременностей наблюдались в 2 случаях ( $1,7 \pm 1,2\%$ ).

Роды наблюдались у 15 ( $12,5 \pm 3,0\%$ ) из 120 женщин. Из них в 11 случаях ( $9,2 \pm 2,6\%$ ) беременности закончились рождением 1 здорового ребенка и в 4 случаях ( $3,3 \pm 1,6\%$ ) – 2 детей.

Беременности были прерваны в 13 случаях ( $10,8 \pm 2,8\%$ ) в различные сроки. Из них по количеству произведенных аборт было выявлено: прерывание 1 беременности из анамнеза встречалось в 7 ( $5,8 \pm 2,1\%$ ) случаях, 2-х беременностей – в 4 ( $3,3 \pm 1,6\%$ ), 3-х – в 1 случае ( $0,8 \pm 0,8\%$ ). В 3 ( $2,5 \pm 1,4\%$ ) случаях имело место прерывание беременности в виде выкидыша. Наличие 1 выкидыша в анамнезе было у 2 ( $1,7 \pm 1,2\%$ ) пациенток, и 2 – у одной ( $0,8 \pm 0,8\%$ ).

Внематочная беременность наблюдалась в 9 случаях ( $7,5 \pm 2,4\%$ ) и среди них было отмечено всего по 1 внематочной беременности из анамнеза, а в 111 случаях ( $92,5 \pm 2,4\%$ ) данной патологии не наблюдалось.

Замершая беременность отмечалась в 14 ( $11,7 \pm 2,9\%$ ) случаях и из них, у 11 ( $9,2 \pm 2,6\%$ ) женщин встречалось по 1 случаю данной патологии, у 2 ( $1,7 \pm 1,2\%$ ) – по два случая, и у одной ( $0,8 \pm 0,8\%$ ) – три случая.

Из анализа структуры экстрагенитальных заболеваний было выявлено, что на первом месте стоят ОРВИ, ОРЗ и заболевания системы органов дыхания, 109 ( $90,8 \pm 2,6\%$ ) и 84 ( $70,0 \pm 4,2\%$ ) случаев соответственно (рисунок 4). Среди них в 31 ( $25,8 \pm 4,0\%$ ) случае был хронический бронхит, в 34 ( $28,3 \pm 4,1\%$ ) – хронический тонзиллит и в 19 ( $15,8 \pm 3,3\%$ ) – пневмония. Среди 73 ( $60,8 \pm 4,5\%$ ) случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы у 20 ( $16,7 \pm 3,4\%$ ) женщин встречалась вегето-сосудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу, у 12 ( $10,0 \pm 2,7\%$ ) – ВСД по гипотоническому типу, у 18 ( $15,0 \pm 3,3\%$ ) – гипертоническая болезнь (ГБ) и у 14 ( $11,7 \pm 2,9\%$ ) женщин – пороки клапанного аппарата сердца. Заболевания желудочно-кишечного тракта составили 27 ( $22,5 \pm 3,8\%$ ) случаев, из них у 6 ( $5,0 \pm 2,0\%$ ) женщин был хронический холецистит; у 5 ( $4,2 \pm 1,2\%$ ) – хронический панкреатит, а также дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП); у 4 ( $3,3 \pm 1,6\%$ ) – желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и хронический гастрит; у 2 ( $1,7 \pm 1,2\%$ ) – язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки; у 1 ( $0,8 \pm 0,8\%$ ) женщины – гепатит. У 17 ( $14,2 \pm 3,2\%$ ) пациенток были заболева-

ния щитовидной железы (гипер- и гипопункция железы, аутоиммунный характер поражения) и у 8 ( $6,7 \pm 2,3\%$ ) – болезни молочных желез (мастопатии и кистозные образования).

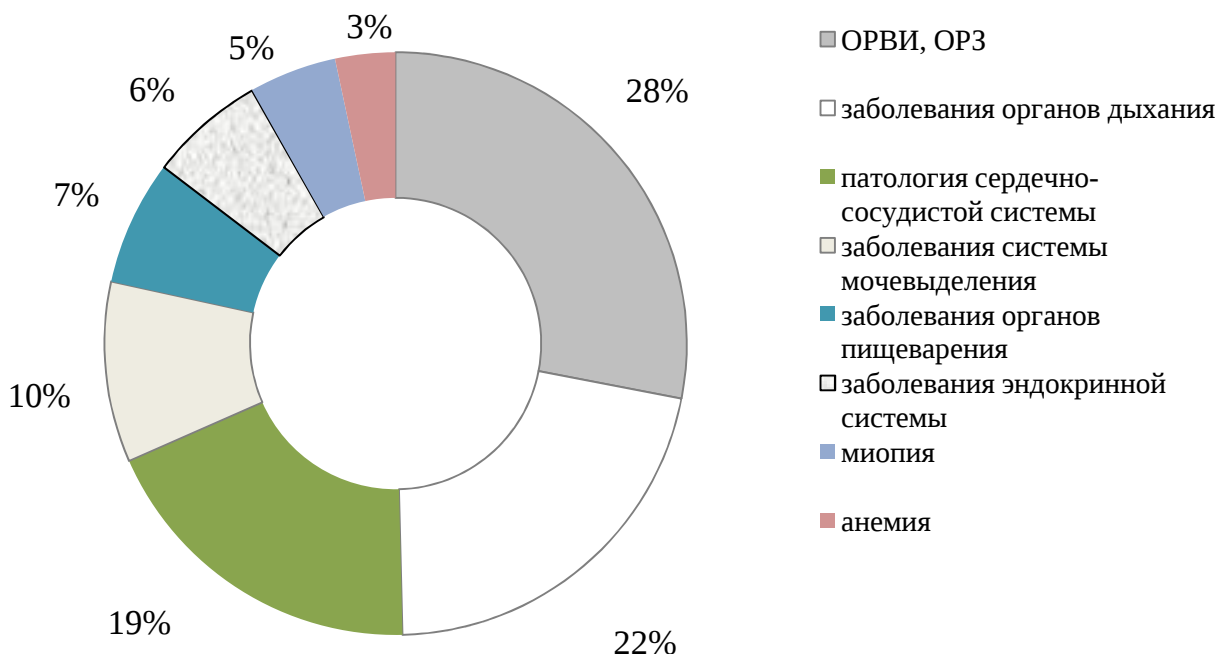


Рисунок 4 – Частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний (%)

Среди заболеваний мочевыделительной системы в 21 ( $17,5 \pm 3,5\%$ ) случае наблюдался хронический пиелонефрит, в 15 ( $12,5 \pm 3,0\%$ ) – хронический цистит, в 3 ( $2,5 \pm 1,4\%$ ) случаях – кисты в почках. Случаи миопии отмечались у 19 ( $15,8 \pm 3,3\%$ ) женщин. Наименьше всего в 9 случаях ( $7,5 \pm 2,4\%$ ) были зарегистрированы случаи анемии 1 степени и 2 степени – 2 ( $1,7 \pm 1,2\%$ ) случая.

Анализ оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний показал следующее: 35 пациенткам была выполнена тубэктомия ( $29,1 \pm 4,1\%$ ), при этом у 14 женщин ( $11,6 \pm 2,9\%$ ) была проведена лапароскопическим доступом, у 21 – лапаротомным ( $17,5 \pm 3,5\%$ ). Лапароскопическая миомэктомия была произведена 8 ( $6,6 \pm 2,3\%$ ) женщинам, сальпингоовариэктомия – 18 ( $15 \pm 3,3\%$ ), удаление эндометриозной кисты яичника – 27 ( $22,5 \pm 3,8\%$ ), резекция яичников –

15 ( $12,5 \pm 3,0\%$ ), лапароскопическое резецирование яичников – 4 ( $3,3 \pm 1,6\%$ ) и гистероскопическое удаление полипов эндометрия – 23 ( $19,1 \pm 3,6\%$ ).

Внутриматочные вмешательства были зарегистрированы в 11 ( $9,1 \pm 2,6\%$ ) случаях по поводу самопроизвольных выкидышей, диагностического выскабливания полости матки – 37 ( $30,8 \pm 4,2\%$ ).

В программе подготовки к ЭКО 19 ( $15,8 \pm 3,3\%$ ) женщинам проводилась длительная стимуляция овуляции, 98 ( $81,6 \pm 3,5\%$ ) пациенткам была выполнена внутриматочная инсеминация.

Анализируя гормональный профиль по отношению к 1-й контрольной группе было выявлено, что уровень эстрадиола был на 28,4% выше, где  $t=1,82$ ;  $p>0,05$ ; прогестерона – на 20,4% ниже,  $t=1,86$ ;  $p>0,05$ ; ФСГ – на 30,7% выше,  $t=3,21$ ;  $p<0,01$ , что указывает на достоверные различия; ЛГ – на 7,7% выше,  $t=0,75$ ;  $p>0,05$ ; пролактина – на 3,7% ниже,  $t=0,32$ ;  $p>0,05$ ; тестостерона – на 2,7% выше,  $t=0,24$ ;  $p>0,05$ ; ТТГ – на 4,5% выше,  $t=0,44$ ;  $p>0,05$ ; ТЗ – на 9,0% выше,  $t=0,82$ ;  $p>0,05$ ; Т4 – на 7,9% ниже,  $t=2,05$ ;  $p<0,05$ , что указывает на достоверные различия; кортизола – на 2,0% выше,  $t=0,07$ ;  $p>0,05$ ; ДЭА-S – на 1,6% выше,  $t=0,08$ ;  $p>0,05$ ; 17-ОП – на 18,6% ниже,  $t=1,51$ ;  $p>0,05$  и АМГ – на 6,2% выше,  $t=0,17$ ;  $p>0,05$ .

При детальном анализе у 18 женщин ( $28,1 \pm 5,6\%$ ) показатели уровня содержания эстрадиола в крови были отличны по сравнению с 1-й контрольной группой, из них у 12 ( $18,8 \pm 4,9\%$ ) показатели были ниже, у 6 ( $9,4 \pm 3,6\%$ ) – выше, где  $\chi^2=5,57$ ;  $p<0,05$ , что указывает на достоверные отличия. У 51 женщин ( $100,0 \pm 0\%$ ) уровень прогестерона был выше,  $\chi^2=17,5$ ;  $p<0,001$ , у 5 ( $4,9 \pm 2,1\%$ ) – уровень ТТГ был выше, где  $\chi^2=4,73$ ;  $p<0,05$ , что также указывает на статистически достоверные различия.

Анализ инфекционного статуса (таблица 2) показал, что в 47 случаях встречалась инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* ( $39,1 \pm 4,5\%$ ), 42 случаев – *Ureaplasma urealyticum*, *parva* ( $35,0 \pm 4,4\%$ ) и в 35 ( $29,1 \pm 4,1\%$ ) – *Mycoplasma hominis*. В 21 ( $17,5 \pm 3,5\%$ ) случае выявлена токсоплазменная, в 13 ( $10,8 \pm 2,8\%$ ) – инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (таблица 3).

Таблица 2 – Инфекции, передаваемые половым путем среди обследуемых женщин, страдающих бесплодием

| Вид инфекции | Обследуемые женщины (n=120) |          |
|--------------|-----------------------------|----------|
|              | абс. число                  | %±mp     |
| Хламидиоз    | 47                          | 39,1±4,5 |
| Уреаплазмоз  | 42                          | 35,0±4,4 |
| Микоплазмоз  | 35                          | 29,1±4,1 |
| Гарднереллез | 16                          | 13,1±3,1 |
| Трихомониаз  | 14                          | 11,6±2,9 |
| Гепатит С    | 13                          | 10,8±2,8 |
| Гепатит В    | 11                          | 9,1±2,6  |
| Сифилис      | 3                           | 2,5±1,4  |
| Гонорея      | 2                           | 1,6±1,2  |
| Всего ...    | 183                         |          |

Таблица 3 – Инфекции TORCH-комплекса, среди обследуемых женщин

| Вид инфекции           | Обследуемые женщины (n=120) |          |
|------------------------|-----------------------------|----------|
|                        | абс. число                  | %        |
| Токсоплазменная        | 21                          | 17,5±3,5 |
| Вирус простого герпеса | 13                          | 10,8±2,8 |
| Цитомегаловирусная     | 11                          | 9,1±2,6  |
| Вирус краснухи         | –                           | –        |
| Всего                  | 45                          | 37,5     |

По результатам проведенного гистероскопического исследования ведущее место среди патологий эндометрия в 76 (63,3±4,4%) случаев занимает хронический неспецифический эндометрит и полипы (таблица 4). Меньше всего среди

внутриматочной патологии в 3 ( $2,5 \pm 1,4\%$ ) случаях выявлено атрофия и специфический эндометрит – 2 ( $1,6 \pm 1,2\%$ ).

Таблица 4 – Гистероскопическая картина эндометрия среди женщин, страдающих бесплодием

| Патология эндометрия                           | Женщины страдающие бесплодием<br>(n=120) |                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------|
|                                                | абс. число                               | %              |
| Хронический неспецифический эндометрит, полипы | 76                                       | $63,3 \pm 4,4$ |
| Железисто-кистозная гиперплазия                | 15                                       | $12,5 \pm 3,0$ |
| Субмукозная миома матки                        | 10                                       | $8,3 \pm 2,5$  |
| Синехии                                        | 10                                       | $8,3 \pm 2,5$  |
| Внутренний эндометриоз                         | 4                                        | $3,3 \pm 1,6$  |
| Атрофия эндометрия                             | 3                                        | $2,5 \pm 1,4$  |
| Специфический эндометрит                       | 2                                        | $1,6 \pm 1,2$  |

Изучение полученных данных ретроспективного исследования показало, что для женщин, обратившихся по поводу бесплодия, имевших в анамнезе ранее неэффективные программы ЭКО, характерна высокая соматическая и гинекологическая заболеваемость. Среди них наиболее значимым и часто встречающимся фактором в генезе бесплодия был женский, что составило 52 ( $43,4 \pm 4,5\%$ ) случая, где лидирующее место принадлежало ХЭ – 76 ( $63,3 \pm 4,4\%$ ). Что и послужило для дальнейшего глубокого изучения особенностей морфо-функционального состояния эндометрия женщин, страдающих бесплодием маточного генеза и готовившиеся к ЭКО.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

### 4.1. Общая характеристика исследуемой группы

Возраст женщин в исследуемых группах варьировал от 22 до 49 лет. В 1-й основной группе 15 ( $30,0 \pm 6,5\%$ ) женщин были в возрасте от 35 до 39 лет, 14 ( $28,0 \pm 6,3\%$ ) – 30–34 лет, 13 ( $26,0 \pm 6,2\%$ ) – 25–29 лет, 5 ( $10,0 \pm 4,2\%$ ) женщин – старше 40 лет и 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) пациентки – младше 25 лет. В 1-й контрольной группе 22 ( $43,1 \pm 6,9\%$ ) женщины были в возрасте от 30 до 34 лет, 13 ( $25,5 \pm 6,1\%$ ) – 25–29 лет, 7 ( $13,0 \pm 4,8\%$ ) – 35–39 лет, 5 ( $9,8 \pm 4,2\%$ ) пациенток – младше 25 лет и 4 ( $7,8 \pm 3,8\%$ ) – старше 40 лет. Статистически значимых отличий по данным показателей между группами не выявлено –  $\chi^2=5,2$ ;  $p>0,05$  (рисунок 5).

Средний возраст пациенток 1-й основной группы составил  $32,7 \pm 0,7$  года, 1-й контрольной группы на 5,6% лет были старше –  $31,0 \pm 0,7$  года, где  $\chi^2=5,2$ ;  $p>0,05$ , что указывает на статистически недостоверные различия.

Показатель роста в исследуемых группах варьировал от 152 до 178 см. Средний показатель роста среди женщин 1-й основной группы составил  $162,9 \pm 0,9$  см, 1-й контрольной –  $162,7 \pm 0,8$  см, где  $t=0,15$ ;  $p>0,05$ .

Среди обследуемых женщин показатель веса был от 44 до 115 кг. Средний показатель веса в 1-й основной группе был  $63,7 \pm 1,8$  кг, 1-й контрольной –  $64,3 \pm 2,3$  кг, где  $t=0,22$ ;  $p>0,05$ . Статистически достоверных различий по массовому показателю в обеих группах не выявлено,  $p>0,05$ .

В группе женщин, страдающих ХЭ в 33 ( $66,0 \pm 6,7\%$ ) случаях индекс массы тела был в пределах рефератных значений (18,5–24,9), 12 ( $24,0 \pm 6,0\%$ ) случаях – 25–30 (избыточная масса тела), 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) – 30–35 (ожирение 1-й степени), 1 ( $2,0 \pm 1,9\%$ ) – 35–40 (ожирение 2-й степени). В 1-й контрольной группе

у 37 женщин ИМТ был в пределах рефератных показателей, 12 ( $23,5 \pm 5,9\%$ ) – 25–30 и по 1 ( $2,0 \pm 1,9\%$ ) случаю – 30–35 (ожирение 1-й степени), 40 и более (ожирение 3-й степени). Статистически значимых различий по показателю ИМТ в обеих группах не выявлено –  $t=0,27$ ;  $p>0,05$ ;  $\chi^2=3,5$ ;  $p>0,05$ .

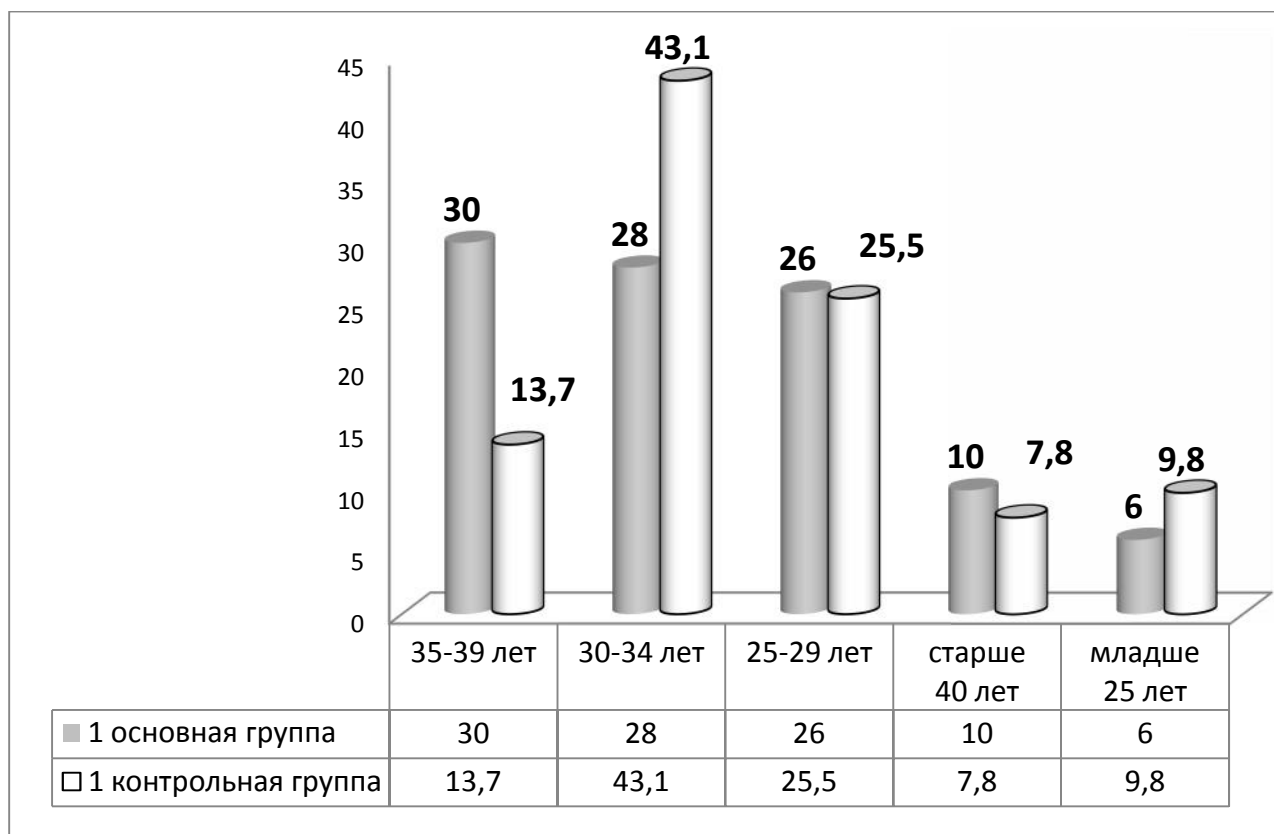


Рисунок 5 – Распределение пациенток по возрасту (%)

Анализ социального статуса показал, что 44 ( $88,0 \pm 4,6\%$ ) женщины 1-й основной группы находились в браке, 6 ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) – не зарегистрированном браке, 33 ( $66,0 \pm 6,7\%$ ) пациентки были работающие, 17 ( $34,0 \pm 6,7\%$ ) – не работающие, 41 ( $82,0 \pm 5,4\%$ ) – жители городов и 9 ( $18,0 \pm 5,4\%$ ) – сельских местностей. В 1-й контрольной группе в 46 ( $90,2 \pm 4,2\%$ ) случаях женщины были в официальном браке, 5 ( $9,8 \pm 4,2\%$ ) – не зарегистрированном браке, 41 ( $80,4 \pm 5,6\%$ ) – работающие, 10 ( $19,6 \pm 5,6\%$ ) – неработающие, 49 ( $96,1 \pm 2,7\%$ ) – жители городов и 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) пациентки сел. Статистически значимые различия среди обеих

групп выявлены по месту проживания (город, село) –  $\chi^2=5,1$ ;  $p<0,05$ , а по социальному фактору – не имеются, где  $\chi^2=2,67$ ;  $p>0,05$ .

При оценке менструальной функции выявлено, что у 42 (84,0±5,2%) женщин 1-й основной группы менархе приходились на возраст от 11–14 лет, 7 (14,0±4,9%) – старше 14 лет и у одной (2,0±2,0%) – менее 11 лет. В 1-й контрольной группе у 45 (88,2±4,5%) пациенток менархе наступили в возрасте 11–14 лет, 5 (9,8±4,2%) – старше 14 лет и у одной женщины – менее 11 лет. Значимых отличий по данным показателям между исследовательскими группами не выявлено –  $\chi^2=0,42$ . Средний возраст наступления менархе среди пациенток 1-й основной группы составил 13,1±0,2 лет, 1-й контрольной – 13,2±0,1 лет, где  $t=0,4$ ;  $p>0,05$ .

Средняя длительность менструального цикла среди женщин 1-й основной группы составила 31,0±1,4% дней, 1-й контрольной – 28,7±0,3% дней, где  $t=1,6$ ;  $p>0,05$ ;  $\chi^2=4,1$ .

Регулярный менструальный цикл отмечался в 45 (90,0±4,2%) случаях среди женщин 1-й основной группы и 49 (96,1±2,7%) случаях – 1-й контрольной,  $p>0,05$ . Нерегулярный менструальный цикл был у 5 (10,0±4,2%) женщин, страдающих ХЭ и 2 (3,9±2,7%) – 1-й контрольной группы,  $p>0,05$ , что указывает на статистически недостоверные отличия между группами.

В 1-й основной группе у 33 (66,0±6,7%) женщин наблюдалась умеренная потеря менструальной крови, 11 (22,0±5,9%) – скудные месячные, 6 (12,0±4,6%) – обильные. Среди пациенток 1-й контрольной группы у 46 (90,2±4,2%) были умеренные месячные, 3 (5,9±3,3%) – обильные, 2 (3,9±2,7%) – скудные. Имеются статистически достоверные отличия между группами по данным показателям –  $\chi^2=0,93$ ;  $p<0,01$  (таблица 5).

Безболезненные месячные наблюдались у 43 (86,0±4,9%) женщин 1-й основной группы, 47 (92,2±3,8%) – 1-й контрольной,  $p>0,05$ . Болезненность во время месячных отмечали 7 женщин, страдающих ХЭ (14,0±4,9%) и 4 (7,8±3,8%) – из 1-й контрольной группы,  $p>0,05$ . Статистически достоверных отличий между группами не отмечалось –  $\chi^2=0,99$ ;  $p>0,05$ .

Таблица 5 – Оценка менструальной функции обследуемых женщин

| Параметры    |                         | Группы                 |          |                           |          | $\chi^2$ , p              |
|--------------|-------------------------|------------------------|----------|---------------------------|----------|---------------------------|
|              |                         | 1-я основная<br>(n=50) |          | 1-я контрольная<br>(n=51) |          |                           |
|              |                         | абс.                   | %        | абс.                      | %        |                           |
| Регулярность | регулярные              | 45                     | 90,0±6,7 | 9                         | 96,1±6,4 | $\chi^2=0,66$<br>p>0,05   |
|              | нерегулярные            | 5                      | 10,0±4,2 | 2                         | 3,9±2,7  |                           |
| Характер     | умеренные<br>(4–6 дней) | 33                     | 66,0±6,7 | 46                        | 90,2±4,2 | $\chi^2=9,3^*$<br>p<0,01* |
|              | скудные<br>(2–3 дня)    | 11                     | 22,0±5,9 | 2                         | 3,9±2,7  |                           |
|              | обильные<br>(> 6 дней)  | 6                      | 12,0±4,6 | 3                         | 5,9±3,3  |                           |
| Боль         | безболезненные          | 43                     | 86,0±5,3 | 47                        | 92,2±3,9 | $\chi^2=0,99$<br>p>0,05   |
|              | болезненные             | 7                      | 14,0±4,9 | 4                         | 7,8±3,2  |                           |

\* – разность показателей статистически значима по сравнению с данными 1-й контрольной группы.

Возраст начала половой жизни среди пациенток 1-й основной группы приходился на период от 16 до 29 лет, что составило 19,4±0,4%, и от 17 до 25 лет – контрольной (20,3±0,3%), где t=1,74; p>0,05, что указывает на статистически не достоверные отличия.

Из 50 женщин 27 (54,0±7,0%) страдали первичным бесплодием, 23 (46,0±7,0%) – вторичным. Длительность бесплодия в среднем составила 6,52±0,61 лет, где минимальный срок был 1 год, а максимальный – 20 лет.

Из анамнеза было выявлено, что в 1-й основной группе беременность наблюдалась в 24 (48,0±7,1%) случаях, что на 61,2% меньше чем в 1-й контрольной – 49 (96,1±2,7%), где t=4,61; p<0,001; родов было на 84,5% меньше чем в 1-й контрольной группе (p<0,001); 60,4% меньше по количеству аборт (p<0,01); 66,0%

меньше выкидышей ( $p>0,05$ ), в 5,1 раз больше внематочной беременности ( $p<0,05$ ) и на 63,2% больше наступлений замершей беременности ( $p>0,05$ ).

У 8 женщин 1-й основной группы ( $16,0\pm5,2\%$ ) было по 1 беременности в анамнезе, у 6 ( $12,0\pm4,6\%$ ) – 2 беременности, у 4 ( $8,0\pm3,8\%$ ) – 3 и у 2 женщин ( $4,0\pm2,8\%$ ) – 4 беременности в анамнеза. В 1-й контрольной группе у 15 женщин ( $29,4\pm6,4\%$ ) было по 2 беременности, у 11 ( $21,6\pm5,8\%$ ) – 5 беременностей, у 10 ( $19,6\pm5,6\%$ ) – одна, у 7 пациенток ( $13,7\pm4,8\%$ ) – 3 и у 6 ( $11,8\pm4,5\%$ ) – 4 беременности. Значимых отличий по данным показателям между группами не выявлено –  $\chi^2=1,8$ ;  $p>0,05$ .

Среди женщин, страдающих ХЭ, роды были в 10 ( $20,0\pm5,7\%$ ) случаях, в 1-й контрольной группе – в 41 ( $80,4\pm5,6\%$ ) случае,  $t=7,56$ ;  $p<0,05$ , что указывает на статистически недостоверные различия. У 8 ( $16,0\pm5,2\%$ ) пациенток 1-й основной группы были одни роды в анамнезе, у 2 ( $4,0\pm2,8\%$ ) – двое родов. В 1-й контрольной группе у 23 ( $45,1\pm7,0\%$ ) пациенток было 2 родов, у 11 ( $21,6\pm5,8\%$ ) – одни роды, у 6 ( $11,8\pm4,5\%$ ) – 3 и у одной ( $2,0\pm1,9\%$ ) – 4 родов. Имеются статистически значимые различия между исследуемыми группами по данным показателям –  $\chi^2=9,9$ ;  $p<0,05$ .

Беременности закончились абортами в 16 ( $32,0\pm6,6\%$ ) случаях среди женщин 1-й основной группы и 24 ( $47,1\pm7,0\%$ ) – 1-й контрольной, где  $t=1,57$ ;  $p>0,05$ . У 10 ( $20,0\pm5,7\%$ ) женщин, страдающих ХЭ, было произведено по 1 прерыванию беременности, у 3 ( $6,0\pm3,4\%$ ) – два, у 2 ( $4,0\pm2,8\%$ ) – три и в 1 случае ( $2,0\pm2,0\%$ ) – 4 аборта. В 1-й контрольной группе у 9 ( $17,6\pm5,3\%$ ) пациенток было произведено 2 прерывания беременности, у 6 ( $11,8\pm4,5\%$ ) – одно, у 4 ( $7,8\pm3,8\%$ ) – четыре, у 3 ( $5,9\pm3,3\%$ ) – пять, у 2 ( $3,9\pm2,7\%$ ) – три. Значимые различия между группами не выявлены –  $\chi^2=7,5$ ;  $p>0,05$ .

Среди женщин 1-й основной у 2 ( $4,0\pm2,8\%$ ) и у 5 ( $9,8\pm4,2\%$ ) 1-й контрольной группы было по 1 выкидышу в анамнезе. Из них у 4 пациенток ( $7,8\pm3,8\%$ ) отмечалось по 1 случаю выкидыша, а у одной ( $2,0\pm1,9\%$ ) – 2 случая.

Внематочная беременность среди женщин, страдающих ХЭ, встречалась у 12 ( $24,0 \pm 6,0\%$ ). Из них у 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) было по 1 случаю заболевания, у 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – 2 и 3 случая наблюдалось также у одной пациентки.

Неразвивающаяся беременность отмечалась у 4 женщин ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) 1-й основной группы и у 5 ( $9,8 \pm 4,2\%$ ) – 1-й контрольной,  $p > 0,05$ .

При изучении частоты выкидышей, внематочной и замершей беременностей статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не отмечалось –  $\chi^2 = 0,4$ ;  $0,5$  и  $3,2$  соответственно.

Среди обследованных женщин, частота экстрагенитальных заболеваний была высокой у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза. На одну пациентку 1-й основной группы в среднем приходилось  $2,54 \pm 0,23\%$  соматической патологии (всего 127 болезней), 1-й контрольной –  $1,39 \pm 0,17\%$  (всего 71 болезней), где  $t = 4,12$ ;  $p < 0,001$ , что указывает на статистически значимые различия.

Заболевания ОРВИ, ОРЗ наблюдалось у 47 ( $94,0 \pm 3,4\%$ ) женщин 1-й основной и 49 ( $96,1 \pm 2,7\%$ ) – 1-й контрольной групп ( $p > 0,05$ ). В структуре заболевания органов пищеварения среди женщин, страдающих ХЭ, что составило 31 ( $62,0 \pm 6,9\%$ ) случаев, преобладали хронический панкреатит 8 ( $16,0 \pm 5,2\%$ ), хронический холецистит 7 ( $14,0 \pm 4,2\%$ ), дискинезия желчевыводящих путей 6 ( $12,0 \pm 4,6\%$ ), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки 4 ( $8,0 \pm 3,2\%$ ), желчнокаменная болезнь и гепатиты 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ), а также киста печени, гастрит и полип желчного пузыря по 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) случаю. В 1-й контрольной группе – хронический гастрит 3 ( $5,9 \pm 3,3\%$ ), холецистит и панкреатит – по 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) случая. Имеются статистически значимые различия между группами по встречаемости заболеваний органов пищеварения –  $\chi^2 = 25,1$ ;  $p < 0,001$ .

Заболевания мочевыделительной системы выявлены у 18 ( $36,0 \pm 6,8\%$ ) женщин, страдающих ХЭ и у 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) – 1-й контрольной группы ( $\chi^2 = 14,4$ ;  $p < 0,001$ ). Из них в 1-й основной группе в 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) случаях был хронический пиелонефрит, в 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) – хронический цистит, по 1 случаю ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – нефропатия, хронический нефрит, удвоение почки, пиелозктазия, кисты и соли

в почках. В 1-й контрольной группе у 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) пациенток выявлен хронический цистит.

Эндокринная патология наблюдалась у 14 ( $28,0 \pm 6,3\%$ ) женщин, страдающих бесплодием маточного генеза и у 5 ( $9,8 \pm 4,2\%$ ) – среди женщин 1-й контрольной группы ( $\chi^2 = 5,47$ ;  $p < 0,05$ ). Из них, среди женщин 1-й основной группы в 9 ( $18,0 \pm 5,4\%$ ) случаях были заболевания щитовидной железы (диффузный зоб, гипо- и гиперфункция железы), в 5 ( $1,0 \pm 4,2\%$ ) – молочных желез (мастопатии, кисты). В 1-й контрольной группе у 3 ( $5,9 \pm 3,3\%$ ) были заболевания молочных желез в виде различных форм мастопатий, 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) – щитовидной железы.

Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 12 ( $24,0 \pm 6,0\%$ ) женщин 1-й основной и у 3 ( $5,9 \pm 3,3\%$ ) на 51 пациентку 1-й контрольной группы ( $\chi^2 = 5,20$ ;  $p < 0,05$ ). Из них 5 ( $10,0 \pm 4,2\%$ ) пациенток 1-й основной группы страдали ВСД по гипертоническому типу, 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) – по гипотоническому типу, 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) – гипертонической болезнью, пороками клапанного аппарата сердца. В 1-й контрольной группе у 3 пациенток наблюдалась ВСД смешанного типа.

Заболевания органов дыхания в виде хронического бронхита выявлены у 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) пациенток страдающих бесплодием маточного генеза и в виде хронического бронхита у 1 ( $2,0 \pm 1,9\%$ ) – 1-й контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Железодефицитная анемия 1 степени наблюдалась у одной ( $2,0 \pm 1,9\%$ ) пациентки 1-й контрольной группы. Миопия различной степени тяжести наблюдалась у 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) на 50 обследованных женщин, страдающих бесплодием маточного генеза и у 3 ( $5,9 \pm 3,3\%$ ) 1-й контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

Среди обследуемых женщин, частота перенесенных гинекологических заболеваний была высокой у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза. На одну пациентку 1-й основной группы в среднем приходилось  $1,68 \pm 0,18\%$  (всего 84 заболевания) гинекологической патологии,  $0,47 \pm 0,10\%$  (всего 24 заболевания) – 1-й контрольной ( $t = 5,88$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

Среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза у 18 ( $36,0 \pm 6,8\%$ ) были воспалительные заболевания придатков, у 9 ( $17,6 \pm 5,3\%$ ) – 1-й контрольной

группы ( $\chi^2=4,34$ ;  $p<0,05$ ). Среди них в 1-й основной группе в 13 ( $26,0\pm6,2\%$ ) случаях были хронический аднексит и в 5 ( $10,0\pm4,2\%$ ) – гидросальпинкс.

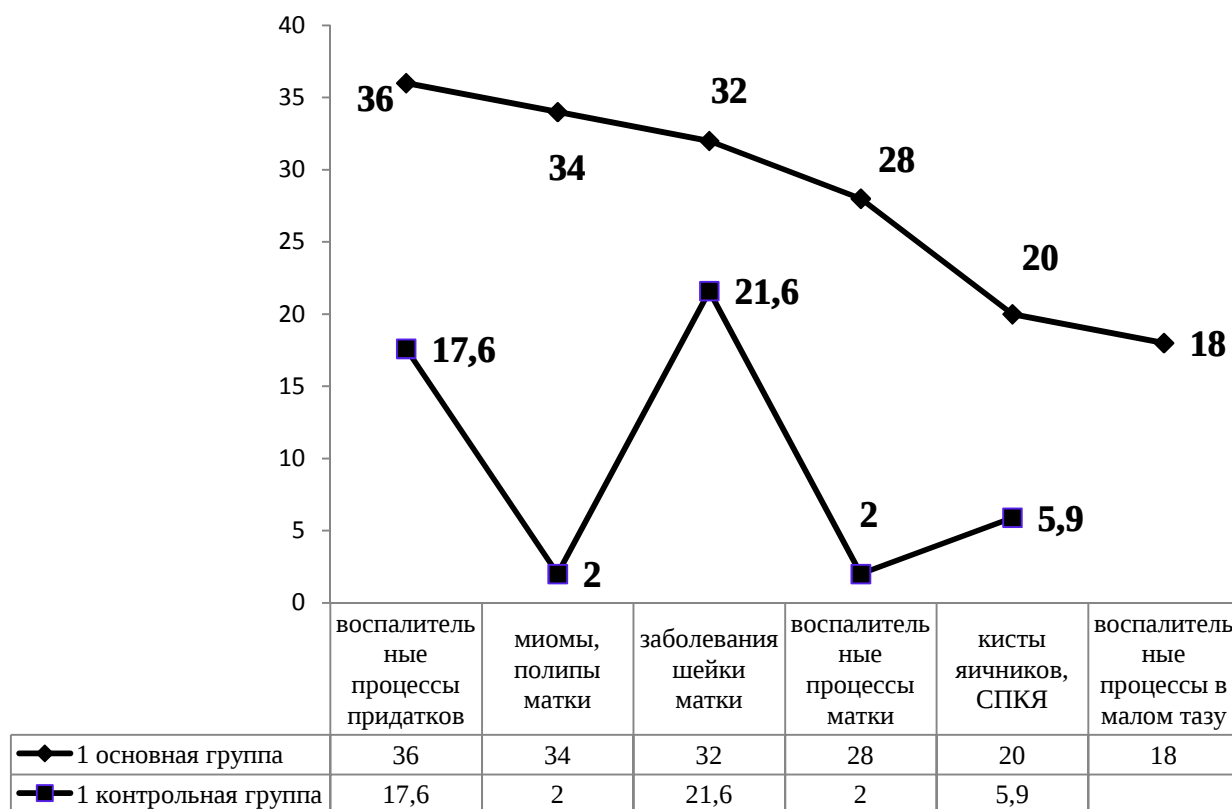


Рисунок 6 – Перенесенные гинекологические заболевания среди обследуемых групп (%)

У 17 ( $34,0\pm6,7\%$ ) пациенток 1-й основной группы были различных величин миомы и полипы матки и у 1 ( $2,0\pm1,9\%$ ) – 1-й контрольной ( $\chi^2=15,6$ ;  $p<0,001$ ). Из них у 10 ( $20,0\pm5,7\%$ ) женщин были миомы матки малых размеров, 7 ( $14,0\pm4,9\%$ ) – полипы полости матки и цервикального канала.

Заболевания шейки матки (эрозии) наблюдалось у 16 ( $32,0\pm6,6\%$ ) женщин на 50 обследованных 1-й основной и у 11 ( $21,6\pm5,8\%$ ) – 1-й контрольной группы ( $p>0,05$ ).

Воспалительные процессы, происходящие в матке, были выявлены у 14 ( $28,0\pm6,3\%$ ) пациенток 1-й основной группы и у 1 ( $2,0\pm1,9\%$ ) – 1-й контрольной ( $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,001$ ). Из них был зарегистрирован 1 случай ХЭ ( $2,0\pm2,0\%$ ) и 13 ( $26,0\pm6,2\%$ ) – эндометриоза, аденомиоза среди женщин, страдающих бесплодием. В 1-й контрольной группе был 1 случай ХЭ.

Кисты яичников, СПКЯ наблюдались у 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) пациенток на 50 обследованных основной и у 3 ( $5,9 \pm 3,3\%$ ) – 1-й контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Из них среди женщин, страдающих ХЭ, в 7 случаях ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) были выявлены кисты и в 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) – СПКЯ. В 1-й контрольной группе у 3 пациенток были обнаружены кисты.

Наличие воспалительного процесса в малом тазу было отмечено среди 9 ( $18,0 \pm 5,4\%$ ) женщин 1-й основной группы.

Анализ основных гематологических показателей 1-й основной группы выявил, что средний уровень эритроцитов составил  $4,44 \pm 0,66 \times 10^{12}$  кл/л, гемоглобина –  $127,0 \pm 3,1$  г/л, гематокрита –  $39,4 \pm 0,6\%$ , тромбоцитов –  $262,9 \pm 9,8 \times 10^9$  кл/л, лейкоцитов –  $6,37 \pm 0,27 \times 10^9$  кл/л, лимфоцитов –  $33,9 \pm 1,2\%$ . Среди женщин 1-й контрольной группы данные показатели соответственно составили  $4,54 \pm 0,08$ ;  $136,9 \pm 2,1$ ;  $41,0 \pm 0,7$ ;  $276,8 \pm 10,8$ ;  $6,13 \pm 0,19$ ;  $34,0 \pm 1,3$ , соответственно ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ показателей 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал, что уровень эритроцитов на 1,2% меньше ( $\chi^2 = 0,3$ ;  $p > 0,05$ ), гемоглобина – на 6,8% ниже ( $\chi^2 = 1,7$ ;  $p > 0,05$ ), гематокрита – на 3,9% ниже ( $\chi^2 = 0,2$ ;  $p > 0,05$ ), тромбоцитов – на 5,0% ниже ( $\chi^2 = 0,9$ ;  $p > 0,05$ ), лейкоцитов – на 4,0% выше ( $\chi^2 = 1,03$ ;  $p > 0,05$ ), лимфоцитов – в 1 раз ниже ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ).

Среди женщин, страдающих ХЭ были выявлены значения выходящие за пределы рефератных: у 9 ( $20,5 \pm 6,1\%$ ) женщин по уровню эритроцитов ( $\chi^2 = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ), 8 ( $18,2 \pm 5,8\%$ ) – гемоглобина ( $\chi^2 = 0,99$ ;  $p > 0,05$ ), 6 ( $14,6 \pm 5,5\%$ ) – по уровню гематокрита ( $\chi^2 = 0,25$ ;  $p > 0,05$ ), 15 ( $36,6 \pm 7,5\%$ ) – лимфоцитов ( $\chi^2 = 0,15$ ;  $p > 0,05$ ) и у 4 ( $9,3 \pm 4,4\%$ ) – лейкоцитов ( $\chi^2 = 0$ ;  $p > 0,05$ ).

Основные биохимические показатели 1-й основной группы составили: средний уровень АЛТ был  $19,9 \pm 1,6$  Ед, АСТ –  $19,4 \pm 1,4$  Ед, мочевины –  $4,30 \pm 0,17$  ммоль/л, креатинина –  $74,2 \pm 1,8$  ммоль/л, общего холестерина –  $4,86 \pm 0,12$  ммоль/л, общего белка –  $72,4 \pm 0,8$  г/л и билирубина –  $72,4 \pm 0,8$  мкмоль/л. Среди женщин 1-й контрольной группы данные показатели соответственно соста-

вили  $18,0 \pm 0,8$ ;  $20,0 \pm 0,8$ ;  $4,71 \pm 0,19$ ;  $74,6 \pm 0,9$ ;  $4,0 \pm 0,1$ ;  $71,6 \pm 0,7$ ;  $12,8 \pm 0,5$ , соответственно ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ основных биохимических показателей крови среди пациенток 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал следующее: уровень АЛТ на 10,1% был выше ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p < 0,05$ ); АСТ, мочевины, креатинина и общего белка – без отличий, где  $\chi^2 = 5,5$ ;  $\chi^2 = 0,8$ ;  $\chi^2 = 1,07$ ; и  $\chi^2 = 3,2$ ,  $p > 0,05$ , соответственно; общего холестерина – на 21,5% выше ( $\chi^2 = 0$ ;  $p > 0,05$ ); уровень билирубина – на 8,5% ниже ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $p < 0,01$ ).

У 15 ( $32,6 \pm 6,9\%$ ) женщин 1-й основной группы показатели уровня общего билирубина и у 8 ( $21,6 \pm 6,8\%$ ) – общего холестерина были за пределами рефератных значений и имели статистически значимые различия ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $p < 0,001$  и  $\chi^2 = 6,47$ ;  $p < 0,05$ , соответственно). Незначимые различия были получены у 5 ( $10,9 \pm 4,6\%$ ) женщин по уровню АЛТ ( $\chi^2 = 3,56$ ;  $p > 0,05$ ), у 3 женщин ( $6,5 \pm 3,6\%$ ) – АСТ ( $\chi^2 = 1,56$ ;  $p > 0,05$ ), у 3 ( $7,0 \pm 3,9\%$ ) – общего белка крови ( $\chi^2 = 1,48$ ;  $p > 0,05$ ) и в 1-м случае ( $2,2 \pm 2,2\%$ ) – креатинина ( $\chi^2 = 0$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ основных показателей коагулограммы показал, что у женщин, страдающих ХЭ, в среднем уровень ПТИ составил 100,5%; АПТВ – 29,7 сек; ТВ – 15,5 сек; фибриноген – 2,98 г/л. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 102,3; 29,2; 12,8; 2,98, соответственно ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ). У 29 ( $70,7 \pm 7,1\%$ ) женщин 1-й основной группы были выявлены показатели отличные от рефератных значений по уровню показателя ТВ ( $\chi^2 = 37,5$ ;  $p < 0,001$ ), 42 ( $100,0 \pm 0,0\%$ ) – АПТВ ( $\chi^2 = 0$ ;  $p > 0,05$ ); 6 ( $13,3 \pm 5,1\%$ ) – ПТИ ( $\chi^2 = 2,48$ ;  $p > 0,05$ ); 7 ( $17,1 \pm 5,9\%$ ) – фибриногена ( $\chi^2 = 3,72$ ;  $p > 0,05$ ).

Анализ основных показателей гормонального статуса у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, показал, что в среднем уровень ФСГ составил  $6,93 \pm 0,46$  мЕд/л, ЛГ –  $5,20 \pm 0,34$  мЕд/л, эстрадиола –  $58,8 \pm 5,7$  пкг/л, пролактина –  $36,8 \pm 3,6$  мМЕ/л, прогестерона –  $285,0 \pm 27,9$  нмоль/л, АМГ –  $2,81 \pm 0,45$  мг/мл. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили  $4,99 \pm 0,39$ ;  $4,31 \pm 0,35$ ;  $66,3 \pm 4,6$ ;  $44,8 \pm 3,0$ ;  $337,9 \pm 29,2$ ;  $4,45 \pm 1,98$ , соответственно ( $p < 0,01$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика эндокринного статуса женщин обследуемых групп

| Показатели,<br>среднее значение<br>( $M \pm m$ ) | Группы                 |                           | t – парный критерий Стьюдента,<br>p – уровень достоверности, $\chi^2$ |
|--------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                                  | 1-я основная<br>(n=50) | 1-я контрольная<br>(n=51) |                                                                       |
| 1                                                | 2                      | 3                         | 4                                                                     |
| ФСГ (МЕД/л)<br>2,8–11,3                          | 6,93 $\pm$ 0,46        | 4,99 $\pm$ 0,39           | t=2,99, p<0,01*;<br>$\chi^2$ =8,3, p<0,05*                            |
| ЛГ (мМЕ/л)<br>1,1–8,7                            | 5,20 $\pm$ 0,34        | 4,31 $\pm$ 0,35           | t =1,76, p>0,05;<br>$\chi^2$ =2,6, p>0,05                             |
| Эстрадиол (пкг/л)<br>фол. фаза<br>38,1–190,4     | 58,8 $\pm$ 5,7         | 66,3 $\pm$ 4,6            | t =0,94, p>0,05;<br>$\chi^2$ =6,08, p<0,05*                           |
| Пролактин (мМЕ/л)<br>67–726                      | 36,8 $\pm$ 3,6         | 44,8 $\pm$ 3,0            | t =1,68, p>0,05;                                                      |
| Прогестерон<br>(нмоль/л)<br>0,5–6,0              | 285,0 $\pm$ 27,9       | 337,9 $\pm$ 29,2          | t =1,24, p>0,05;<br>$\chi^2$ =1,4, p>0,05                             |
| ТТГ (мкМЕ/л)<br>0,23–3,4                         | 1,59 $\pm$ 0,14        | 1,58 $\pm$ 0,11           | t =0,08, p>0,05;<br>$\chi^2$ =2,1, p>0,05                             |
| Т3 (нмоль/л)<br>1,0 – 2,8                        | 2,03 $\pm$ 0,23        | 1,55 $\pm$ 0,13           | t =1,99, p>0,05;<br>$\chi^2$ =1,6, p>0,05                             |
| Т4 (нмоль/л)<br>10,0–23,2                        | 13,49 $\pm$ 0,43       | 14,55 $\pm$ 0,41          | t =1,71, p>0,05;<br>$\chi^2$ =3,6, p>0,05                             |
| 17 – ОП (нмоль/л)<br>2,0–3,3                     | 2,38 $\pm$ 0,37        | 2,65 $\pm$ 0,27           | t =0,66, p>0,05;<br>$\chi^2$ =2,2, p>0,05                             |
| АМГ (мг/мл)<br>1–12,6                            | 2,81 $\pm$ 0,45        | 4,45 $\pm$ 1,98           | t =1,25, p>0,05                                                       |

| Продолжение таблицы 6                                                                      |             |            |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-------------------------------------------|
| 1                                                                                          | 2           | 3          | 4                                         |
| ДЭА-S (мкг/мл)<br>18–19 лет – 0,37–5,7<br>30–39 лет – 0,86–5,0<br>40–49 лет<br>0,34 – 2,75 | 2,71 ± 0,37 | 2,70±0,18  | t =0,02, p>0,05;<br>$\chi^2=0,7$ , p>0,05 |
| Тестостерон<br>(нмоль/л)<br>0,5–4,3                                                        | 1,84±0,21   | 2,08±0,14  | t =0,87, p>0,05;<br>$\chi^2=4,3$ , p>0,05 |
| Кортизол<br>(ннмоль/л)<br>150–650                                                          | 413,7±71,3  | 420,9±66,2 | t =0,07, p>0,05;<br>$\chi^2=3,8$ , p>0,05 |

\* – разность показателей статистически значима по сравнению с данными 1-й контрольной группы.

В 1-й основной группе по показателям гормонального статуса по сравнению с 1-й контрольной было выявлено: уровень прогестерона на 17,9% оказался ниже, ЛГ – на 20,7% выше, тестостерона – на 11,6% ниже, ТТГ – на 0,9% выше, ТЗ – на 31,3% выше, Т4 – на 7,3% ниже, кортизола – на 1,7% ниже, ДЭА-S – на 0,4% выше, 17-ОП – на 10,2% ниже и уровень АМГ составил на 36,8% ниже. Статистически значимые различия были выявлены по следующим показателям: уровень эстрадиола на 11,3% был ниже, чем в 1-й контрольной группе ( $\chi^2=6,08$ ;  $p<0,05$ ), ФСГ – на 38,9% выше ( $\chi^2=8,3$ ;  $p<0,05$ ). Значения по данным были статистически не значимыми ( $p>0,05$ ):

У 18 (36,7±6,9%) женщин, страдающих бесплодием маточного генеза показатели уровня эстрадиола и 39 (78,0±5,9%) – прогестерона были за пределами рефератных значений, где  $\chi^2=9,76$ ;  $p<0,01$  и  $\chi^2=6,56$ ;  $p<0,05$ , соответственно, что указывает на статистически значимые различия.

Были получены статистически не достоверные отличия между группами по следующим показателям: ФСГ у 4 (8,0±3,8%) женщин,  $\chi^2=1,94$ ;  $p>0,05$ ; ЛГ –

9 ( $18,0 \pm 5,4\%$ ),  $\chi^2=1,54$ ;  $p>0,05$ ; пролактина – 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ),  $\chi^2=0,23$ ;  $p>0,05$ ; ТТГ – 3 ( $6,3 \pm 3,5\%$ ),  $\chi^2=2,99$ ;  $p>0,05$ ; ТЗ – 1 ( $14,3 \pm 13,2\%$ ),  $\chi^2=0,03$ ;  $p>0,05$ ; у 5 ( $10,2 \pm 4,3\%$ ) женщин из 15 по уровню Т4 –  $\chi^2=1,73$ ;  $p>0,05$ ; кортизола – ОП – 14 ( $63,6 \pm 10,3\%$ ),  $\chi^2=1,69$ ;  $p>0,05$ .

Анализ инфекционного статуса показал, что у 16 ( $32,0 \pm 6,6\%$ ) женщин 1-й основной группы встречалась уреоплазменная инфекция, у 13 ( $26,0 \pm 6,2\%$ ) – микоплазмоз, у 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) – хламидиоз, у 8 ( $16,0 \pm 5,2\%$ ) – гарднереллез, у 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) – гепатит В и у одной ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – сифилис. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили: 15 ( $29,4 \pm 6,4\%$ ), 6 ( $11,8 \pm 4,5\%$ ), 6 ( $11,8 \pm 4,5\%$ ), 5 ( $9,8 \pm 4,2\%$ ), случаи гепатита В не наблюдались, 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) – сифилис, соответственно (ОШ=1,13, ОШ=2,64; ОШ=1,88; ОШ=1,75; ОШ=5,31; ОШ=0,50. Значимых отличий по данным показателям между группами не выявлено –  $t=1,72$ ;  $p>0,05$ . В 1-й контрольной группе у одной пациентки был выявлен случай гепатита С ( $2,0 \pm 1,9$ ), ОШ=0,08 (рисунок 7).

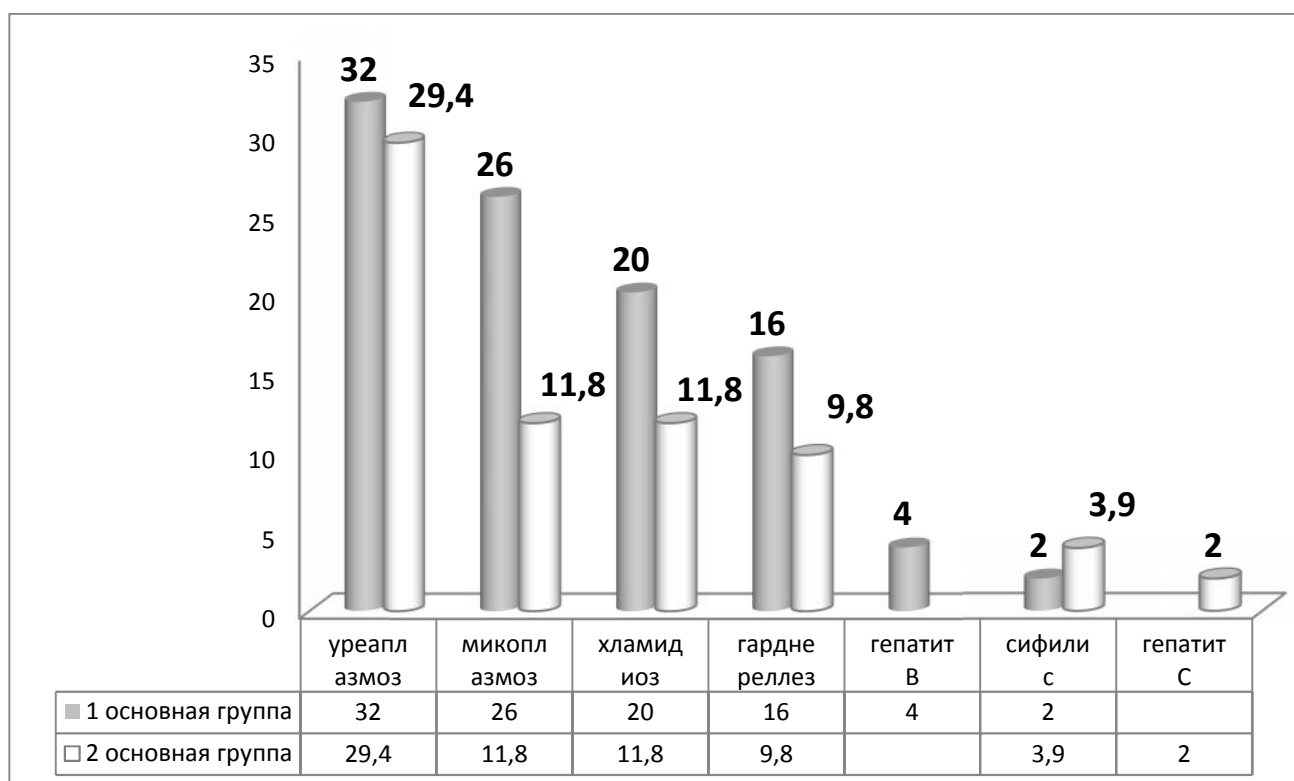


Рисунок 7 –Виды инфекций, передаваемых половым путем  
среди обследуемых женщин (%)

Из TORCH инфекций были выявлены специфические иммуноглобулины только класса IgG, иммуноглобулинов класса IgM не отмечалось в исследуемых группах. Среди женщин, страдающих ХЭ у 32 ( $64,0 \pm 6,8\%$ ) из них был выявлен вирус краснухи, у 24 ( $48,0 \pm 7,1\%$ ) – цитомегаловирус, у 24 ( $48,0 \pm 7,1\%$ ) – вирус простого герпеса и у 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) пациенток обнаружена токсоплазменная инфекция. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 6 ( $11,8 \pm 4,5\%$ ), 13 ( $25,5 \pm 6,1\%$ ), 12 ( $23,5 \pm 5,9\%$ ), 6 ( $11,8 \pm 4,5\%$ ), соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) (рисунок 8).

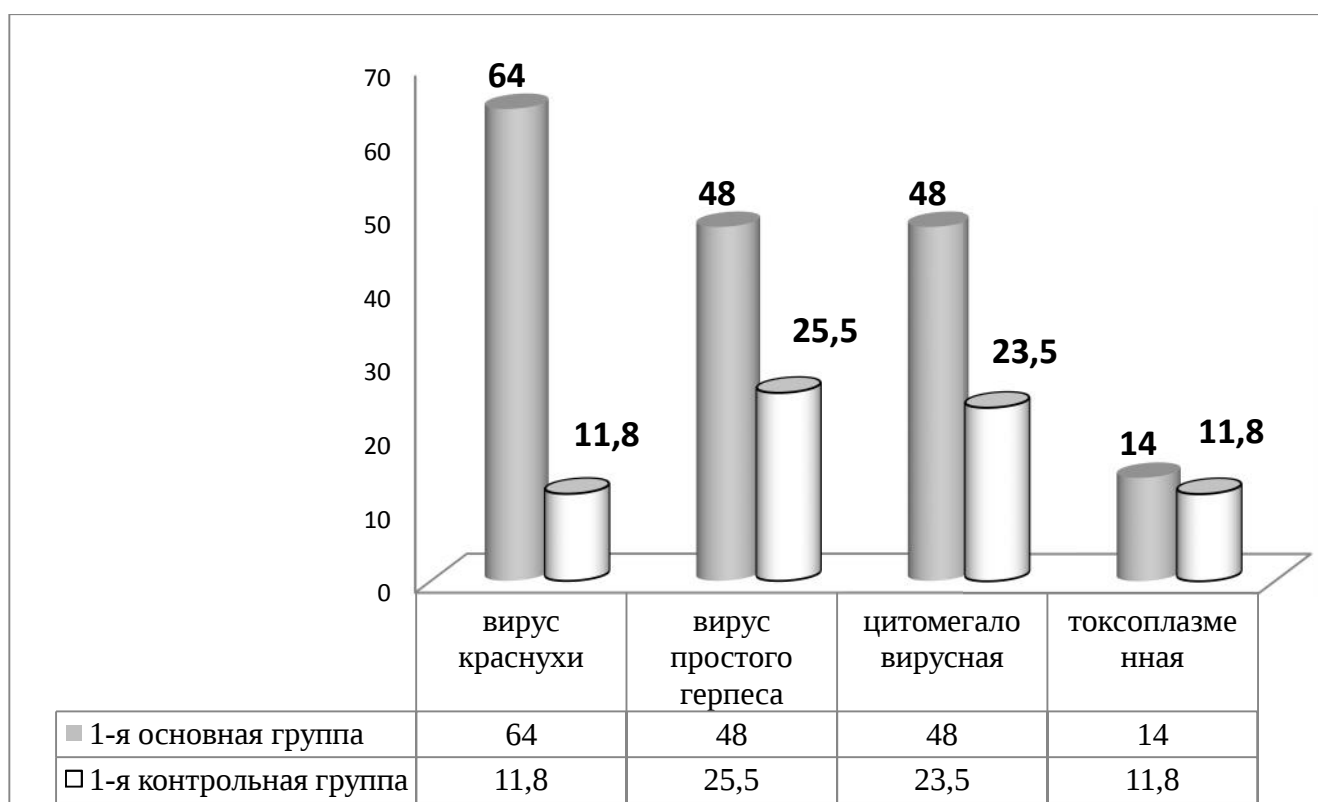


Рисунок 8 – Частота инфекции TORCH– комплекса, среди обследуемых женщин

Посев из цервикального канала показал, что среди пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза в 17 ( $34,0 \pm 6,7\%$ ) случаях были получены посевы микроорганизмов, из них в 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) – *Gardnerella vaginalis*, 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) – *Ureaplasma urealyticum*, 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) – *Mycoplasma hominis*, 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) – *Candida albicans*, у одной пациентки – кишечная палочка ( $2,0 \pm 2,0\%$ ). В 1-й контрольной

ной группе были получены положительные посевы у 4 ( $7,8 \pm 3,8\%$ ) женщин, из них по 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) случая приходилось на *Streptococcus* и *Candida albicans*.

Анализ микроскопического исследования показал, что в 23 ( $64,0 \pm 6,8\%$ ) случаях среди женщин 1-й основной группы флора была смешанная, у 16 ( $32,0 \pm 6,6\%$ ) – кокковая, у 11 ( $22,0 \pm 5,9\%$ ) – палочковая, а в 1-й контрольной группе больше всего была палочковая флора – 41 ( $80,4 \pm 5,6\%$ ) случай, в 8 ( $15,7 \pm 5,1\%$ ) – смешанная, 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) – кокковая.

#### **4.2. Состояние эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза**

Ультразвуковое исследование органов малого таза в 1-ю фазу менструального цикла показало, что среди женщин, страдающих ХЭ, среднее значение длины матки составило  $50,6 \pm 1,0$ , толщины –  $37,5 \pm 1,2$ , ширины –  $50,2 \pm 1,0$ . В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили  $49,12 \pm 1,22$ ,  $38,28 \pm 1,13$ ,  $44,88 \pm 1,42$ , соответственно ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Среднее значение М-эхо в 1 фазу менструального цикла, среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, составило  $3,39 \pm 0,10$ , в 1-й контрольной группе –  $5,72 \pm 0,28$ , что на 40,8% выше ( $\chi^2 = 36,5$ ;  $p < 0,001$ ). У 37 ( $74,0 \pm 6,2\%$ ) женщин 1-й основной группы показатель М-эхо в 1-й фазе менструального цикла был ниже рефератных значений, у 13 ( $26,0 \pm 6,2\%$ ) – в пределах ( $\chi^2 = 33,6$ ;  $p < 0,001$ ).

В 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) случаях, среди женщин 1-й основной группы были обнаружены в виде единичных и множественно встречающихся, небольших размеров миоматозные узлы матки. У 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) женщин была выявлена неоднородная, диффузно неоднородная структура эндометрия с гиперэхогенными и точечными включениями, в 1-й контрольной группе структура эндометрия была однородной у 51 исследуемой женщины ( $100,0 \pm 0,0\%$ ).

Во 2-ю фазу менструального цикла в 31 (62,0±6,9%) случае толщина эндометрия была меньше 8 мм, 19 (38,0±6,9%) – больше 8 мм. В среднем М-эхо составило в 1-й основной группе 8,18±2,30, в 1-й контрольной – 12,30±0,20, что на 32,0% выше ( $\chi^2=59,4$ ;  $p<0,001$ ). В 46 (92,0±3,8%) случаях показатель М-эхо был ниже рефератных значений, 4 (8,0±3,8%) – в пределах ( $\chi^2=55,6$ ;  $p<0,001$ ).

При оценке состояния яичников 1-й основной группы выявлено, что объем правого яичника составлял 55,4±20,0 мм<sup>3</sup>, левого – 61,7±3,5, в 1-й контрольной группе объем правого яичника был на 41,9% меньше, а левого – в 1,1 раз больше, где  $\chi^2=3,3$ ;  $p>0,05$ . У 6 женщин (12,2±4,7%), страдающих ХЭ, объем левого яичника отличался от показателей в 1-й контрольной группе ( $\chi^2=1,89$ ;  $p>0,05$ ), у 3 женщин (6,0±3,4%) – по объему правого яичника ( $\chi^2=0,35$ ;  $p>0,05$ ). В 7 (14,0±4,9%) случаях были выявлены сниженный резерв яичников и 4 (8,0±3,8%) – кисты небольших размеров среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза.

При проведении доплерометрического исследования у женщин 1-й основной группы было выявлено, что у 36 (72,0±6,3%) была визуализация радиальных сосудов, у 31 (62,0±6,9%) – базальных, у 10 (20,0±5,7%) – спиральных. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно были – 51 (100,0±0,0%), 44 (86,3±4,8%), 21 (41,2±6,9%), соответственно ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ).

Показатель пульсационного индекса (ПИ) сосудов матки у женщин 1-й основной группы в маточных артериях составил 2,652±0,008, в аркуатных – 1,927±0,008, в радиальных – 1,38±0,01, в базальных – 0,99±0,01, в спиральных – 0,73±0,02. Данные имели статистически значимые отличия по отношению к 1-й контрольной группе: в маточных артериях ПИ был на 16,6% выше ( $t=19,4$ ;  $p<0,001$ ), аркуатных – на 31,2% выше ( $t=45,3$ ;  $p<0,001$ ), радиальных – на 50,3% выше ( $t=32,5$ ;  $p<0,001$ ), базальных – на 42,0% выше ( $t=19,2$ ;  $p<0,001$ ), спиральных – на 41,7% выше ( $t=11,3$ ;  $p<0,001$ ) (таблица 7).

Показатели ПИ сосудов матки 1-й основной группы, имел следующие отличия по сравнению с 1-й контрольной группой: у 50 (100,0±0,0%) пациенток в аркуатных артериях показатель был выше ( $\chi^2=97,04$ ;  $p<0,001$ ), у 36 (100,0±0,0%)

– в радиальных артериях был выше ( $\chi^2=82,9$ ;  $p<0,001$ ), у 31 ( $100,0\pm0,0\%$ ) – в базальных артериях был выше ( $\chi^2=70,9$ ;  $p<0,001$ ) и у 10 ( $100,0\pm0,0\%$ ) – был выше показатель в спиральных артериях ( $\chi^2=26,5$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 7–Показатели кровотока сосудов матки (пульсационный индекс) у женщин исследуемых групп

| Наименование<br>артерий | Пульсационный индекс (ПИ), (Mcp±m) |                           | t – парный кри-<br>терий Стьюдента,<br>p – уровень дос-<br>товерности, $\chi^2$ |
|-------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Группы                             |                           |                                                                                 |
|                         | 1-я основная<br>(n=50)             | 1-я контрольная<br>(n=51) |                                                                                 |
| Маточные                | 2,652±0,008                        | 2,27±0,01                 | t=19,4, p<0,001*;<br>$\chi^2=0$ , p>0,05                                        |
| Аркуатные               | 1,927±0,008                        | 1,469±0,006               | t=45,3, p<0,001*;<br>$\chi^2=101$ ,p<0,001*;                                    |
| Радиальные              | 1,38±0,01                          | 0,924±0,008               | t=32,5, p<0,001*;<br>$\chi^2=87$ , p<0,001*                                     |
| Базальные               | 0,99±0,01                          | 0,701±0,007               | t=19,2, p<0,001*;<br>$\chi^2=75$ , p<0,001*                                     |
| Спиральные              | 0,73±0,02                          | 0,518±0,009               | t=11,3, p<0,001*;<br>$\chi^2=31$ , p<0,001*                                     |

\* – разность показателей статистически значима по сравнению с данными 1-й контрольной группы.

Показатель индекса резистентности (ИР) сосудов матки среди женщин, страдающих ХЭ, в маточных артериях составил 1,223 $\pm$ 0,007, в аркуатных – 0,98 $\pm$ 0,01, в радиальных – 0,831 $\pm$ 0,009, в базальных – 0,716 $\pm$ 0,008, в спиральных – 0,66 $\pm$ 0,01. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 0,859 $\pm$ 0,006; 0,648 $\pm$ 0,008; 0,513 $\pm$ 0,006; 0,438 $\pm$ 0,008; 0,39 $\pm$ 0,01, соответственно (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001) (таблицы 8).

Таблица 8– Показатели доплерометрии сосудов матки (индекс резистентности) у женщин исследуемых групп

| Наименование<br>артерий | Индекс резистентности (ИР),<br>(Mcp±m) |                           | t – парный критерий<br>Стьюдента, р – уро-<br>вень достоверности, $\chi^2$ |
|-------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                         | Группы                                 |                           |                                                                            |
|                         | 1-я основная<br>(n=50)                 | 1-я контрольная<br>(n=51) |                                                                            |
| Маточные                | 1,223 ±0,007                           | 0,859±0,006               | t=38,9, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =101, p<0,001*                               |
| Аркуатные               | 0,98±0,01                              | 0,648±0,008               | t=21,9, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =101, p<0,001*                               |
| Радиальные              | 0,831±0,009                            | 0,513±0,006               | t=28,8,p<0,001*;<br>$\chi^2$ =87, p<0,001*                                 |
| Базальные               | 0,716±0,008                            | 0,438±0,008               | t=23,9, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =75, p<0,001*                                |
| Спиральные              | 0,66±0,01                              | 0,39±0,01                 | t=13,3, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =31, p<0,001*                                |

\* – разность показателей статистически значима по сравнению с данными 1-й контрольной группой.

Выявлены следующие статистически значимые отличия между группами: в маточных артериях ИР был на 42,4% выше по отношению к контролю (t=38,9; p<0,001), в аркуатных – на 51,5% выше (t=21,9; p<0,001), в радиальных – на 61,9% выше (t=28,8; p<0,001), в базальных – на 63,5% выше (t=23,9; p<0,001), в спиральных – на 69,5% выше (t=13,3; p<0,001) (рисунок 9).

У 50 (100,0 $\pm$ 0,0%) пациенток показатель ИР в маточных и аркуатных артериях был отличный от рефератных значений ( $\chi^2=97,04$ ; p<0,001), у 36 (100,0 $\pm$ 0,0%) – в радиальных артериях ( $\chi^2=82,9$ ; p<0,001), у 31 (100,0 $\pm$ 0,0%) – в базальных артериях ( $\chi^2=70,9$ ; p<0,001) и у 10 (100,0 $\pm$ 0,0%) – в спиральных артериях ( $\chi^2=26,5$ ; p<0,001).

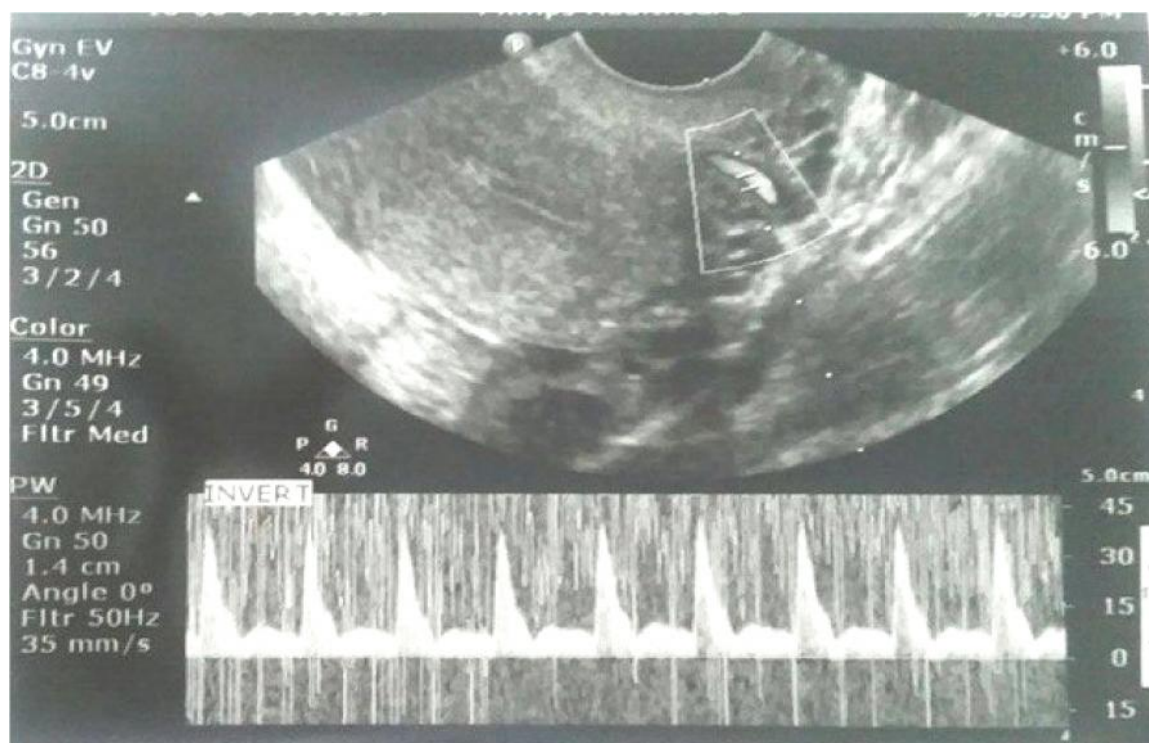


Рисунок 9 – Допплерография сосудов матки (пульсационный индекс в маточной артерии у пациентки 1982 года рождения, страдающей бесплодием маточного генеза (ПИ= 2,61)).

Показатель систоло-диастолического (С/Д) отношения сосудов матки среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, в маточных артериях составил  $8,349 \pm 0,008$ , в аркуатных –  $5,280 \pm 0,008$ , в радиальных –  $3,97 \pm 0,01$ , в базальных –  $2,74 \pm 0,03$ , в спиральных –  $2,21 \pm 0,01$ . В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили  $6,171 \pm 0,001$ ;  $3,392 \pm 0,009$ ;  $2,36 \pm 0,02$ ;  $1,94 \pm 0,01$ ;  $1,78 \pm 0,01$ , соответственно ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 9).

Анализируя данный показатель 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной выявились следующие статистически значимые различия: в маточных артериях показатель С/Д отношения на 35,3% выше ( $t=114$ ;  $p < 0,001$ ), в аркуатных артериях – на 55,7% выше ( $t=157$ ;  $p < 0,001$ ), в радиальных артериях – на 68,0% выше ( $t=62,8$ ;  $p < 0,001$ ), в базальных артериях – на 41,6% выше ( $t=25,8$ ;  $p < 0,001$ ), в спиральных артериях – на 24,6% выше ( $t=21,3$ ;  $p < 0,001$ ), что говорит о выраженных изменениях кровотока в эндометрии.

Таблица 9 – Допплерометрия сосудов матки (систолю-диастолическое отношение) у женщин исследуемых групп

| Наименование<br>артерий | Систолю-диастолическое отношение<br>(С/Д), (Мср±m) |                           | t – парный кри-<br>терий Стьюдента,<br>p –уровень дос-<br>товерности, $\chi^2$ |
|-------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                         | Группы                                             |                           |                                                                                |
|                         | 1-я основная<br>(n=50)                             | 1-я контрольная<br>(n=51) |                                                                                |
| Маточные                | 8,349±0,008                                        | 6,17±0,01                 | t=114, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =101, p<0,001*                                    |
| Аркуатные               | 5,280±0,008                                        | 3,392±0,009               | t=157, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =101, p<0,001*                                    |
| Радиальные              | 3,97±0,01                                          | 2,36±0,02                 | t=62,8,p<0,001*;<br>$\chi^2$ =87, p<0,001*                                     |
| Базальные               | 2,74±0,03                                          | 1,94±0,01                 | t=25,8, p<0,001*;<br>$\chi^2$ =75, p<0,001*                                    |
| Спиральные              | 2,21±0,01                                          | 1,78±0,01                 | t=21,3,p<0,001*;<br>$\chi^2$ =31, p<0,001*                                     |

\* – разность показателей статистически значима по сравнению с данными 1-й контрольной группой.

У 50 (100,0±0,0%) женщин показатель С/Д в маточных и аркуатных артериях был выше рефератных значений ( $\chi^2=97,04$ ; p<0,001), на 36 (100,0±0,0%) выше в радиальных артериях ( $\chi^2=82,9$ ; p<0,001), на 31 (100,0±0,0%) выше в базальных артериях ( $\chi^2=70,9$ ; p<0,001) и у 10 (100,0±0,0%) показатель был выше в спиральных артериях ( $\chi^2=26,5$ ; p<0,001).

При проведении гистероскопического метода исследования полости матки у 16 (32,0±6,6%) женщин макроскопическая картина была в виде неравномерной окраски слизистой эндометрия, у 14 (28,0±6,3%) – гиперемии слизистой, у 11 (22,0±5,9%) – полиповидных нарастаний, у 9 (18,0±5,4%) – точечных крово-

излияний, у 8 ( $16,0 \pm 5,2\%$ ) – очаговой гипертрофии, и у 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) женщин – неравномерной толщины.

По данным гистологического исследования биоптатов эндометрия среди женщин с верифицированным ХЭ, в 15 ( $30,0 \pm 6,5\%$ ) случаях обнаружены воспалительные изменения: лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, лимфоциты, расположенные преимущественно вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно, наличие плазматических клеток, гистиоцитов, участков сгущения нейтрофильной инфильтрации, встречающихся не только во всех функциональных слоях, но и в базальном (рисунок 10).

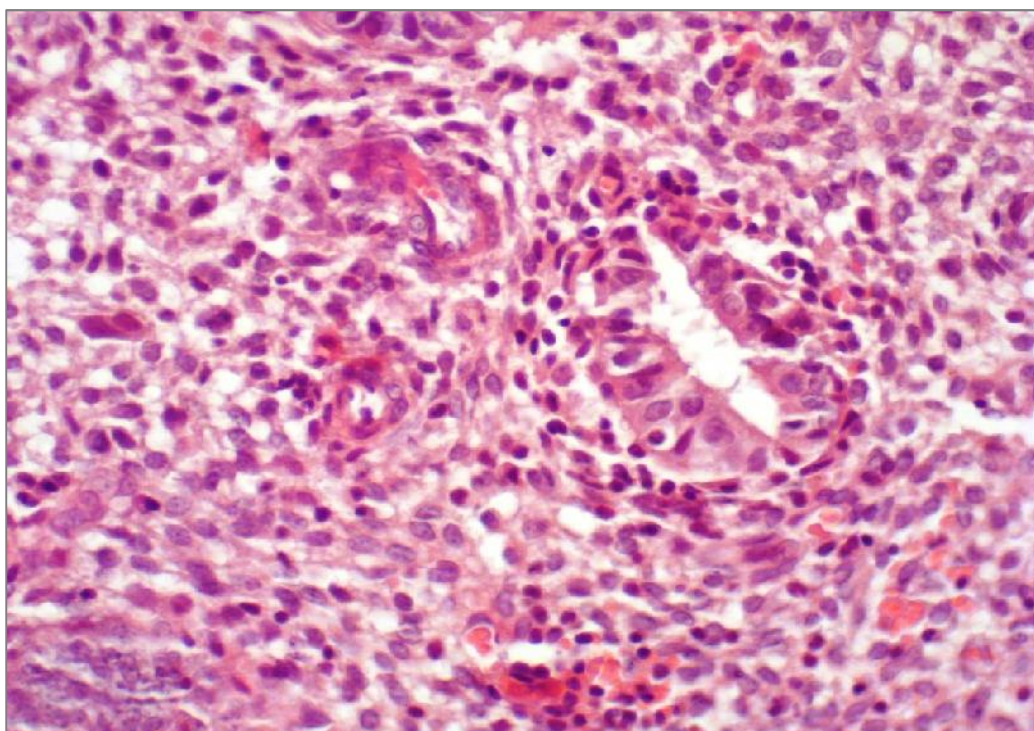


Рисунок 10 – Инфильтрация эпителия эндометриальной железы лимфоцитами и плазматическими клетками. (Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 100$ )

В 15 случаях ( $30,0 \pm 6,5\%$ ) выявлены изменения эндометрия в виде наличия участков очагового и диффузного фиброза стромы, фиброзных микрополипов (рисунок 11), в 6 ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) – гиперпластического поражения, в 5 ( $10,0 \pm 4,2\%$ ) – гипопластического варианта эндометрия, в 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) – очагового или диффузного склеротического поражения стромы, склеротических изменений стенок

спиральных артерий. В 40 случаях ( $80,0 \pm 5,7\%$ ) наблюдался смешанный тип повреждения эндометрия.

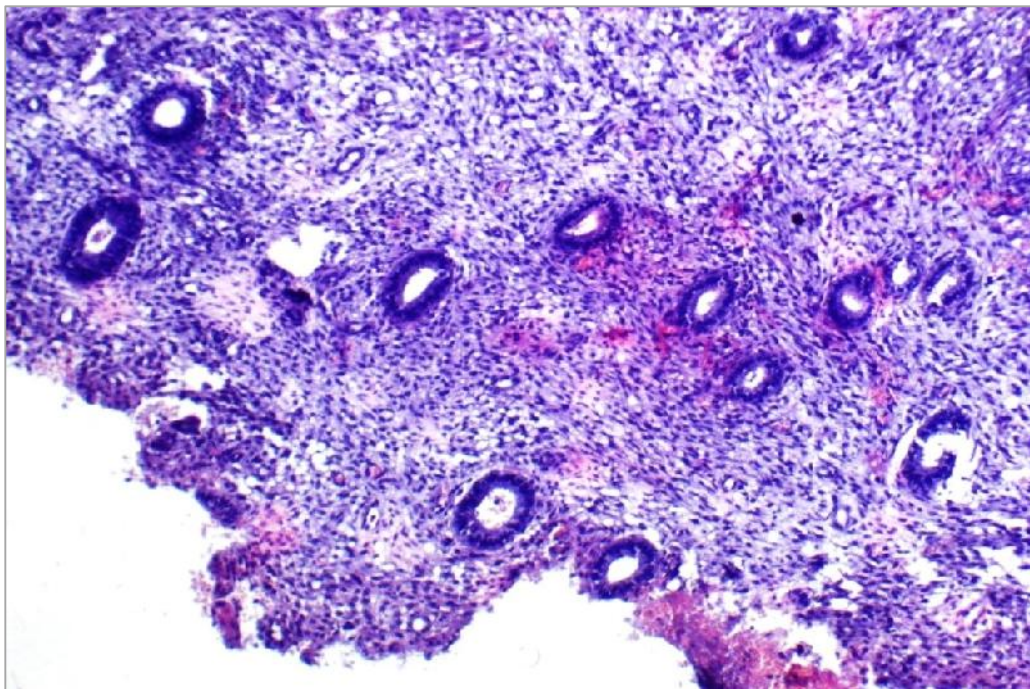


Рисунок 11 – Изменения в строме эндометрия: веретенообразно-измененные стромальные клетки и фиброз. (Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 100$ )

При морфологическом исследовании характера поражения эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, выявлено, что в 27 случаях ( $54,0 \pm 7,0\%$ ) воспалительные изменения наблюдались в виде очаговых лимфолейкоцитарных инфильтраций, в 15 ( $30,0 \pm 6,5\%$ ) – диффузные лимфолейкоцитарные инфильтраты и в 6 случаях ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) – наличия плазматических клеток (рисунок 12). Диффузный и очаговый фиброз стромы эндометрия был выявлен у 15 пациенток ( $30,0 \pm 6,5\%$ ), полипы – 11 ( $22,0 \pm 5,9\%$ ), диффузный и очаговый склероз базальных артерий – 6 ( $12,0 \pm 4,6\%$ ), гиперплазия эндометрия – 6 ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) и гипоплазия эндометрия – 5 ( $10,0 \pm 4,2\%$ ) (таблица 10).

Иммуногистохимическое обследование показало, что у 39 ( $78,0 \pm 5,9\%$ ) женщин 1-й основной группы накопление эстрогеновых рецепторов в клетках стромы было в виде скоплений малого количества, у 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) – умеренного и в одном случае ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – большого, интенсивность окрашивания при этом составляла  $124,2 \pm 7,8$  балла (54–202) (рисунок 13).

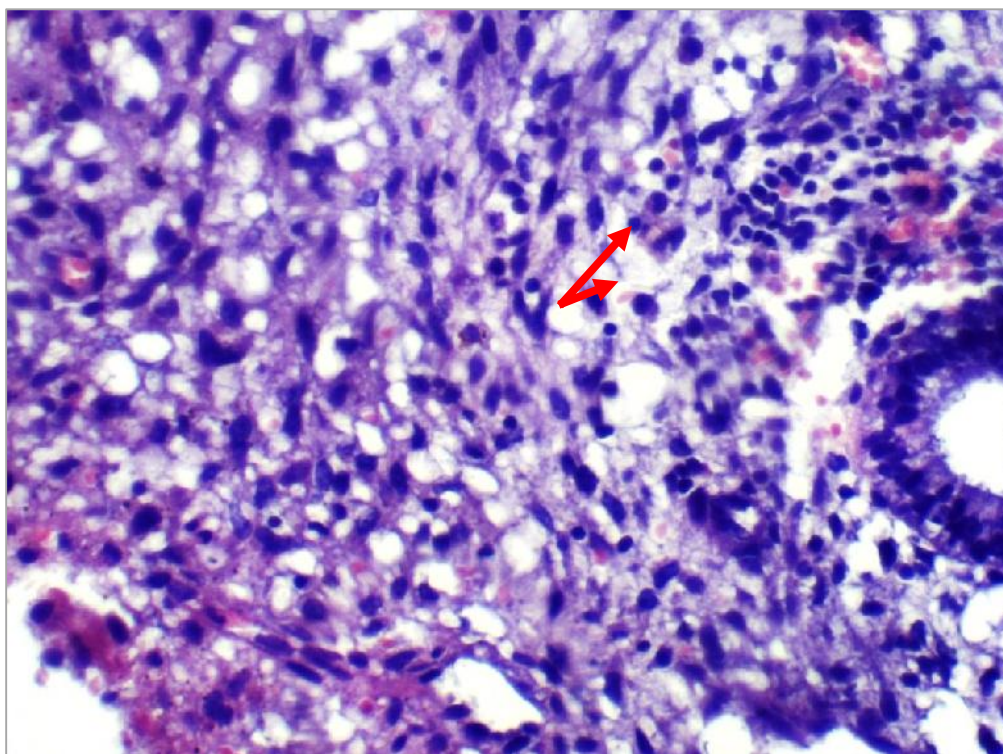


Рисунок 12 – Инфильтрация плазматическими клетками.  
(Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 100$ )

Таблица 10 – Морфологическое исследование эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Характеристика морфологических изменений эндометрия | 1-я основная группа<br>(n=50) |                |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
|                                                     | абс.                          | %              |
| Воспалительные изменения:                           |                               |                |
| – очаговые лимфо-лейкоцитарные инфильтраты          | 27                            | 54,0 $\pm$ 7,0 |
| – диффузные лимфо-лейкоцитарные инфильтраты         | 15                            | 30,0 $\pm$ 6,5 |
| – наличие плазматических клеток                     | 6                             | 12,0 $\pm$ 4,6 |
| Диффузный и очаговый фиброз стромы                  | 15                            | 30,0 $\pm$ 6,5 |
| Полипы эндометрия                                   | 11                            | 22,0 $\pm$ 5,9 |
| Диффузный и очаговый склероз базальных артерий      | 6                             | 12,0 $\pm$ 4,6 |
| Гиперплазия эндометрия                              | 6                             | 12,0 $\pm$ 4,6 |
| Гипоплазия эндометрия                               | 5                             | 10,0 $\pm$ 4,2 |

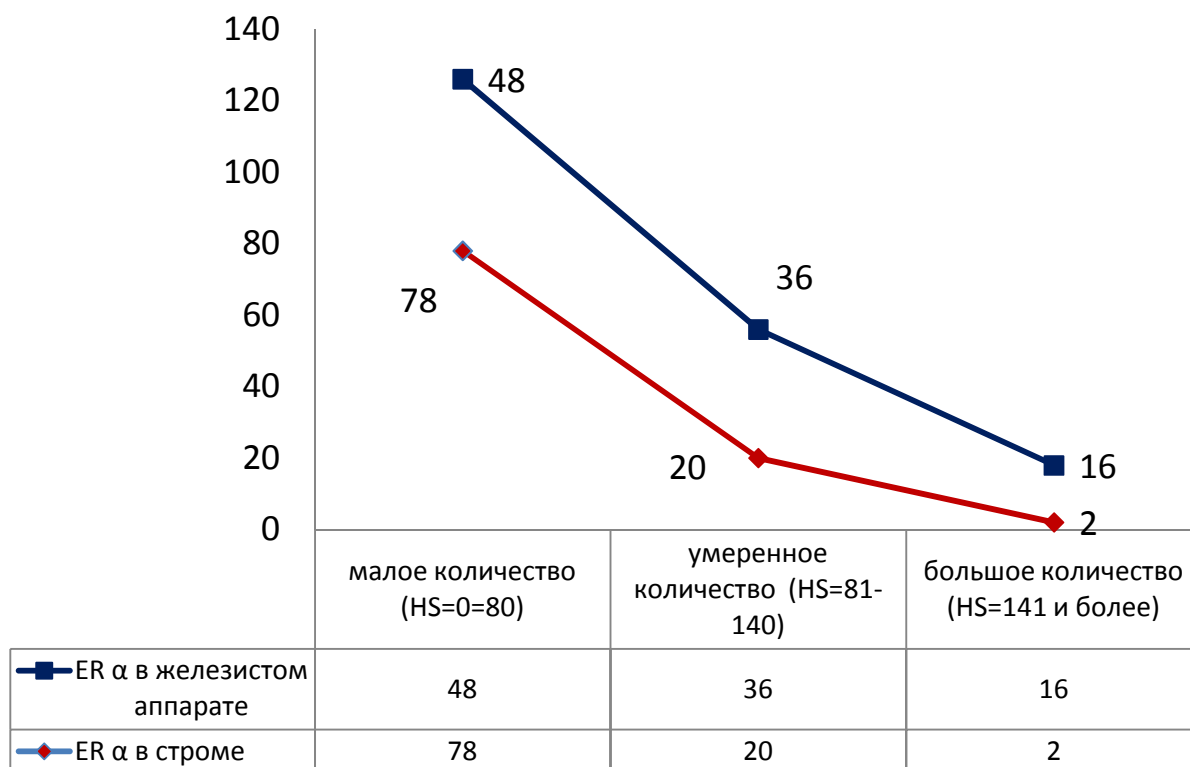


Рисунок 13 – Уровень накопления эстрогеновых рецепторов в строме и железистом аппарате эндометрия(%)

В железистом аппарате эндометрия уровень накопления эстрогеновых рецепторов в большинстве случаев отмечалось у 24 (48,0±7,1%) пациенток в виде малого количества, у 18 (36,0±6,8%) – умеренного и всего в 8 (16,0±5,2%) случаях – большого количества. Интенсивность окрашивания при этом составляла в среднем 188,5±8,2 балла (92–260).

Анализ уровня накопления прогестероновых рецепторов в строме эндометрия среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, показал, что у 39 женщин отмечалось скопление в виде большого количества (78,0±5,9%), у 10 (20,0±5,7%) – умеренного и всего в 1-м случае (2,0±2,0%) – малого количества, где интенсивность окрашивания в среднем составляла 124,2±7,8 балла (рисунок 14).

В железистом аппарате эндометрия уровень скопления прогестероновых рецепторов чаще отмечался в виде большого количества у 43 (86,0±4,9%) пациенток и у 7 (14,0±4,9%) – умеренного количества, а интенсивность окрашивания составила 242,8±12,8 балла (182–291).

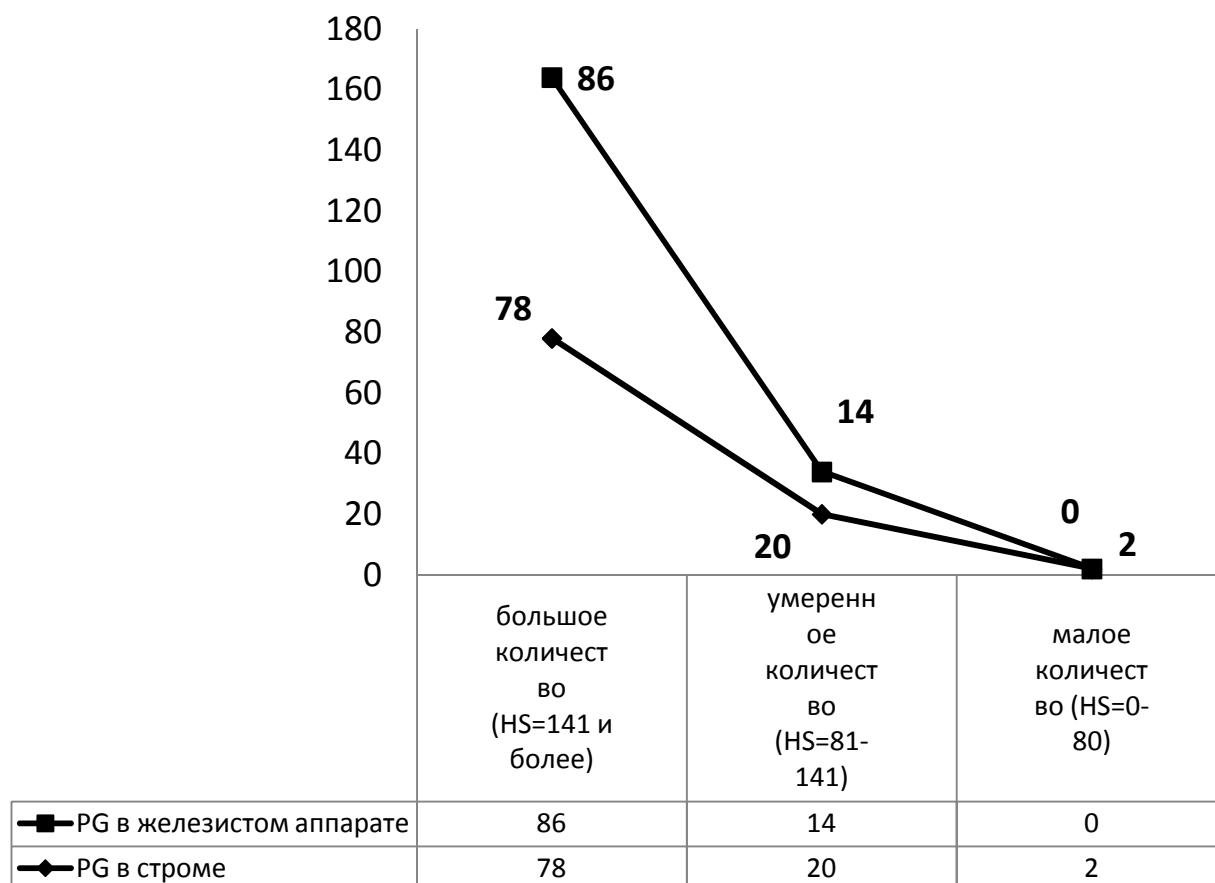


Рисунок 14 – Уровень накопления прогестероновых рецепторов в строме и железистом аппарате (%)

#### 4.3. Полиморфные гены эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у больных с бесплодием маточного генеза

В результате изучения полиморфного локуса rs2234693 гена *ESR1* (-397C/T) обнаружено (таблица 11), что наличие гетерозиготного генотипа TC было у 27 (45,7±6,5%) женщин 2-й основной группы и 52 (51,5±5,1%) – 2-й контрольной ( $p=0,59$ ). Гомозиготный генотип CC был выявлен в 23 (22,8±4,2%) случаях среди женщин 2-й контрольной группы и 8 (13,6±4,5%) – 2-й основной

( $p=0,23$ ). Статистически значимых различий по распределению частот генотипов СС и СТ между исследовательскими группами не выявлено (таблица 12).

Таблица 11 – Характеристика молекулярно-генетических маркеров для исследуемых групп.

| Наименование локуса | Последовательности олигонуклеотидных праймеров                                                         | Способ анализа         | Номенклатура аллелей (размер ДНК фрагментов, пн) |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|
| ESR1                | F: 5'-<br><b>GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3'</b><br>R:5'-<br><b>AGGTGTTGCCTATTATATTAACC</b><br><b>TTGA-3'</b> | ПЦР,<br>ПДРФ/<br>PvuII | T=350,<br>C= 105 и 245                           |
| ESR1                | F: 5'-<br><b>GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3'</b><br>R:5'-<br><b>AGGTGTTGCCTATTATATTAACC</b><br><b>TTGA-3'</b> | ПЦР,<br>ПДРФ/<br>XbaI  | A=350,<br>G=195 и 155                            |

Частота генотипа ТТ во 2-й основной группе, составила 24 ( $40,7 \pm 6,4\%$ ) случая, во 2-й контрольной – 26 ( $25,7 \pm 4,4\%$ ), где  $p < 0,05$ , что указывает на статистически значимые различия.

Сравнительный анализ частот аллелей показал, что аллель Т в 75 (63,6%) случаях наблюдался у женщин 2-й основной группы и в 104 (51,5%) – 2-й контрольной ( $p < 0,05$ ).

Таблица 12 – Встречаемость генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs2234693* гена *ESR1* (-397C/T) исследуемых женщин

| Генотипы,<br>Аллели |   | Группы                           |                                      | $\chi^2$ | p    | OR   |
|---------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|----------|------|------|
|                     |   | 2-я основная<br>(n=59), абс. (%) | 2-я контрольная<br>(n=101), абс. (%) |          |      |      |
| ТС                  |   | 27 (45,7±6,5)                    | 52 (51,5±5,0)                        | 0,29     | 0,59 | 0,79 |
| ТТ                  |   | 24 (40,7±6,4)                    | 26 (25,7±4,4)                        | 3,98     | 0,05 | 2,0  |
| СС                  |   | 8 (13,6±4,5)                     | 23 (22,8±4,2)                        | 1,48     | 0,23 | 0,53 |
| Аллели              | Т | 75 (63,6)                        | 104 (51,5)                           | 3,93     | 0,05 | 0,61 |
|                     | С | 43 (36,4)                        | 98 (48,5)                            |          |      |      |

В результате изучения полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1*(-351A>G), генотип АА встречался в 29 (49,1±6,5%) случаях среди женщин, страдающих ХЭ (2-я основная группа) и в 46 (45,5±5,0%) – 2-й контрольной группы. Частота редкого генотипа GG в обеих изученных выборках оказалась сходной 5 (8,5±3,6%) и 9 (8,9±2,8%) случаев. Встречаемость аллеля G и у пациенток 2-й основной и 2-й контрольной группах составили 29,7 и 31,7%, соответственно. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* между группами не выявлено, как видно из таблицы 13.

В результате изучения PROGINS полиморфизма гена прогестеронового рецептора генотип А1А1 был выявлен у 58 (98,3±1,7%) пациенток 2-й основной группы и у 95 (94,1±2,4%) – во 2-й контрольной. Редкий генотип А2А2 был выявлен только среди женщин 2-й контрольной группы в 1 (1,0±1,0%) случае. Значимых отличий в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружено, как видно из таблицы 14.

Таблица 13 – Встречаемость генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* (-351A>G) исследуемых женщин

| Генотипы,<br>Аллели |   | Группы                           |                                      | $\chi^2$ | p    | OR   |
|---------------------|---|----------------------------------|--------------------------------------|----------|------|------|
|                     |   | 2-я основная<br>(n=59), абс. (%) | 2-я контрольная<br>(n=101), абс. (%) |          |      |      |
| AA                  |   | 29 (49,1±6,5)                    | 46 (45,5±5,0)                        | 0,15     | 0,70 | 1,2  |
| AG                  |   | 25 (42,4±6,4)                    | 46 (45,5±5,0)                        | 0,05     | 0,82 | 0,88 |
| GG                  |   | 5 (8,5±3,6)                      | 9 (8,9±2,8)                          | 0,001    | 1,0  | 0,95 |
| Аллели              | A | 83 (70,3)                        | 138 (68,3)                           | 0,06     | 0,80 | 1,10 |
|                     | G | 35 (29,7)                        | 64 (31,7)                            |          |      |      |

Таблица 14 – Встречаемость генотипов и аллелей PROGINS полиморфизма гена прогестеронового рецептора исследуемых женщин

| Генотипы,<br>Аллели |    | Группы                           |                                      | $\chi^2$ | p    | OR    |
|---------------------|----|----------------------------------|--------------------------------------|----------|------|-------|
|                     |    | 2-я основная<br>(n=59), абс. (%) | 2-я контрольная<br>(n=101), абс. (%) |          |      |       |
| A1A1                |    | 58 (98,3±1,7)                    | 95 (94,1±2,4)                        | 0,75     | 0,39 | 3,66  |
| A1A2                |    | 1 (1,7±1,7)                      | 5 (4,9±2,2)                          | 0,38     | 0,54 | 0,33  |
| A2A2                |    | –                                | 1 (1,0±1,0)                          | 0,001    | 1,0  | 0,001 |
| Аллели              | A1 | 117 (96,7)                       | 195 (96,5)                           | 0,001    | 1,0  | 1,05  |
|                     | A2 | 4 (3,3)                          | 7 (3,5)                              |          |      |       |

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о возможности практического использования молекулярно-генетического анализа полиморфного локуса *rs2234693* гена *ESR1* (-397C/T) с целью выявления генетического маркера предрасположенности к бесплодию маточного генеза – генотипа ТТ.

## **ГЛАВА 5. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ**

### **5.1. Принципы ведения женщин, страдающих хроническим эндометритом**

Разработанная комплексная терапия бесплодия маточного генеза была-этиологически и патогенетически обоснованной, поэтапной и базировалась на результатах максимально тщательного обследования эндометрия.

Сущность первого этапа заключалась в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора и снижении активности вирусной инвазии посредством проведения этиотропной терапии антибиотиками широкого спектра действия с учетом установленного возбудителя и его антибиотикочувствительности и противовирусными препаратами.

Женщинам 1-й основной группы, у которых в 20 ( $40,0 \pm 6,9\%$ ) случаях была выявлена уреаплазменная инфекция, в 15 ( $30,0 \pm 6,5\%$ ) – микоплазменная, в 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) – хламидийная, назначался препарат группы макролидов – джозамицин (Вильпрафен), оказывающий бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза белка бактериями. Терапия назначалась в дозе 500 мг в виде 1 таблетки в течение 3 раз в день на протяжении 10 дней.

В 2-х случаях ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) при выявлении положительного посева из цервикального канала в виде стрептококка, стафилококка, а в 1 случае ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) кишечной палочки назначался цефалоспориновый антибиотик III поколения (Цефтриаксон), обладающий широким спектром антибактериального и бактерицидного действия, за счет угнетения транспептидазы, нарушается биосинтез мукопептида клеточной стенки бактерий. Назначали в дозе 1 грамм 2 раза в день, в/м в течение 7 дней.

Учитывая полученные результаты морфологического исследования состояния эндометрия, в виду наличия преобладания процессов фиброзирования, склероза, гипоплазии эндометрия без признаков лимфо-лейкоцитарной инфильтрации в 24 случаях ( $48,0 \pm 7,1\%$ ) антибиотикотерапия не проводилась ввиду отсутствия острых признаков воспаления. Данные изменения бывают как результат формирования самоподдерживающейся патологической системы, возникающей на фоне длительного воспалительного процесса в эндометрии, выражающиеся интенсивными склеротическими процессами, повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением ангиоархитектоники ткани и ишемией.

В 26 случаях ( $52,0 \pm 7,1\%$ ) у женщин, страдающих ХЭ были получены отрицательные результаты посевов из цервикального канала, ИФА и ПЦР диагностики, несмотря на наличие верифицированности диагноза по данным гистероскопического исследования и наличия признаков воспалительного процесса в виде наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтраций по морфологии ткани. Это связано с тем, что при нарушении медиаторных взаимодействий и клеточного ансамбля иммунный барьер слизистой оболочки становится неполноценным, и условно-патогенная микрофлора в полости матки может со временем становиться ведущим микробным фактором воспалительного процесса. Чаще всего он не определяется из-за развития вялотекущего воспаления. Бактериально-вирусная колонизация эндометрия при этом происходит из-за неспособности иммунной системы и неспецифических защитных сил организма полностью элиминировать инфекционный агент с ограничением его распространения за счет активации Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов.

Данному контингенту женщин и тем кому не было показано применение антибиотикотерапии назначался поливалентный жидкий бактериофаг производства г. Нижнего Новгорода (произведено ФГУП «НПО «Микроген» МЗ Россия). Препарат содержит стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* spp. (*P. Vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Под влиянием бактериофагов происходит: адсорбция фаговой частицы на поверхности бактериальной клетки, инвазия внутрь бактерии путем инъекция нуклеиновой кислоты бактериофага, внутриклеточная репликация с использованием структурных компонентов бактериальной клетки, разрушение бактериальной клетки и выход нового пула бактериофагов, готовых к инфицированию сохранившихся гомологичных бактерий и смерть бактерии в конечном результате.

Кроме литического действия, бактериофаги стимулируют факторы пещифической и неспецифической иммунной защиты, путем активации фагоцитоза, активности нейтрофилов, повышения уровня Т-лимфоцитов [69].

Поливалентные бактериофаги воздействуют на большой спектр возбудителей инфекционно-воспалительного процесса и при этом отсутствуют токсические влияния на организм, обеспечивают быстрый лечебный эффект, высокоспецифичны и предотвращают возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий [154].

Препарат применялся в виде внутриматочного введения в асептических условиях при помощи тонкого катетера и шприца 5-7 мл жидкого содержимого, затем в задний свод вставлялся тампон, пропитанный им, для усиления синхронного противомикробного действия. Процедура проводилась три раза в день и через день, в 3 сеанса.

При бактериоскопическом исследовании мазков у 23 пациенток ( $46,0 \pm 7,0\%$ ) флора была смешанная и кокковая – у 16 ( $32,0 \pm 6,6\%$ ), им назначались свечи, содержащие аминодигидрофталазиндион натрия (Галатавит) в дозировке 100 мг, в виде 1 суппозитории вагинально на ночь в течение 10 дней. Препарат обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, за счет ингибирования избыточного синтеза фактора некроза опухолей, интерлейкина-1 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, определяющими степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации. Он стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

При сочетании инфекций с гарднеллезом, выявленной в 15 случаях ( $30,0 \pm 6,5\%$ ), кандидозом – в 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ), применялся дополнительно препарат метронидазола (Трихопол) в дозировке 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней.

Антибиотикотерапия с учетом установленного возбудителя проводилась с 1 дня менструального цикла, в течение 7 дней. Внутриматочное введение поливалентных бактериофагов применялась после окончания применения антибактериальных препаратов. Данная терапия проводилась в течение 1-го менструального цикла. Учитывая длительность применения антибиотиков назначалось антимикотическая терапия.

На втором этапе лечебные мероприятия были направлены на восстановление морфо-функционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани – коррекция последствий ишемии; восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

С учетом характера ультразвукового (на 19–22 день менструального цикла толщина эндометрия составляла менее 8 мм), доплерометрического (повышения пульсационного индекса, индекса резистентности и систоло-диастолического отношения), гистологического (картина ХЭ), морфологического (наличие воспалительных инфильтратов, процессов фиброзирования, склероза базальных сосудов и гипоплазии эндометрия) и иммуногистохимического («обеднение» рецепторного аппарата) методов исследования состояния эндометрия, была включена гормонотерапия.

В качестве гормонотерапии применяли заместительную гормонотерапию всем пациенткам в виде препарата Фемостон 2/10, содержащего 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, с 1 дня менструального цикла в течение 28 дней по 1 таблетке в день.

Гормональная терапия приводит к стимуляции сниженной рецепторной функции ткани, стимулирует пролиферацию и циклические процессы в эндометрии, осуществляет гемостатический и заместительный эффекты. В состав

препаратов для заместительной гормональной терапии входит именно аналог эстрадиола.

Эстрадиол – самый активный из эстрогенов гормон, отвечающий более чем за 400 функций в организме женщины. Он служит главным звеном в цепи отрицательной обратной связи, которая ограничивает секрецию ФСГ и таким образом обеспечивает выбор доминантного фолликула, кроме того, эстрадиол предотвращает мультифолликулярный рост в среднюю и позднюю фолликулярные фазы цикла.

Является триггером пика ЛГ в середине цикла и, соответственно, овуляции. Когда содержание эстрадиола достигает порогового значения, возникает пиковый выброс ЛГ за счет механизма положительной обратной связи (Сметник В.П., 2012; Назаренко П.А., 2015; Леонова З.А., 2013).

Данный стероид действует как гормон роста для эндометрия, благодаря чему в эндометрии во второй фазе цикла появляются прогестероновые рецепторы. В организме будущей матери эстрадиол отвечает за сохранение беременности, оптимальное состояние маточных сосудов и усиление в них кровообращения, повышает свертываемость крови, тем самым предупреждая кровотечение в родах. Кроме того, эстрогены действуют как катализаторы химических изменений на клеточном уровне, необходимых для роста, развития и обеспечения энергией плода (Magon N., Kumar P., 2012).

Прогестерон – прогестогенный половой гормон, оказывающий влияние на менструальный цикл, беременность и эмбриональное развитие. Он имеет ряд физиологических эффектов, которые усиливаются в присутствии эстрогенов, которые в свою очередь через эстрогеновые рецепторы стимулируют или активируют выработку прогестерона. Переводит эндометрий в его секреторную фазу, чтобы подготовить матку к имплантации. Во время имплантации и беременности, прогестерон уменьшает иммунную реакцию, чтобы позволить организму принять эмбрион.

Контроль эффективности данного лечения осуществлялся по данным ультразвукового исследования М-эхо. Выбор и сроки проведения гормональной терапии определялись морфо-функциональным состоянием эндометрия.

Эффективность циклической гормональной терапии оценивались первые 3 месяца, и в дальнейшем решался вопрос о продолжении лечения. Один из цикла гормонотерапии проводился на фоне физиотерапии.

В качестве неотъемлемого компонента комплексного терапевтического мероприятия при ХЭ являлось применение низкочастотной импульсной электротерапии при помощи аппарата «Андро-гин» (КАП ЭЛМ-01) с целью улучшения реологических, трофических свойств эндометрия.

При помощи данного аппарат проводили последовательность выбора параметров и их величины: воздействие – электростимуляция; стимуляция – внутриполостная; полярность – прямая (анод) и обратная (катод) по 10 минут; амплитуда 5% с последующим увеличением до безболезненного ощущения вибрации. Применяли режим 3; импульсы тока частотой 10ГЦ; девиация – 20%, режим – возбуждения 6 секунд – релаксация 2 секунды. Общая продолжительность составляла 20 минут, 15 процедур.

Механизм трофотропного действия при этом происходит при раздражении электрическим током мышечных элементов или нервов внутренних органов изменяется их биоэлектрическая активность, что приводит к нарастанию в саркомере содержание макроэргических соединений. При этом усиливается энзиматическая активность в клетках, повышается скорость утилизации кислорода и уменьшаются энергозатраты.

Эффективность данной лечебной процедуры оценивали по состоянию кровотока маточных сосудов (углoneзависимых) и состоянию рецепторного аппарата эндометрия.

Учитывая длительность заболевания и характер изменений в ОМТ, всем пациентам проводили метаболическую терапию, направленную на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение анаэробного гликолиза и стабилизацию цикла Кребса в аэробных условиях функционирования. С этой целью внутримышечно вводился препарат Актовегин в дозе 5 мл в день, на протяжении 10 дней.

Препарат представляет собой высокоочищенный гемодериват крови телят, полученный посредством диализа и ультрафильтрации, в состав которого входят низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Он приводит к активации клеточного метаболизма путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к ускорению метаболизма аденозинтрифосфата и повышению энергетических ресурсов клетки.

Препарат Актовегин оказывает положительное влияние на кровообращение, за счет улучшения доставки и утилизации кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановления аэробного метаболизма. Оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие за счет активации фермента супероксиддисмутазы.

В качестве иммуномодулирующего препарата использовался человеческий иммуноглобулин (Октагамма) 50 мг, в дозе 1 мл в 100 мл физиологического раствора внутривенно, всего 3 ампулы через день.

Препарат представляет собой иммуноглобулины класса G, причем распределение подклассов его такое же, как и в естественной плазме здорового человека. Считается, что иммуноглобулины для внутривенного введения супрессируют тяжелые воспаления, и в этом процессе происходит ингибирование Fc рецептора.

Такие иммуноглобулины могут действовать через последовательную модель, в которой вводимые иммуноглобулины у пациента образуют подобие иммунного комплекса. После формирования таких иммунных комплексов, они взаимодействуют с активирующими рецепторами на поверхностях дендритных клеток, которые далее опосредуют противовоспалительный эффект, помогающий снизить тяжесть аутоиммунного заболевания или воспаления. Введение значительных количеств антител может стимулировать систему комплемента хозяина, что может приводить к выведению всех антител, и токсичных тоже.

Иммуноглобулины класса G блокируют рецепторы к антителам на поверхности макрофагов, что приводит к снижению повреждений данными клетками, и регулирует фагоцитоз.

Кроме того, они могут регулировать иммунный ответ, взаимодействуя с некоторыми мембранными рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и моноцитов, таким образом, повышая толерантность к аутогенным. Данный препарат активирует Т-лимфоциты, что приводит к снижению их взаимодействия с микроглией.

В результате обработки Т-лимфоцитов и микроглии снижается уровень ФНО-альфа и интерлейкина 10, что дает понять, как иммуноглобулины могут влиять на воспалительные процессы.

С учетом длительности применения антибиотикотерапии по показаниям применяли антимикотические препараты. Критериями эффективности примененных лечебных мероприятий было восстановление эхографической картины эндометрия, кровотока в маточных артериях, восстановление морфологической структуры эндометрия и наступление беременности.

## **5.2. Оценка эффективности применения системы комплексных лечебных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом**

Разработанный комплексный алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий при бесплодии маточного генеза был использован у женщин, готовившихся к экстракорпоральному оплодотворению.

После проведенного лечения у всех женщин посев из цервикального канала был отрицательный, по данным микроскопического исследования – флора была палочковая.

По данным ультразвукового исследования были получены изменения срединного М-эхо эндометрия (рисунок 15, 16). Выявлено увеличение М-эхо на 33,7% в 1-ю фазу менструального цикла по сравнению с исходными данными: с  $3,39 \pm 0,10$  мм до  $4,53 \pm 0,11$  мм, где  $t=7,58$ ;  $p<0,001$ ; на 22,3% во 2-ю фазу менст-

руального цикла: с  $8,18 \pm 0,23$  мм до  $10,01 \pm 0,22$  мм,  $t=5,7$ ;  $p<0,001$ , что указывает на статистически значимые различия.



Рисунок 15 – Пациентка, 1986 года рождения, № 239 истории болезни, 1 фаза менструального цикла, М-эхо – 2,7 см (до лечения).



Рисунок 16 – Пациентка, 1986 года рождения, № 239 истории болезни, 1 фаза менструального цикла, М-эхо – 4,6 см (после лечения)

Данные доплерометрии после проведенного курса лечения свидетельствует об улучшении гемодинамики в сосудах матки. Улучшилась визуализация радиальных артерий у 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) пациенток с 36 ( $72,0 \pm 6,3\%$ ) до

43 ( $86,0 \pm 4,9\%$ ) случаев; базальных артерий у 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) с 31 ( $62,0 \pm 6,9\%$ ) до 34 ( $68,0 \pm 6,6\%$ ) случаев; спиральных артерий у 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) с 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) до 13 ( $26,0 \pm 6,2\%$ ), что свидетельствует об улучшении гемодинамики.

ПИ снизился на фоне лечения в маточных артериях на 13,1% (с  $2,652 \pm 0,008$  до  $2,304 \pm 0,008$ ),  $p < 0,001$ ; в аркуатных – на 17,8% (с  $1,927 \pm 0,008$  до  $1,585 \pm 0,009$ ),  $p < 0,001$ ; в радиальных – на 15,1% (с  $1,38 \pm 0,01$  до  $1,17 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ ; в базальных – на 20,5% (с  $0,99 \pm 0,01$  до  $0,791 \pm 0,008$ ),  $p < 0,001$ ; в спиральных – на 26,0% (с  $0,73 \pm 0,02$  до  $0,54 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ , что свидетельствует о восстановлении гемодинамики, как видно из таблицы 15.

ИР снизился в маточных артериях на 25,6% (с  $1,223 \pm 0,007$  до  $0,910 \pm 0,009$ ), в аркуатных – на 24,7% (с  $0,98 \pm 0,01$  до  $0,74 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ ; в радиальных – на 29,2% (с  $0,831 \pm 0,009$  до  $0,589 \pm 0,007$ ),  $p < 0,001$ ; в базальных – на 28,4% (с  $0,716 \pm 0,008$  до  $0,513 \pm 0,007$ ),  $p < 0,001$ ; в спиральных – на 32,1% (с  $0,66 \pm 0,01$  до  $0,45 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ , что свидетельствует о восстановлении перфузии в эндометрии.

С/Д снизился в маточных артериях на 25,5% (с  $8,349 \pm 0,008$  до  $6,223 \pm 0,009$ ),  $p < 0,001$ ; в аркуатных – на 34,1% (с  $5,280 \pm 0,008$  до  $3,481 \pm 0,007$ ),  $p < 0,001$ ; в радиальных – на 38,3% (с  $3,97 \pm 0,01$  до  $2,450 \pm 0,007$ ),  $p < 0,001$ ; в базальных – на 25,9% (с  $2,74 \pm 0,03$  до  $2,035 \pm 0,008$ ),  $p < 0,001$ ; в спиральных – на 15,5% (с  $2,21 \pm 0,01$  до  $1,87 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ , что свидетельствует о восстановлении гемодинамики на всех уровнях сосудистого дерева матки.

Анализируя выше сказанное можно утверждать, что УЗИ сканирование и доплерометрия сосудов матки могут быть применены в качестве дополнительного метода исследования как для диагностики исходных перфузионных нарушений в матке, так и для оценки эффективности лечебных мероприятий.

По данным гистероскопического исследования, проведенного после применения комплексного лечения, произошли положительные изменения со стороны слизистой полости матки. У 6 женщин ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) была обнаружена неравномерная окраска слизистой эндометрия, 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) – гиперемия слизистой, 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) – полиповидные нарастания, 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – очаговая гипертрофия,

что на 20% ( $p<0,05$ ), 22% ( $p<0,05$ ), 18% ( $p<0,05$ ) и 14% ( $p<0,05$ ) соответственно, имеются улучшения, что говорит о положительном влиянии комплексного лечения.

Таблица 15 – Показатели гемодинамики сосудов матки у женщин страдающих бесплодием маточного генеза (1-я основная группа)

| Наименование<br>артерий | ПИ, (n=50)      |                            | ИР, (n=50)      |                            | С/Д, (n=50)     |                             |
|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                         | до<br>лечения   | после<br>лечения           | до<br>лечения   | после<br>лечения           | до<br>лечения   | после<br>лечения            |
| Маточные                | 2,652±<br>0,008 | 2,304±<br>0,008*<br>t=32,1 | 1,223±<br>0,007 | 0,910±<br>0,009*<br>t=27,3 | 8,349±<br>0,008 | 6,223±<br>0,009*<br>t=174,9 |
| Аркуатные               | 1,927±<br>0,008 | 1,585±<br>0,009*<br>t=28   | 0,98±<br>0,01   | 0,74±<br>0,01*<br>t=12,9   | 5,280±<br>0,008 | 3,481±<br>0,007*<br>t=178,1 |
| Радиальные              | 1,38±<br>0,01   | 1,17±<br>0,01*<br>t=12,5   | 0,831±<br>0,009 | 0,589±<br>0,007*<br>t=21,6 | 3,97±<br>0,01   | 2,454±<br>0,007*<br>t=121,3 |
| Базальные               | 0,99±<br>0,01   | 0,791±<br>0,008*<br>t=11,9 | 0,716±<br>0,008 | 0,513±<br>0,007*<br>t=20   | 2,74±<br>0,03   | 2,035±<br>0,008*<br>t=20,8  |
| Спиральные              | 0,73±<br>0,02   | 0,54±<br>0,01*<br>t=8,5    | 0,66±<br>0,01   | 0,45±<br>0,01*<br>t=9,3    | 2,21±<br>0,01   | 1,87±<br>0,01*<br>t=14,4    |

\* –  $p<0,001$  – разность показателей статистически значима по сравнению с данными до лечения, t – парный критерий Стьюдента в динамике терапии.

У женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, после проведения комплексных лечебных мероприятий в морфологической картине состояния эндометрия произошли следующие изменения, как видно из таблицы 16.

Таблица 16 – Морфологическое исследование эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Состояние эндометрия                                                       | 1-я основная группа (n=50)<br>абс. (%) |               | ОШ<br>(95% ДИ)                |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|-------------------------------|
|                                                                            | до лечения                             | после лечения |                               |
| Воспалительные изменения:<br>– очаговые лимфо-лейкоцитарные<br>инфильтраты | 27<br>54,0±7,0                         | 3<br>6,0±3,4  | 0,05<br>(0,0–0,20)<br>p<0,05  |
| – диффузные<br>лимфо-лейкоцитарные<br>инфильтраты                          | 15<br>30,0±6,5                         | 1<br>2,0±2,0  | 0,05<br>(0,01–0,38)<br>p<0,05 |
| – наличие плазматических клеток                                            | 6<br>12,0±4,6                          | 1<br>2,0±2,0  | 0,15<br>(0,02–1,29)<br>p>0,05 |
| Диффузный<br>и очаговый фиброз стромы                                      | 15<br>30,0±6,5                         | 4<br>8,0±3,8  | 0,20<br>(0,06–0,67)<br>p<0,05 |
| Полипы эндометрия                                                          | 11<br>22,0±5,9                         | –             | 0,03<br>(0,00–0,59)<br>p<0,05 |
| Гиперплазия эндометрия                                                     | 6<br>12,0±4,6                          | –             | 0,07<br>(0,00–1,24)<br>p>0,05 |
| Гипоплазия эндометрия                                                      | 5<br>10,0±4,2                          | –             | 0,08<br>(0,06–1,52)<br>p>0,05 |
| Диффузный и очаговый склероз<br>базальных артерий                          | 4<br>8,0±3,8                           | 2<br>4,0±2,8  | 0,31<br>(0,06–1,59)<br>p>0,05 |

Диффузные и очаговые лимфо-лейкоцитарные инфильтраты были выявлены в 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) и 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) случаях, то есть уменьшились на 14 ( $p < 0,05$ ) и 24 случаев ( $p < 0,05$ ) соответственно, что указывает на статистически значимые различия (рисунок 17).

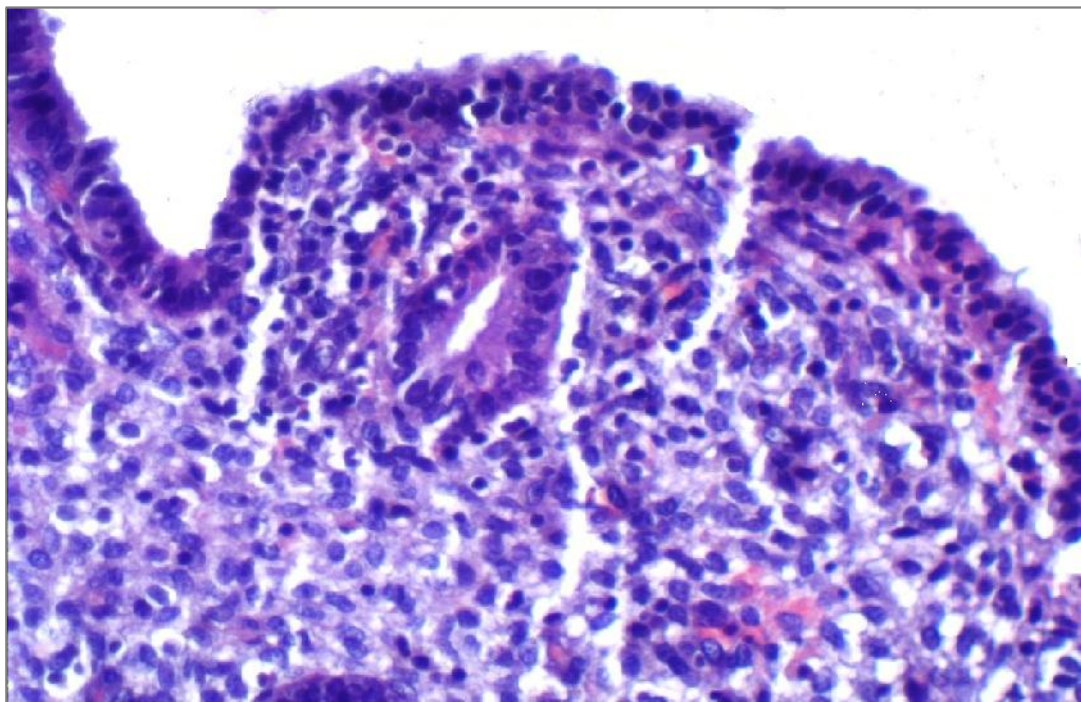


Рисунок 17 – Множественная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками в строме эндометрия вокруг эндометриальной железы при хроническом эндометрите до лечения. (Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 100$ )

Наличие плазматических клеток было у 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) пациентки, что составило на 5 случаев меньше ( $p > 0,05$ ); диффузные и очаговые фиброзированные процессы обнаружены в 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ) случаях – на 14 случаев ( $p < 0,05$ ) уменьшились; диффузный и очаговый склероз базальных артерий уменьшился на 2 случая ( $p > 0,05$ ) и был выявлен у 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) женщин; такие морфологические признаки как, полипы, гиперплазия и гипоплазия отсутствовали, где  $p < 0,05$ ,  $p > 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно.

Анализ иммуногистохимического исследования показал, что у 10 женщин, после проведенных комплексных мероприятий накопление рецепторов эстрогена в клетках стромы в виде скоплений большого количества увеличилось на 9 (с  $2,0 \pm 2,0\%$  до  $20,0 \pm 5,7\%$ ), у 23 пациенток накопления в виде умеренного количества – увеличились на 13 (с  $20,0 \pm 5,7\%$  до  $46,0 \pm 7,0\%$ ), в виде малого количества – у 17 женщин уменьшились на 22 (с  $78 \pm 5,9\%$  до  $34,0 \pm 6,7\%$ ),  $\chi^2=21,1$ ;  $p<0,001$ , что указывает на статистически достоверные отличия. Интенсивность окрашивания эстрогеновых рецепторов в строме ткани увеличилась на 62,4 балла (с  $124,2 \pm 7,8\%$  до  $186,6 \pm 11,1\%$ ), где  $t=4,6$ ;  $p<0,001$ .

Появление накоплений эстрогеновых рецепторов в строме в виде большого количества свидетельствует об улучшении состояния рецепторного аппарата и эффективности проведенного комплексного лечения, так как самым первым реагируют всегда рецепторы, которые располагаются в строме (таблица 17, рисунок 18).

Таблица 17 – Накопления эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  в строме эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Эстрогеновые рецепторы $\alpha$<br>(ER $\alpha$ )        | 1-я основная группа<br>(n=50), абс. (%) |                              | t – критерий<br>Стьюдента, p, $\chi^2$ |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
|                                                          | до лечения                              | после лечения                |                                        |
| Малое количество<br>(HS=0–80)                            | 39 ( $78,0 \pm 5,9$ )                   | 17 ( $34,0 \pm 6,7$ )        | $\chi^2=21,1$<br>$p<0,001$             |
| Умеренное количество<br>(HS=81–140)                      | 10 ( $20,0 \pm 5,7$ )                   | 23 ( $46,0 \pm 7,0$ )        |                                        |
| Большое количество<br>(HS=141 и более)                   | 1 ( $2,0 \pm 2,0$ )                     | 10 ( $20,0 \pm 5,7$ )        |                                        |
| Интенсивность окрашивания<br>ER $\alpha$ , (M ср), баллы | $124,2 \pm 7,8$<br>(54–202)             | $186,6 \pm 11,1$<br>(94–276) | $t=4,6$<br>$p<0,001$                   |

У 27 женщин накопления эстрогеновых рецепторов в виде большого скопления в железистом аппарате эндометрия увеличились на 6 (с  $36,0 \pm 6,8\%$  до

54,0±7,0%), в виде умеренного количества – у 14 пациенток увеличились на 9 (с 16,0±5,2% до 28,0±6,3%), в виде малого количества – у 9 женщин уменьшились на 15 (с 48,0±7,1% до 18,0±5,4%),  $\chi^2=10,3$ ;  $p<0,001$ , что указывает на статистически достоверные отличия.

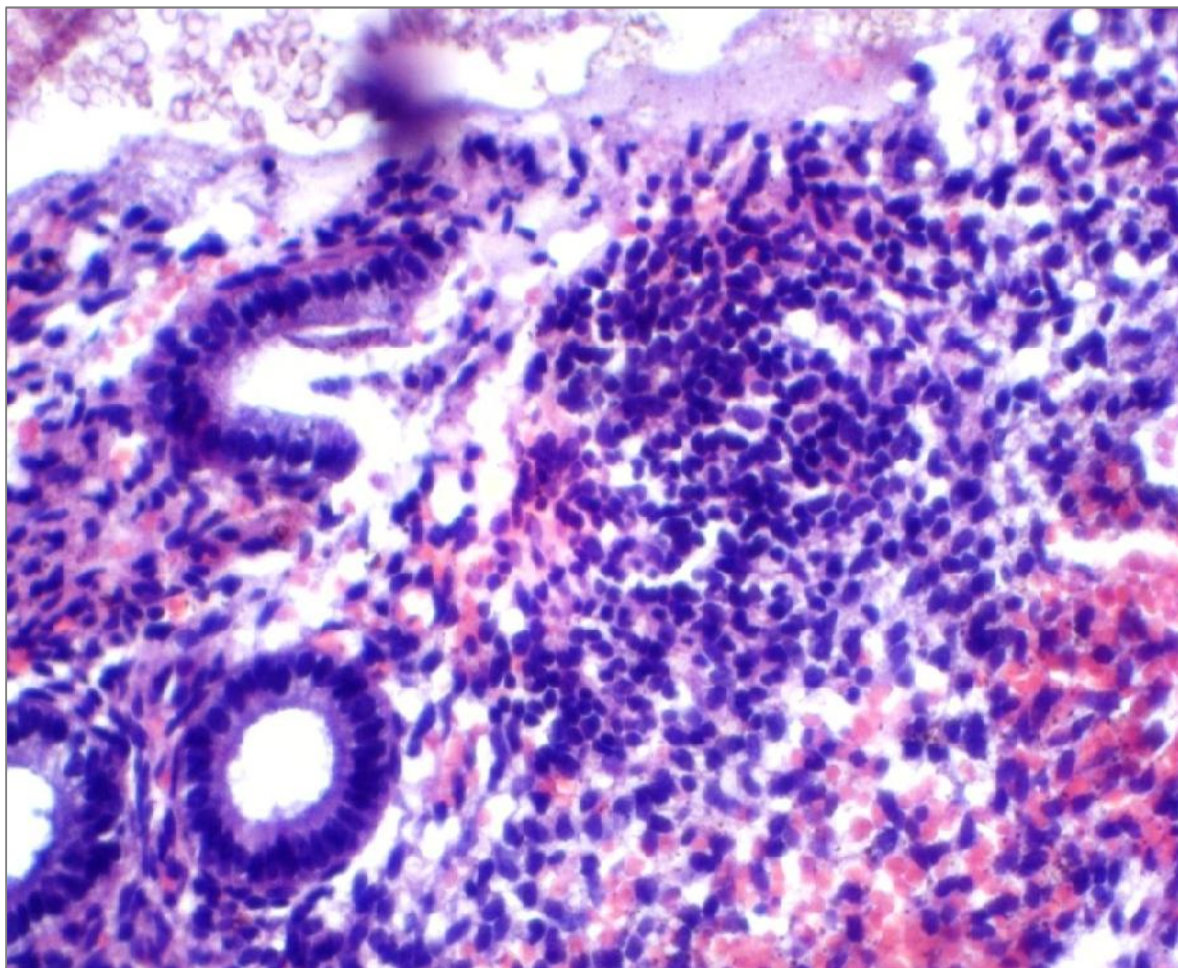


Рисунок 18 – Лимфоплазмоцитарный агрегат и кровоизлияния в строме эндометрия после лечения. (Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 100$ )

Интенсивность окрашивания эстрогеновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия увеличилась на 51,7 балла (с 188,5±8,2% до 240,2±13,3%), где  $t=3,33$ ;  $p<0,01$ , что свидетельствует об улучшении рецептивности матки, о важности проведения гормонотерапии (таблица 18).

Таблица 18 – Уровень накопления эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  в железистом аппарате эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Эстрогеновые рецепторы $\alpha$<br>(ER $\alpha$ )      | 1-я основная группа<br>(n=50), абс. (%) |                               | t – критерий<br>Стьюдента,<br>p, $\chi^2$ |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                        | до лечения                              | после лечения                 |                                           |
| Малое количество<br>(HS=0–80)                          | 24 (48,0 $\pm$ 7,1)                     | 9 (18,0 $\pm$ 5,4)            | $\chi^2=10,3$<br>p<0,001                  |
| Большое количество<br>(HS=141 и более)                 | 18 (36,0 $\pm$ 6,8)                     | 27 (54,0 $\pm$ 7,0)           |                                           |
| Умеренное количество<br>(HS=81–140)                    | 8 (16,0 $\pm$ 5,2)                      | 14 (28,0 $\pm$ 6,3)           |                                           |
| Интенсивность окрашивания<br>ER $\alpha$ , (M ср)баллы | 188,5 $\pm$ 8,2<br>(92–260)             | 240,2 $\pm$ 13,3<br>(158–294) | t=3,33<br>p<0,01                          |

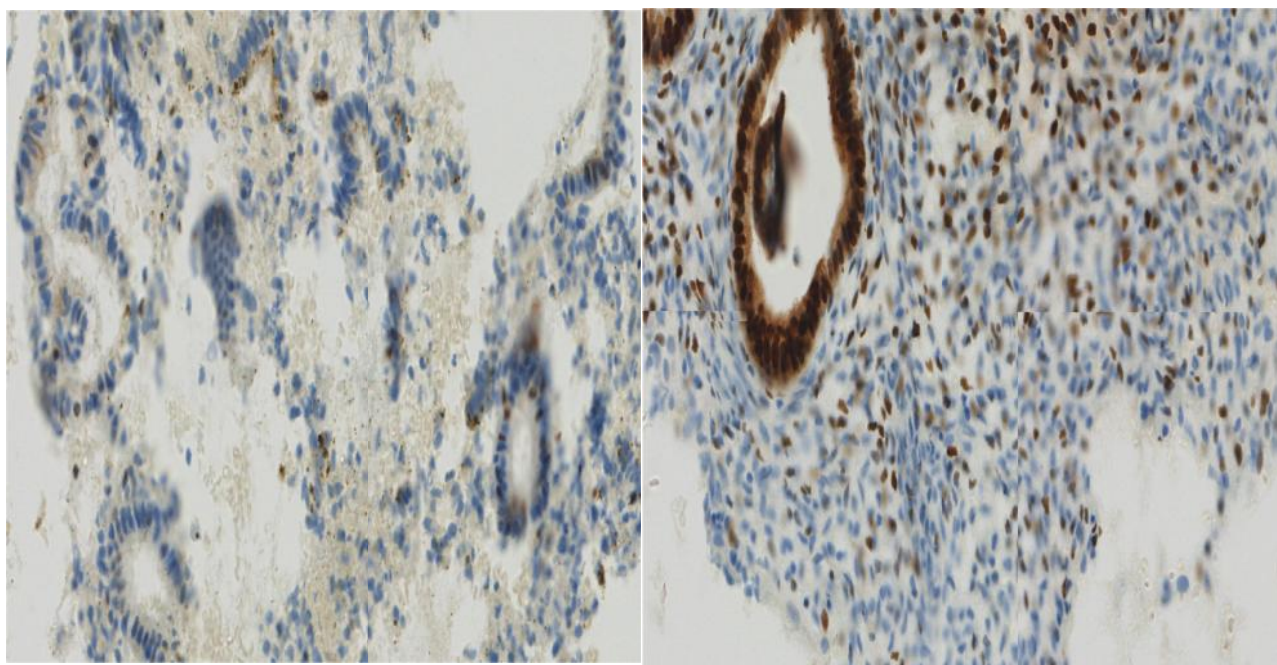


Рисунок 19 – уровень накопления эстрогеновых рецепторов  
в строме эндометрия до и после лечения

У 43 женщин накопление рецепторов прогестерона в клетках стромы эндометрия в виде скоплений большого количества увеличилось на 4 (с  $78,0 \pm 5,9\%$  до  $86,0 \pm 4,9\%$ ), у 7 пациенток накопления в виде умеренного количества – уменьшились на 3 (с  $20,0 \pm 5,7\%$  до  $14,0 \pm 4,9\%$ ), в виде малого количества – ни у одной из пациенток не выявлялось,  $\chi^2=1,72$ ;  $p>0,05$ . Интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов увеличилось на 10,5 балла (с  $276,1 \pm 14,2\%$  до  $286,6 \pm 13,9\%$ ),  $t=0,53$ ;  $p>0,05$  (таблица 19).

Таблица 19 – Уровень накопления прогестероновых рецепторов в строме эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Прогестероновые рецепторы<br>(PG)              | 1-я основная группа (n=50),<br>абс. (%) |                               | t – критерий<br>Стьюдента,<br>p, $\chi^2$ |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                | до лечения                              | после<br>лечения              |                                           |
| Большое количество<br>(HS=141 и более)         | 39 ( $78,0 \pm 5,9$ )                   | 43 ( $86,0 \pm 4,9$ )         | $\chi^2=1,72$<br>$p>0,05$                 |
| Умеренное количество<br>(HS=81-140)            | 10 ( $20,0 \pm 5,7$ )                   | 7 ( $14,0 \pm 4,9$ )          |                                           |
| Малое количество<br>(HS=0-80)                  | 1 ( $2,0 \pm 2,0$ )                     | –                             |                                           |
| Интенсивность окрашивания PG,<br>(M ср), баллы | $276,1 \pm 14,2$<br>(194–297)           | $286,6 \pm 13,9$<br>(204–294) | $t=0,53$<br>$p>0,05$                      |

Накопление прогестероновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия в виде скоплений малого количества у 18 женщин увеличилось на 6 (с  $24,0 \pm 6,0\%$  до  $36,0 \pm 6,8\%$ ), умеренного количества – у 3 пациенток уменьшилось на 4 (с  $10,0 \pm 4,2\%$  до  $6,0 \pm 3,4\%$ ), малого количества – у 29 женщин уменьшилось на 8 (с  $66,0 \pm 6,7\%$  до  $58,0 \pm 7,0\%$ ),  $\chi^2=1,96$ ;  $p>0,05$ . Интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов в железистом аппарате уменьшилась на 20 баллов (с  $242,8 \pm 12,8\%$  до  $222,0 \pm 10,7\%$ ),  $t=1,15$ ;  $p>0,05$  (таблица 20).

Таблица 20 – Уровень накопления прогестероновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза

| Прогестероновые рецепторы<br>(PG)              | 1-я основная группа (n=50),<br>абс. (%) |                         | t – критерий<br>Стьюдента,<br>p, $\chi^2$ |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|
|                                                | до лечения                              | после лечения           |                                           |
| Большое количество<br>(HS=141 и более)         | 33 (66,0±6,7)                           | 29 (58,0±7,0)           | $\chi^2=1,96$<br>p>0,05                   |
| Умеренное количество<br>(HS=81–140)            | 5 (10,0±4,2)                            | 3 (6,0±3,4)             |                                           |
| Малое количество<br>(HS=0–80)                  | 12 (24,0±6,0)                           | 18 (36,0±6,8)           |                                           |
| Интенсивность окрашивания<br>PG, (M ср), баллы | 242,8±12,8<br>(182–291)                 | 222,0±10,7<br>(166–283) | t=1,15<br>p>0,05                          |

После проведения курса комплексного лечения у женщин (1-я основная группа), страдающих бесплодием маточного генеза, беременность в результате ЭКО наступила у 21 (42,0±7,0%) пациентки, тогда как в 1-й контрольной группе – у 30 (58,8±6,9%),  $\chi^2=2,86$ ; p>0,05, что говорит об эффективности проведенного комплексного лечения, так как частота наступления беременности среди женщин с ХЭ и женщин с эндометрием без патологии статистически не отличаются. По данным об исходах беременности были получены следующие данные: у 14 женщин (28,0±6,3%) беременность закончилась рождением здорового ребенка в доношенном сроке гестации, у 5 (10,0±4,2%) были преждевременные роды, в 2-х случаях (4,0±2,8%) была потеряна связь с пациентками из-за переезда.

Среди пациенток 2-й основной группы, у которых по результатам молекулярно-генетического анализа был выявлен маркер бесплодия маточного генеза, обнаружено, что беременность в результате ЭКО наступила в 14 случаях (23,7%), тогда как во 2-й контрольной группе – в 97 (96%) случаях. Исходы беременностей среди женщин 2-й основной группы были следующими: у 2 роды были

в доношенном сроке (3,3%), 8 пациенток в данный момент находятся на сроке до 22 недель (13,5%), 3 – на сроке более 22 недель (5,0%), в 1 случае – замершая беременность (1,6%). Из 14 забеременевших женщин, у 5 (8,4%) из них был обнаружен генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T) в ДНК крови, причем у 2 (3,3%) беременность завершилась родами. Беременность не наступила в 26 (44,0%) случаев среди женщин, у которых не был обнаружен генетический маркер и в 19 (32,2%) случаев – у которых был выявлен генетический маркер маточного бесплодия, ОШ=1,32. Таким образом, женщинам с отсутствием выявленного генетического маркера бесплодия шанс забеременеть больше, чем среди женщин с генетически выявленным маркером маточного бесплодия (генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397C/T)).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости бесплодных браков составляет 10–15% [13, 26, 43, 50, 52, 91, 143], среди населения России достигает 17–20% [11, 99, 144], в Европе – 10% супружеских пар [27]. Данная проблема не имеет тенденции к снижению в течение последних нескольких десятилетий, что представляет собой не только проблему здравоохранения, государства, но и общества [25].

Среди причин бесплодия супружеских пар до 45% случаев принадлежит женскому фактору, 40% составляет мужской и в 15% случаев – сочетанный [25, 85, 103, 119, 121, 178]. Частота женского бесплодия маточного генеза по данным отечественных авторов встречается в 46–67% случаев [11, 52, 83, 103], зарубежных – 25–42% [164]. По исследованиям Кулакова В.И. (2014) 40–60% занимает бесплодие женского генеза, и половина из них приходится на пациенток репродуктивного возраста [147]. Согласно литературным данным прерывание беременности в различные сроки при наличии маточной патологии составляет 20–25%, частота ранних потерь беременности – 70–80% [72, 75].

Наиболее частой причиной бесплодия и неудач ЭКО является инфекционный фактор, приводящий к развитию хронического эндометрита, распространенность которого колеблется от 10–98% случаев [58, 114, 132, 134, 137]. Такая частота данной патологии связана с определенными трудностями в диагностике, клинической и морфологической верификацией заболевания, которое развивается среди женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к увеличению. Максимальная частота ХЭ (97,6%) приходится на возрастной интервал 26–35 лет, являющийся самым важным в реализации репродуктивной функции [66, 240], в 12–68% встречается среди пациенток, страдающих бесплодием [108, 130], в 53–60% – у женщин с неудачными попытками ЭКО и переноса эмбриона.

Значительные успехи внедрения в клиническую практику современных репродуктивных технологий все же оставляют проблему лечения бесплодия далекой

от окончательного решения. Эффективность программ ЭКО за последние годы остается на уровне 30–40% [4, 5, 49, 71, 147, 154, 177, 193]. Это связано с тем, что при повреждающем действии инфекционного и механических факторов формируются патологические изменения в эндо- и миометрии, сопровождающиеся в ряде случаев нарушением рецепторного аппарата матки, что в дальнейшем приводит к дефектам имплантации и развитию бесплодия в конечном результате и невозможности донашивания беременности к сроку [23, 59, 67, 129, 188].

Таким образом, совершенствование системы лечебно-диагностических мероприятий по коррекции морфо-функционального состояния эндометрия при хроническом эндометрите, представляет собой актуальную задачу, решение которой позволит повысить эффективность ЭКО, чему, и посвящено данное исследование.

**Целью исследования было** – разработать тактику ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, с целью повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения.

Для этого были поставлены следующие задачи исследования:

1) по специально разработанной карте ретроспективно оценить медико-социальный статус страдающих бесплодием женщин, перенесших неудачные процедуры экстракорпорального оплодотворения и готовившихся к вспомогательным репродуктивным технологиям;

2) оценить морфо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования, доплерометрии, морфологической верификации у пациенток с бесплодием маточного генеза;

3) изучить состояние рецепторного аппарата (эстрогеновых, прогестероновых рецепторов) эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии;

4) разработать алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий для женщин с бесплодием с учетом состояния морфо-функционального и рецепторного аппарата эндометрия перед подготовкой к экстракорпоральному оплодотворению.

Анализ ретроспективного исследования показал, что среди пациенток, обратившихся по поводу бесплодия, неэффективных процедур ЭКО, большую часть

составили женщины активного репродуктивного возраста  $32,7 \pm 0,4\%$  лет, чаще встречались пациентки в возрасте от 30 до 34 лет ( $45,8 \pm 4,5\%$ ) с длительностью бесплодия  $6,51 \pm 0,41\%$  лет. Первичным бесплодием страдали 87 ( $72,5 \pm 4,1\%$ ), вторичным – 33 ( $27,5 \pm 4,1\%$ ) пациенток.

В 33 ( $27,5 \pm 4,1\%$ ) случаях женщины имели беременности, в 15 ( $12,5 \pm 3,0$ ) – роды, в 13 ( $10,8 \pm 2,8\%$ ) – прерывание беременности в различные сроки, в 3 ( $2,5 \pm 1,4\%$ ) – выкидыши, в 9 ( $7,5 \pm 2,4\%$ ) – внематочную беременность, в 14 ( $11,7 \pm 2,9\%$ ) – неразвивающуюся беременность.

Среди причин бесплодия женский фактор составил 52 ( $43,3 \pm 4,5\%$ ) случая, мужской – 36 ( $30,0 \pm 4,2\%$ ), комбинированное бесплодие – 24 ( $20,0 \pm 3,7\%$ ) и идиопатическое – 8 ( $6,6 \pm 2,3\%$ ) случаев.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что данный контингент больных характеризуется наличием неоднократных отрицательных попыток ЭКО, многократных инвазивных вмешательств (выскабливание полости матки – 40%, гистероскопическое исследование – 19,2% и др.); в 77,5% случаев отмечались неоднократно перенесенные курсы антибиотикотерапии, соматические и экстрагенитальные заболевания (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%, хронический эндометрит – 63,3%, гидросальпинкс – 29,1%), инфицированность полости матки хламидийной (39,1%), уреаплазменной (35%) и микоплазменной (29,1%) инфекциями.

Среди них наиболее частой причиной бесплодия и неэффективности ЭКО являлось бесплодие маточного генеза ( $54,5 \pm 4,5\%$ ), в частности – хронический эндометрит ( $63,3 \pm 4,4\%$ ).

Указанные обстоятельства диктуют необходимость совершенствования лечебно-диагностических мероприятий по оптимизации ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, что и явилось задачей данного исследования.

Изучение результатов проспективного исследования показало, что средний возраст женщин 1-й основной группы составил  $32,7 \pm 0,7$  года, а в 1-й контрольной таковых было  $31,0 \pm 0,7$ , что на 5,6% больше,  $\chi^2=5,2$ ;  $p>0,05$ . Женщины, страдающие ХЭ, чаще были в возрасте 35–39 лет ( $30,0 \pm 6,5\%$ ), в 1-й контрольной

группе –  $13,7 \pm 4,8\%$ ,  $p < 0,05$ . Статистически значимых различий между группами по возрастному критерию не выявлено –  $\chi^2 = 5,2$ ;  $p > 0,05$ .

Первичным бесплодием страдало 27 женщин ( $54,0 \pm 7,0\%$ ), вторичным – 23 ( $46,0 \pm 7,0\%$ ). Длительность бесплодия в среднем составила  $6,52 \pm 0,61$  лет.

Анализ по фактору наступления менархе, продолжительности и регулярности менструального цикла показал, что различия между группами статистически не значимы  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ , соответственно.

Среди женщин 1-й основной группы беременность наблюдалась у 24 ( $48,0 \pm 7,1\%$ ), что на 61,2% меньше, чем в 1-й контрольной, где было 49 ( $96,1 \pm 2,7\%$ ) случаев,  $t = 4,61$ ,  $p < 0,001$ ; родов было на 84,5% меньше чем в 1-й контрольной группе ( $p < 0,001$ ); также было на 60,4% меньше аборт по количеству аборт ( $p < 0,01$ ); на 66,0% меньше выкидышей ( $p > 0,05$ ), в 5,1 раз больше случаев внематочной беременности ( $p < 0,05$ ) и на 63,2% больше наступлений замершей беременности ( $p > 0,05$ ).

Анализ соматической патологии показал, что в обеих группах достаточно высока частота перенесенных ОРВИ, ОРЗ и заболеваний органов пищеварения. На долю одной пациентки 1-й основной группы приходится  $2,54 \pm 0,23\%$  случая экстрагенитальных заболеваний, в 1-й контрольной –  $1,39 \pm 0,17\%$ ,  $t = 4,12$ ;

Анализ основных показателей гормонального статуса у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, показал, что в среднем уровень ФСГ составил  $6,93 \pm 0,46$  мЕд/л, ЛГ –  $5,20 \pm 0,34$  мЕд/л, эстрадиола –  $58,8 \pm 5,7$  пкг/л, пролактина –  $36,8 \pm 3,6$  мМЕ/л, прогестерона –  $285,0 \pm 27,9$  нмоль/л, АМГ –  $2,81 \pm 0,45$  мг/мл. В 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили  $4,99 \pm 0,39$ ;  $4,31 \pm 0,35$ ;  $66,3 \pm 4,6$ ;  $44,8 \pm 3,0$ ;  $337,9 \pm 29,2$ ;  $4,45 \pm 1,98$ , соответственно ( $p < 0,01$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ;  $p > 0,05$ ).

Было выявлено, что у женщин, страдающих ХЭ, по отношению к пациенткам 1-й контрольной группы уровень эстрадиола был на 28,4% выше, где  $t = 1,82$ ;  $p > 0,05$ ; прогестерона – на 20,4% ниже,  $t = 1,86$ ;  $p > 0,05$ ; ФСГ – на 30,7% выше,  $t = 3,21$ ;  $p < 0,01$ , что указывает на достоверные различия; ЛГ – на 7,7% выше,  $t = 0,75$ ;  $p > 0,05$ ; пролактина – на 3,7% ниже,  $t = 0,32$ ;  $p > 0,05$ ; тестостерона – на 2,7% выше,  $t = 0,24$ ;  $p > 0,05$ ;

ТТГ – на 4,5% выше,  $t=0,44$ ;  $p>0,05$ ; ТЗ – на 9,0% выше,  $t=0,82$ ;  $p>0,05$ ; Т4 – на 7,9% ниже,  $t=2,05$ ;  $p<0,05$ , что указывает на достоверные различия; кортизола – на 2,0% выше,  $t=0,07$ ;  $p>0,05$ ; ДЭА-S – на 1,6% выше,  $t=0,08$ ;  $p>0,05$ ; 17-ОП – на 18,6% ниже,  $t=1,51$ ;  $p>0,05$  и АМГ – на 6,2% выше,  $t=0,17$ ;  $p>0,05$ .

У 18 женщин ( $28,1\pm5,6\%$ ) показатели уровня содержания эстрадиола в крови были отличны по сравнению с 1-й контрольной группой, из них у 12 ( $18,8\pm4,9\%$ ) показатели были ниже, у 6 ( $9,4\pm3,6\%$ ) – выше, где  $\chi^2=5,57$ ;  $p<0,05$ , что указывает на достоверные отличия. У 51 женщины ( $100,0\pm0,0\%$ ) уровень прогестерона был выше,  $\chi^2=17,5$ ;  $p<0,001$ , у 5 ( $4,9\pm2,1\%$ ) – уровень ТТГ был выше, где  $\chi^2=4,73$ ;  $p<0,05$ , что также указывает на статистически достоверные различия по сравнению с контролем.

Анализ инфекционного статуса женщин 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал, что чаще встречалась уреоплазменная инфекция – 16 случаев ( $32,0\pm6,6\%$ ), ОШ=1,13; в 13 ( $26\pm6,2\%$ ) случаях определялся микоплазмоз, ОШ=2,64; в 10 ( $20,0\pm5,7\%$ ) – хламидиоз, ОШ=1,88; в 8 ( $16\pm5,2\%$ ) – гарднереллез, ОШ=1,75; в 2 ( $4,0\pm2,8\%$ ) – гепатит В (ОШ=5,31); сифилис – 1 ( $2,0\pm2,0\%$ ) случай, ОШ=0,50. Значимых отличий по данным показателям между группами не выявлено –  $t=1,72$ ;  $p>0,05$ .

Из инфекций TORCH-комплекса среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, в 32 ( $64,0\pm6,8\%$ ) случаях был выявлен вирус краснухи (IgG) и по 24 случая – цитомегаловируса, и вируса герпеса ( $48,0\pm7,1\%$ ), в 7 ( $14,0\pm4,9\%$ ) случаях отмечалась токсоплазменная инфекция, тогда как в 1-й контрольной группе данные показатели соответственно составили 6 ( $11,8\pm4,5\%$ ), 13 ( $25,5\pm6,1\%$ ), 12 ( $23,5\pm5,9\%$ ), 6 ( $11,8\pm4,5\%$ ), соответственно ( $p<0,05$ ;  $p<0,05$ ;  $p<0,05$ ;  $p>0,05$ ).

У 17 ( $34\pm6,7\%$ ) женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, были выявлены посевы из цервикального канала. Из них в 4 ( $8,0\pm3,8\%$ ) случаях выявлена *Ureaplasma urealyticum*, в 2 ( $4,0\pm2,8\%$ ) – *Mycoplasma hominis*, в 7 ( $14,0\pm4,9\%$ ) – *Gardnerella vaginalis*, в 3 ( $6,0\pm3,4\%$ ) – *Candida albicans*, в 1 ( $2,0\pm2,0\%$ ) – *Esche-*

*richia coli*. В 1-й контрольной группе были получены положительные посевы у 4 ( $7,8 \pm 3,8\%$ ) женщин: по 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) случая *Streptococcus* и *Candida albicans*.

Анализ микроскопического исследования показал, что у 23 ( $64,0 \pm 6,8\%$ ) женщин 1-й основной группы флора была смешанной, у 16 ( $32,0 \pm 6,6\%$ ) – кокковой и у 11 ( $22,0 \pm 5,9\%$ ) – палочковой, в 1-й контрольной – у 41 ( $80,4 \pm 5,6\%$ ) женщины – палочковая, у 8 ( $15,7 \pm 5,1\%$ ) – смешанная и у 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) – кокковая.

При исследовании состояния эндометрия 1-й основной группы было выявлено, что в 3 случаях ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) выявлена диффузно неоднородная структура эндометрия с гиперэхогенными и точечными включениями. У 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) женщин обнаружены миоматозные узлы в миометрии в виде одиночных и множественно встречающихся небольших размеров; сниженный резерв фолликулярного аппарата – 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ); наличие кист небольших размеров – 4 ( $8,0 \pm 3,8\%$ ).

Во вторую фазу менструального цикла М-эхо в 1-й основной группе составило –  $8,18 \pm 0,23$  мм, что на 32,0% ниже показателей 1-й контрольной группы – ( $12,03 \pm 0,20$ ),  $\chi^2=59,4$ ;  $p<0,001$ , что указывает на статистически достоверные различия. Исследование значений объемов обоих яичников между исследуемыми группами показало на отсутствие статистически значимых различий ( $p>0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии выраженных изменений размеров органов малого таза между группами, но и о значительном истончении эндометрия среди женщин с ХЭ в обе фазы менструального цикла.

После проведения доплерометрии сосудов матки было выявлено, что визуализация радиальной, базальной, спиральной артерий у женщин с ХЭ (1-я основная группа) по сравнению с 1-й контрольной группой имели статистически значимые различия,  $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,05$ , соответственно, что свидетельствует о наличии факта нарушения перфузии эндометрия по всем сосудам маточного «дерева».

Анализ ПИ сосудов матки 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал на наличие следующих, статистически значимых различий: в маточной артерии на 16,6% выше ( $t=19,4$ ;  $p<0,001$ ), в аркуатной – на 31,2% выше ( $t=45,3$ ;  $p<0,001$ ), в радиальной – на 50,3% выше ( $t=32,5$ ;  $p<0,001$ ), в ба-

зальной – на 42,0% выше ( $t=19,2$ ;  $p<0,001$ ), в спиральной – на 41,7% выше ( $t=11,3$ ;  $p<0,001$ ), что говорит о значительном повышении сосудистого сопротивления в эндометрии по сравнению с контролем.

Анализ ИР сосудов матки 1-й основной группы по сравнению с 1-й контрольной показал на наличие следующих, статистически значимых различий: в маточной артерии на 42,4% выше ( $t=38,9$ ;  $p<0,001$ ), в аркуатной – на 51,5% выше ( $t=21,9$ ;  $p<0,001$ ), в радиальной – на 61,9% выше ( $t=28,8$ ;  $p<0,001$ ), в базальной – на 63,5% выше ( $t=23,9$ ;  $p<0,001$ ), в спиральной – на 69,5% выше ( $t=13,3$ ;  $p<0,001$ ), что свидетельствует о нарушении перфузии матки и об ухудшении прогноза наступления, вынашивания беременности.

Анализ С/Д сосудов матки у женщин, страдающих ХЭ (1-я основная группа) по сравнению с 1-й контрольной выявил наличие следующих статистически значимых различий: в маточной артерии показатель С/Д отношения на 35,3% выше ( $t=114$ ;  $p<0,001$ ), в аркуатной – на 55,7% выше ( $t=157$ ;  $p<0,001$ ), в радиальной – на 68,0% выше ( $t=62,8$ ;  $p<0,001$ ), в базальной – на 41,6% выше ( $t=25,8$ ;  $p<0,001$ ), в спиральной – на 24,6% выше ( $t=21,3$ ;  $p<0,001$ ), что свидетельствует о нарушении гемодинамики сосудов матки на всех уровнях по данному показателю.

На основании полученных данных о морфо-функциональном состоянии эндометрия у женщин, страдающих ХЭ, была предложена комплексная этиологически и патологически обоснованная поэтапная терапия.

Первый этап терапии заключался в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора посредством проведения этиотропной терапии антибиотиками с учетом установленного возбудителя, его антибиотикочувствительности, при наличии вирусной инвазии – противовирусными препаратами.

20 женщинам ( $40,0\pm6,9\%$ ) у которых была выявлена уреоплазменная, 15 ( $30,0\pm6,5\%$ ) – микоплазменная и 10 ( $20,0\pm5,7\%$ ) – хламидийная инфекции назначался препарат группы макролидов (джозамицин), в дозе 500 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней. Он оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза белка бактериями.

В 2 ( $3,9 \pm 2,7\%$ ) случаях, при выявлении стрептококка и стафилококка, и в 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – кишечной палочки назначалась антибиотикотерапия широкого спектра действия с помощью цефалоспоринового антибиотика III поколения – Цефтриаксон. Препарат назначали в дозе 1 грамм 2 раза в день в течение 7 дней.

В 24 ( $48,0 \pm 7,1\%$ ) случаях антибиотикотерапия не назначалась ввиду отсутствия признаков воспалительного процесса и наличия последствий ХЭ – преобладания процессов фиброизирования, склероза, гипоплазии эндометрия по данным морфологического исследования состояния эндометрия.

В 26 ( $52,0 \pm 7,1\%$ ) случаях среди женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, были получены отрицательные результаты посевов из цервикального канала, ИФА и ПЦР диагностики инфекций, несмотря на наличие верифицированного диагноза ХЭ по данным гистероскопического исследования и наличия признаков воспалительного процесса в виде лимфо-лейкоцитарных инфильтраций в эндометрии. Что свидетельствует о том, что при отсутствии бактериологического подтверждения наличия микробного агента в эндометрии все же происходят процессы активного повреждения.

Всем женщинам применялся поливалентный жидкий бактериофаг производства г. Нижнего Новгорода (произведено ФГУП «НПО «Микроген» МЗ России). Препарат содержит стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* spp. (*P.Vulgaris*, *P.mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Всем женщинам назначался поливалентный жидкий бактериофаг производства г. Нижний Новгорода (произведено ФГУП «НПО «Микроген» МЗ России). Препарат содержит стерильный фильтрат фаголизатов бактерий *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* spp. (*P.Vulgaris*, *P.mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, энтеропатогенных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Препарат применялся в виде внутриматочного введения в асептических условиях при помощи тонкого катетера и шприца 5–7 мл жидкого содержимого, затем в задний свод вставлялся тампон, пропитанный данным препаратом, для усиления синхронного противомикробного действия. Процедура проводилась три раза в день

и через день, в 3 сеанса, в течение 1-ого менструального цикла. Поливалентные бактериофаги воздействуют на большой спектр возбудителей инфекционно-воспалительного процесса, и при этом отсутствует токсическое влияние на организм, обеспечивают быстрый лечебный эффект, высокоспецифичны и предотвращают возможность выработки факторов защиты от фагов у бактерий (Мотилова Т.М. и др., 2015), что особенно актуально при хроническом процессе.

При бактериоскопическом исследовании мазков у 23 пациенток ( $46,0 \pm 7,0\%$ ) флора была смешанная и кокковая – у 16 ( $32,0 \pm 6,6\%$ ), им назначались свечи, содержащие аминодигидрофталазиндион натрия (Галатавит) в дозировке 100 мг, в виде 1 суппозитории вагинально на ночь в течение 10 дней. Препарат обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

При сочетании инфекций с гарднеллезом, выявленным в 15 случаях ( $30,0 \pm 6,5\%$ ), с кандидозом – в 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) случаев, дополнительно назначался препарат метронидазола в дозировке 250 мг по 1 таблетке 3 раза в день в течение 7 дней.

Учитывая длительность применения антибиотиков назначалось антимикотическая терапия.

На втором этапе лечебные мероприятия были направлены на восстановление морфо-функционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани – коррекция последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

С учетом характера ультразвукового (на 19–22 день менструального цикла толщина эндометрия составляла менее 8 мм), доплерометрического (повышение пульсационного индекса, индекса резистентности и систоло-диастолического отношения), гистологического (картина ХЭ), морфологического (наличие очаговых, диффузных лимфо-лейкоцитарных инфильтратов, плазматических клеток, диффузного и очагового фиброза стромы, полипов эндометрия, диффузного и очагового склероза базальных артерий, гипо- и гиперплазии эндометрия) и иммуногистохимического («обеднение» рецепторного аппарата) методов исследования состояния эндометрия была включена гормонотерапия.

Гормонотерапию всем женщинам проводили как заместительную гормонотерапию – препарат Фемостон 2/10, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (с 1-ого дня менструального цикла в течение 28 дней по 1 таблетке в день).

Женщинам, у которых эндометрий был менее 8 мм ( $62,0 \pm 6,9\%$ ), во вторую фазу менструального цикла назначался Фемостон 2/10 в течение 3-х месяцев, при эндометрии более 8 мм ( $38,0 \pm 6,9\%$  случаев) – в течение 1-ого месяца.

Контроль эффективности данного лечения осуществлялся по данным ультразвукового исследования М-эхо. Один из циклов гормонотерапии проводился на фоне физиотерапии.

Учитывая наличие выраженных расстройств в гемодинамике сосудов матки, начиная от крупных и до спиральных артерий, 50 женщинам для улучшения реологических, трофических свойств эндометрия и состояния рецепторного аппарата применяли низкочастотную импульсную электротерапию при помощи аппарата «Андро-гин». Использовали режим 3: импульсы тока частотой 10 ГЦ, девиация – 20%, режим возбуждения – 6 секунд, релаксация – 2 секунды. Общая продолжительность составляла 20 минут, всего 15 процедур.

Эффективность данной лечебной процедуры оценивали по состоянию кровотока маточных сосудов и рецепторного аппарата эндометрия.

Назначали метаболическую терапию всем 50 женщинам с длительностью заболевания бесплодия от 3 лет, с морфо-функциональными изменениями в эндометрии в виде наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтратов, плазматических клеток, фиброза стромы, полипов эндометрия, склероза базальных артерий, гипо- и гиперплазии эндометрия. С этой целью вводился внутривенно препарат Актовегин в дозе 5 мл в день на протяжении 10 дней.

Всем 50 пациенткам, страдающим ХЭ, назначали иммуномодулирующий препарат – человеческий иммуноглобулин (Октагамма) 50 мг, в дозе 1 мл внутривенно, разводя в 100 мл физиологического раствора, через день, всего 3 ампулы.

С учетом длительности применения антибиотикотерапии все пациентки принимали антимикотические препараты по показаниям.

После проведения предложенного комплексного лечения при оценке изменений эндометрия по данным УЗИ у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза, выявлено увеличение М-эхо на 33,7% в 1-ю фазу менструального цикла, по сравнению с исходными данными, с  $3,39 \pm 0,10$  до  $4,53 \pm 0,11$ ,  $t=7,58$ ;  $p<0,001$ ; во 2-ю фазу менструального цикла – на 22,3%, с  $8,18 \pm 0,23$  до  $10,01 \pm 0,22$ ,  $t=5,7$ ;  $p<0,001$ . Улучшилась визуализация радиальных артерий у 7 ( $14,0 \pm 4,9\%$ ) пациенток с 36 ( $72,0 \pm 6,3\%$ ) до 43 ( $86,0 \pm 4,9\%$ ) случаев; базальных артерий – у 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) с 31 ( $62,0 \pm 6,9\%$ ) до 34 ( $68,0 \pm 6,6\%$ ) случаев; спиральных артерий – у 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) с 10 ( $20,0 \pm 5,7\%$ ) до 13 ( $26,0 \pm 6,2\%$ ).

ПИ снизился на фоне лечения в маточных артериях на 13,1% (с  $2,652 \pm 0,008$  до  $2,304 \pm 0,008$ ),  $p<0,001$ ; в аркуатных – на 17,8% (с  $1,927 \pm 0,008$  до  $1,585 \pm 0,009$ ),  $p<0,001$ ; в радиальных – на 15,1% (с  $1,38 \pm 0,01$  до  $1,17 \pm 0,01$ ),  $p<0,001$ ; в базальных – на 20,5% (с  $0,99 \pm 0,01$  до  $0,791 \pm 0,008$ ),  $p<0,001$ ; в спиральных – на 26,0% (с  $0,73 \pm 0,02$  до  $0,54 \pm 0,01$ ),  $p<0,001$ , что свидетельствует о восстановлении гемодинамики, как видно из таблицы 15.

ИР снизился в маточных артериях на 25,6% (с  $1,223 \pm 0,007$  до  $0,910 \pm 0,009$ ), в аркуатных – на 24,7% (с  $0,98 \pm 0,01$  до  $0,74 \pm 0,01$ ),  $p<0,001$ ; в радиальных – на 29,2% (с  $0,831 \pm 0,009$  до  $0,589 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в базальных – на 28,4% (с  $0,716 \pm 0,008$  до  $0,513 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в спиральных – на 32,1% (с  $0,66 \pm 0,01$  до  $0,45 \pm 0,01$ ),  $p<0,001$ , что свидетельствует о восстановлении перфузии в эндометрии.

С/Д снизился в маточных артериях на 25,5% (с  $8,340 \pm 0,008$  до  $6,22 \pm 0,09$ ),  $p<0,001$ ; в аркуатных – на 34,1% (с  $5,280 \pm 0,008$  до  $3,480 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в радиальных – на 38,3% (с  $3,97 \pm 0,01$  до  $2,450 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в базальных – на 25,9% (с  $2,74 \pm 0,03$  до  $2,030 \pm 0,008$ ),  $p<0,001$ ; в спиральных – на 15,5% (с  $2,21 \pm 0,01$  до  $1,87 \pm 0,01$ ),  $p<0,001$ , что говорит об улучшении перфузии сосудов матки;

С/Д снизился в маточных артериях на 25,5% (с  $8,349 \pm 0,008$  до  $6,223 \pm 0,009$ ),  $p<0,001$ ; в аркуатных – на 34,1% (с  $5,280 \pm 0,008$  до  $3,481 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в радиальных – на 38,3% (с  $3,97 \pm 0,01$  до  $2,450 \pm 0,007$ ),  $p<0,001$ ; в базальных – на 25,9% (с  $2,74 \pm 0,03$  до  $2,035 \pm 0,008$ ),  $p<0,001$ ; в спиральных – на 15,5%

(с  $2,21 \pm 0,01$  до  $1,87 \pm 0,01$ ),  $p < 0,001$ , что свидетельствует о восстановлении гемодинамики на всех уровнях сосудистого дерева матки.

Анализируя выше сказанное можно утверждать, что УЗИ сканирование и доплерометрия сосудов матки могут быть применены в качестве дополнительного метода исследования как для диагностики исходных перфузионных нарушений в матке, так и для оценки эффективности лечебных мероприятий.

По данным гистероскопического исследования, проведенного после применения комплексного лечения, произошли положительные изменения со стороны слизистой полости матки. У 6 женщин ( $12,0 \pm 4,6\%$ ) была обнаружена неравномерная окраска слизистой эндометрия, 3 ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) – гиперемия слизистой, 2 ( $4,0 \pm 2,8\%$ ) – полиповидные нарастания, 1 ( $2,0 \pm 2,0\%$ ) – очаговая гипертрофия, что на 20% ( $p < 0,05$ ), 22% ( $p < 0,05$ ), 18% ( $p < 0,05$ ) и 14% ( $p < 0,05$ ) соответственно, имеются улучшения, что говорит о положительном влиянии комплексного лечения.

По данным морфометрического анализа состояния эндометрия у женщин, страдающих ХЭ, на фоне проведенного лечения выявлено, что диффузные и очаговые лимфо-лейкоцитарные инфильтраты уменьшились на 14 ( $p < 0,05$ ) и 24 случаев ( $p < 0,05$ ) соответственно; количество плазматических клеток – на 5 ( $p > 0,05$ ); диффузные и очаговые фиброзированные процессы – на 14 ( $p < 0,05$ ); диффузный и очаговый склероз базальных артерий – на 2 ( $p > 0,05$ ) случая; полипы, гиперплазия и гипоплазия эндометрия не отмечались ( $p < 0,05$ ,  $p > 0,05$  и  $p > 0,05$ , соответственно).

По данным иммуногистохимического исследования было выявлено, что после проведения предложенного курса лечебных мероприятий у пациенток, страдающих бесплодием маточного генеза, накопление эстрогеновых рецепторов в клетках стромы в виде скоплений большого количества увеличилось на 9 (с  $2,0 \pm 2,0\%$  до  $20,0 \pm 5,7\%$ ); умеренного количества – увеличилось на 13 (с  $20,0 \pm 5,7\%$  до  $46,0 \pm 7,0\%$ ), малого количества – уменьшилось на 22 (с  $78,0 \pm 5,9\%$  до  $34,0 \pm 6,7\%$ ),  $\chi^2 = 21,1$ ;  $p < 0,001$ .

Интенсивность окрашивания эстрогеновых рецепторов в строме ткани увеличилась на 62,4 балла (с  $124,2 \pm 7,8\%$  до  $186,6 \pm 11,1\%$ ), где  $t = 4,6$ ;  $p < 0,001$ , в желе-

зистом аппарате эндометрия - где  $t=3,33$ ;  $p<0,01$ , что указывает на достоверные различия.

Накопление прогестероновых рецепторов в клетках стромы эндометрия в виде скоплений большого количества увеличилось на 4 (с  $78,0\pm5,9\%$  до  $86,0\pm4,9\%$ ), умеренного количества – уменьшилось на 3 (с  $20,0\pm5,7\%$  до  $14,0\pm4,9\%$ ), малого количества – не выявлялось,  $\chi^2=1,72$ ;  $p>0,05$ . Накопление прогестероновых рецепторов в железистом аппарате эндометрия в виде скоплений малого количества увеличилось на 6 (с  $24,0\pm6,0\%$  до  $36,0\pm6,8\%$ ), умеренного количества – уменьшилось на 4 (с  $10,0\pm4,2\%$  до  $6,0\pm3,4\%$ ), малого количества – уменьшилось на 8 (с  $66,0\pm6,7\%$  до  $58,0\pm7,0\%$ ),  $\chi^2=1,96$ ;  $p>0,05$ . Интенсивность окрашивания прогестероновых рецепторов в строме увеличилась на 10 баллов (с 276 до 286), где  $t=0,53$ ;  $p>0,05$ , в железистом аппарате – уменьшилась на 20 баллов (с 242 до 222), где  $t=1,15$ ;  $p>0,05$ .

После проведения курса комплексного лечения у женщин, страдающих бесплодием маточного генеза беременность в результате ЭКО наступила у 21 пациенток ( $42,0\pm7,0\%$ ), тогда как в 1-й группе контроля – 30 ( $58,8\pm6,9\%$ ),  $\chi^2=2,86$ ;  $p>0,05$ ), что говорит об эффективности проведенного комплексного лечения, так как частота наступления беременности среди женщин с ХЭ и женщин с эндометрием без патологии статистически не отличаются. По данным об исходах беременности было получено следующее: у 14 женщин ( $28,0\pm6,3\%$ ) беременность закончилась рождением здорового ребенка в доношенном сроке гестации, у 5 ( $10,0\pm4,2\%$ ) были преждевременные роды, в 2 случаях ( $4,0\pm2,8\%$ ) была потеряна связь с пациентками из-за переезда.

В результате изучения полиморфного локуса rs2234693 гена *ESR1* (-397C/T) выявлено, что гетерозиготный генотип ТС в 45,7% был у женщин 2-й основной группы, 51,5% – 2-й контрольной; гомозиготный генотип СС в 22,8% был среди женщин, страдающих ХЭ и 13,6% – контроле. Статистически значимых различий по распределению частот генотипов СС и ТС между группами не установлено. Частота генотипа ТТ во 2-й основной группе составила 40,7%, что существенно выше, чем во 2 контрольной – 25,7%, ( $p<0,05$ ), что свидетельствует

об ассоциации генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора *ESR1* (-397С/Т) у женщин, страдающих бесплодием на фоне ХЭ.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о возможности практического использования молекулярно-генетического анализа полиморфного локуса *rs2234693* гена *ESR1* (-397С/Т) с целью выявления генетического маркера предрасположенности к бесплодию при ХЭ – генотипа ТТ.

При изучении распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* (-351А>G) выявлено, что гомозиготный генотип АА встречался с частотой 49,1% у больных с бесплодием маточного генеза и 45,5% – во 2-й контрольной группе. Частота редкого генотипа GG в обеих изученных выборках оказалась сходной (8,5 и 8,9% у больных с бесплодием и в 2-й контрольной группе, соответственно). Существенных различий по распределению частот аллелей полиморфного локуса *rs9340799* гена *ESR1* не выявлено. Так, частота минорного аллеля G и во 2-й основной, и во 2-й контрольной группах, оказалась сходной (29,7 и 31,7%, соответственно).

В результате изучения PROGENS полиморфизма гена прогестеронового рецептора у больных с репродуктивной патологией и во 2-й контрольной группе статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов не обнаружено. В обеих группах преобладал гомозиготный генотип А1А1, частота которого составила 98,3% во 2-й основной группе и 94,06% во 2-й контрольной. Редкий генотип А2А2 был выявлен только во 2-й контрольной группе с частотой 0,99%.

Среди пациенток 2-й основной группы, у которых по результатам молекулярно-генетического анализа был выявлен маркер предрасполагающий бесплодие маточного генеза, обнаружено, что беременность в результате ВРТ после традиционного лечения наступила в 14 случаях (23,7%), тогда как во 2-й контрольной группе – у 101 (100%) пациенток. Исходы беременности: у 2 были роды в доношенном сроке (3,3%), 8 пациенток в данный момент находятся на сроке до 22 недель (13,5%), 3 – на сроке более 22 недель (5,0%), в 1 случае – неразвивающаяся беременность (1,6%). Из 14 забеременевших женщин, у 5 (8,4%) был

обнаружен генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397С/Т) в ДНК крови, причем у 2 (3,3%) из них исход беременности – роды. Беременность не наступила в 26 (44,0%) случаев среди женщин, у которых не был обнаружен генетический маркер и в 19 (32,2%) случаев – у которых был выявлен генетический маркер маточного бесплодия, ОШ=1,32. Таким образом, женщинам с отсутствием выявленного генетического маркера бесплодия шанс забеременеть больше, чем среди женщин с генетически выявленным маркером маточного бесплодия (генотип ТТ эстрогенового рецептора *ESR1* (-397С/Т)).

Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение, что женщины страдающие бесплодием, перенесшие неэффективные попытки ЭКО, имеют отягощенный медико-социальный статус, у женщин с ХЭ имеет место выраженных морфо-функциональных нарушений со стороны эндометрия в виде неполноценной трансформации, нарушения гемодинамики перфузии сосудов эндометрия на всех уровнях маточного дерева; наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтраций несмотря на отрицательные микробиологические посе́вы; изменения в рецепторном аппарате в виде достоверного снижения эстрогеновых рецепторов и отсутствия изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. Выявлено, что генотип ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора *ESR1* (-397 С/Т) ассоциирован у женщин с бесплодием маточного генеза.

По результатам проведенного исследования, нами был предложен комплекс лечебно реабилитационных мероприятий для оптимизации ведения женщин, страдающих бесплодием маточного генеза на фоне ХЭ с целью повышения эффективности ЭКО.

## ВЫВОДЫ

1. Женщины, страдающие бесплодием, перенесшие неэффективные попытки экстракорпорального оплодотворения, имеют отягощенный медико-социальный статус: высокую частоту инвазивных внутриматочных вмешательств (выскабливания полости матки – 40%, гистероскопическое исследование – 19,2% и др.), неоднократно перенесенные курсы антибиотикотерапии (77,5%), соматические и экстрагенитальные заболевания (ОРВИ, ОРЗ – 90,8%, органов дыхания – 70%, хронический эндометрит – 63,3%, гидросальпинкс – 29,1%).

2. При хроническом эндометрите у женщин, страдающих бесплодием, наблюдаются выраженные морфо-функциональные нарушения со стороны эндометрия в виде неполноценной трансформации (уменьшение толщины эндометрия в обе фазы менструального цикла (на 40,8% – в первую и на 32% – во вторую фазу)); нарушения гемодинамики перфузии матки в виде повышения углоне-зависимых индексов сосудов матки (пульсационного индекса – от 2,65 до 0,37, индекса резистентности – от 1,22 до 0,66, систоло-диастолического отношения – от 8,34 до 2,21); наличия лимфо-лейкоцитарных инфильтраций (54%), несмотря на отрицательные микробиологические посе-вы (52%).

3. Изменения со стороны рецепторного аппарата в эндометрии при хроническом эндометрите проявляется достоверным снижением эстрогеновых рецепторов в строме и железистом аппарате, отсутствием выраженных изменений уровня накопления прогестероновых рецепторов. Одновременно в возникновении этих изменений отводится роль полиморфным генам этих рецепторов, в частности генотипа ТТ полиморфного локуса эстрогенового рецептора ESR1 (-397 C/T).

4. Разработан алгоритм лечебно-реабилитационных мероприятий женщинам с хроническим эндометритом и неудачными процедурами экстракорпорального оплодотворения с учетом морфо-функционального, рецепторного состояния эн-

дометрия, позволяющий повысить результаты экстракорпорального оплодотворения (беременность наступила в 42%, роды в доношенный срок – в 32% случаев).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Женщинам, страдающим бесплодием, с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения, имеющим отягощенный медико-социальный статус целесообразно провести изучение морфо-функционального состояния эндометрия.

2. С целью оценки состояния эндометрия рекомендовано использование ультразвукового (М-эхо в динамике), доплерометрического (определение пульсационного индекса, резистентности и систолодиастолического отношения сосудов матки на всех уровнях – от спиральных до маточных артерий), гистероскопического, морфологического, иммуногистохимического (изучение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов) и генетического (определение полиморфных генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов) методов исследования.

3. По проведенным результатам исследования морфо-функционального состояния эндометрия необходимо проводить разработанные комплексные лечебно-реабилитационные мероприятия, включающие антибиотико-, заместительную гормонотерапию, физиотерапевтические процедуры и антиоксидантную терапию.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

17-ОП – 17-гидроксипрогестерон

CD – гранулярные лимфоциты

CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ECF – эндотелиальный фактор роста

EGF – эпидермальный фактор роста

ER – эстроген

ESR – эстрогеновые рецепторы

FGF – фактор роста фибробластов

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IGF-R – рецепторы инсулиноподобного фактора роста

KGF – фактор роста кератиноцитов

LIF – лейкоингибирующий фактор

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PG – прогестерон

PGR – прогестероновые рецепторы

TGF – трансформирующий фактор роста

Th 1,2 – Т-хелперы 1,2

TNF – фактор некроза опухоли

TORCH – Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМГ – антимюллеровский гормон

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПЧ – вирус папилломы человека  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
ВСД – вегето-сосудистая дистония  
ВФМЦ – вторая фаза менструального цикла  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей  
ДЭА-S – дегидроэпиандростерон-сульфат  
ЖКБ – желчнокаменная болезнь  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – индекс резистентности  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы  
ОМТ – органы малого таза  
ОРВИ, ОРЗ – острая респираторная вирусная инфекция  
ПИ – пульсационный индекс  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПФМЦ – первая фаза менструального цикла  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПЭ – перенос эмбриона  
С/Д – систоло-диастолическое отношение  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
ТЗ – трийодтиронин гормон  
Т4 – тироксин гормон  
ТВ – тромбиновое время  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХЭ – хронический эндометрит  
ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к гормонам репродуктивной системы как возможный фактор риска неблагоприятного исхода в циклах экстракорпорального оплодотворения / И.В. Менжинская, О.С. Безнощенко, Т.Т. Сароян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 42-45.
2. Антитела класса IGG к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 и нарушение женской репродуктивной системы / А.Г. Абдулмеджидова, А.В. Мельниченко, А.С. Цибизов [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 26-30.
3. Ахундова, Н.Н. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза хронического эндометрита. Реальность и перспективы (обзор литературы) / Н.Н. Ахундова // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 38-42.
4. Баова, А.Б. Этические проблемы новых репродуктивных технологий (на примере ЭКО) / А.Б. Баова, О.В. Суворина, И.И. Гериханов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 554.
5. Белоцерковцева, Л.Д. Хроническое воспаление как причина неудачи при экстракорпоральном оплодотворении / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Г.М. Духина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2012. – № 2 (12). – С. 27-30.
6. Бесплодие у женщин с внутриматочными синехиями: современные аспекты диагностики / Ш.Н. Борцвадзе, Т.А. Джигладзе, А.И. Ищенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 11-15.
7. Богачева, Н.А. Роль показателей системы гемостаза и ангиогенных факторов в прогнозировании осложнений беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.А. Богачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 30-35.
8. Бочков, В.В. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика/ В.В. Бочков, А.Н. Плеханов,

Ц.Б. Цыденова // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – № 12. – С. 30-38.

9. Васюхина, А.А. Оценка состояния здоровья женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием / А.А. Васюхина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 1-2. – С. 16-21.

10. Ващилина, Т.П. Особенности гемодинамики маточно-фетоплацентарной системы при беременности после эхо по данным доплерометрии /Т.П. Ващилина, А.Н. Барсуков // Медицинский журнал. – 2014. – № 3 (49). – С. 64-69.

11. Виткина, О.А. Патология эндометрия как «маточный фактор» бесплодия в браке – важная медико-социальная проблема в России / О.А. Виткина, Е.Б. Троиц, И.Н. Костючек // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2014. – № 7 (39). – С. 11.

12. Волкова, Е.Ю. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 32. – С. 36-39.

13. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей / Г.М. Савельева, Г.В. Касьянова, М.А. Дронова, Е.М. Карачунская // Проблемы репродукции. – 2014. – № 6. – С. 35-39.

14. Габибуллаева, З.Г. Наступление беременности со сперматозоидами, полученными из криоконсервированной ткани яичка онкологического больного/ З.Г. Габибуллаева, Ю.Е. Мосесова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 3. – С. 140-141.

15. Гавриш, С.А. Местные и системные иммунометаболические нарушения при хроническом эндометрите / С.А. Гавриш, А.А. Конопля, Н.А. Пономарева // Новое слово в науке: перспективы развития. – 2015. – № 4 (6). – С. 52-53.

16. Гавриш, С.А. Оценка эффективности включения гепона и цитофлавина в комплексное лечение хронического эндометрита / С.А. Гавриш // Приоритетные направления развития науки и образования. – 2015. – № 4 (7). – С. 49-50.

17. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе / И.В. Курносенко, В.Ф. Долгушина, К.С. Спиридонова, Г.Л. Горелик // Доктор.Ру. – 2015. – № 1. – С. 40-42.
18. Гиниатуллин, Р.У. Морфо-функциональная характеристика компонентов экстрацеллюлярного матрикса эндометрия при его хроническом воспалении у пациенток с бесплодием / Р.У. Гиниатуллин, С.Ф. Арапова // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 3-1 (71). – С. 63-65.
19. Глухов, Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 32-37.
20. Городецкая, О.С. Результаты использования общей магнитотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло, Г.О. Гречканев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 69-72.
21. Данусевич, И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями / И.Н. Данусевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 42-48.
22. Детекция генов патогенности симбионтной микрофлоры смежных биотопов у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Е.А. Кунгурцева, О.Я. Лещенко, Ю.П. Джигоев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2015. – 3 3 (103). – С. 43-47.
23. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Р.И. Шалина, М.В Михалева, А.П. Кирющенков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 36-40.
24. Долгушина, В.Ф. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита у женщин с миомой матки / В.Ф. Долгушина, Н.А. Трошина,

Т.В. Надвикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 5. – С. 46-50.

25. Достижения и перспективы в преодолении мужского бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием различных методик селекции сперматозоидов / А.Х. Дударова, В.Ю. Смольникова, А.В. Зобова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 28-34.

26. Ермоленко, К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – № 1. – С. 10-15.

27. Зароченцева, Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология.- 2013. – Т. 15, № 4. – С. 65-69.

28. Здоровье детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения, и их матерей / Н.Д. Гаджимурадова, Л.А. Пыхтина, О.М. Филькина, А.И. Малышкина // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 71, № 4. – С. 51-56.

29. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО / У.Р. Хамадьянов, Э.М. Камалов, Т.В. Саубанова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 310-314.

30. Изменение состояния микроциркуляторного русла у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа / А.Х. Гайдарова, Н.В. Котенко, Д.Б. Кульчицкая [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 36-40.

31. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия / Ю.С. Крылова, Ю.Н. Шарфи, А.М. Гзгзян [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – № 5. – С. 24-28.

32. Исамухамедова, М.А. Возможности комплексной ультразвуковой диагностики в выявлении гидросальпинкса при трубно-перитонеальном бесплодии пе-

ред проведением процедуры ЭКО / М.А. Исамухамедова, Л.Э. Шамсиева // Медицинская визуализация. – 2015. – № 3. – С. 107-113.

33. Калинина, Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии / Н.М. Калинина // ConsiliumMedicum. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 77-80.

34. Камлюк, А.М. Результаты официального открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического испытания эффективности вагинальных гелей прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО / А.М. Камлюк, И.Л. Дусь, Л.Г. Гракович // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 117-122.

35. Каткова, Н.Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита / Н.Ю. Каткова, Е.С. Купцова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 25-28.

36. Киселева, М.А. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий / М.А. Киселева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 32-36.

37. Клинико-иммунологические критерии эффективности нуклеоспермата натрия в лечении хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и папилломавирусной инфекцией / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, И.В. Семёнова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 27-30.

38. Ключаров, И.В. Гистероскопия в комплексной диагностике патологии полости матки и эндометрия / И.В. Ключаров, Л.И. Трубникова, А.А. Хасанов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 155-158.

39. Ковалева, Ю.В. Хронический эндометрит/ Ю.В. Ковалева. – СПб., 2010. – 204 с.

40. Козырева, Е.В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы) / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 4 (36). – С. 124-136.

41. КО-культивирование эмбриона человека с эндометрием: оптимизация экстракорпорального оплодотворения / Э.К. Айламазян, А.О. Дурнова, В.О. Полякова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 4. – С. 16-22.
42. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / Э.В. Вартанян, К.А. Цатурова, Н.Л. Петухова [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 1. – С. 21-25.
43. Копылова, И.В. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И.В. Копылова, И.И. Витязева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 54-60.
44. Корниенко, С.М. Бесплодие и структура личности пациенток позднего репродуктивного возраста с патологией эндометрия / С.М. Корниенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 126.
45. Крысанов, И.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ схем лекарственной индукции суперовуляции при проведении экстракорпорального оплодотворения / И.С. Крысанов, В.С. Крысанова, А.Г. Толкушин // Качественная клиническая практика. – 2015. – № 3. – С. 30-33.
46. Кузьмин, В.Н. ВИЧ-инфекция и экстракорпоральное оплодотворение: проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин, М.А. Машина // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С. 87.
47. Кузьмичев, Л.Н. Экстракорпоральное оплодотворение. Только факты / Л.Н. Кузьмичев, Ю.А. Штыря. – М., 2012. – С.27-30.
48. Лапароскопия в диагностике и лечении женского бесплодия / сост.: В.А. Кулавский, Н.И. Никитин, Е.В. Кулавский, А.М. Зиганшин – Уфа, 2016. – 98 с.
49. Лебедева, О.Е. Роль преимплантационной диагностики у супружеских пар, страдающих бесплодием / О.Е. Лебедева // Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 111-115.

50. Леонова, З.А. Синтез и функции женских половых гормонов / З.А. Леонова, В.В. Флоренсов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 10-12.
51. Лечение бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников с использованием вспомогательных репродуктивных технологий/ А.Э. Тер-Овакимян, А.А. Мовсисян, А.А. Торгомян [и др.] // Аспирант и соискатель. – 2015. – № 5 (89). – С. 60-63.
52. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – 592 с.
53. Линников, В.И. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения / В.И. Линников // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 87-97.
54. Лобутева, Л.А. Комплексный подход к выявлению наиболее оптимальных лекарственных препаратов, применяемых при лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / Л.А. Лобутева, О.В. Захарова, Е.С. Арькова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – № 4. – С. 124-126.
55. Лысенко, О.В. Факторы риска развития гиперпластических процессов и полипов эндометрия в разные возрастные периоды / О.В. Лысенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (47). – С. 71-75.
56. Макаров, И.О. Ведение беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова, Т.З. Овешникова. – М., 2010. – 20 с.
57. Мальцева, Л.И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина // Акушерство и гинекология. – 2012. – N 3. – С. 49-53.

58. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит и тазовая болезнь / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Е.Ю. Юпатов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 3. – С. 23-27.
59. Маринкин, И.О. Клинико-патоморфологические аспекты привычного невынашивания беременности / И.О. Маринкин, Н.А. Илизарова, В.М. Кулешов // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4 (64). – С. 57-61.
60. Маркеры трансмембранного и энергетического обмена в клетках терминальных ворсин плаценты при спонтанной и индуцированной беременности / Н.В. Александрова, Е.А. Дубова, О.Р. Баев [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. – № 1. – С. 19-23.
61. Метод моделирования хронического воспаления эндометрия и его патогенетическое обоснование / К.Ю. Тихаева, Л.В. Ткаченко, Л.Н. Рогова, Д.В. Куркин // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 31-34.
62. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки / Н.А. Трошина, И.И. Долгушин, В.Ф. Долгушина [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 42-44.
63. Митюрина, Е.В. Причины повторных неудач имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.В. Митюрина, С.Г. Перминов, Т.С. Амян // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 34-40.
64. Моисеева, И.В. Сравнительный анализ результатов ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, получавших комплексную подготовку эндометрия / И.В. Моисеева, А.А. Васюхина // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 1-2. – С. 22-28.
65. Молекулярногенетические предикторы развития синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Д.А. Стрельченко, С.Г. Перминова, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 56-63.

66. Молекулярные аспекты хронического эндометрита у женщин разного возраста / И.Ю. Григорян, Н.С. Линькова, К.Л. Козлов, С.У. Мурсалов // Молекулярная медицина. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 50-53.
67. Морфологические маркеры эффективности предгравидарной терапии у пациенток с невынашиванием беременности / Н.А. Илизарова, В.М. Кулешов, И.О. Маринкин, Н.П. Бгатова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 9-13.
68. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е.А. Коган, С.И. Аскольская, П.Н. Бурыкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 46-51.
69. Мотовилова, Т.М. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Т.А. Аникина // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 8-9. – С. 20-24.
70. МРНК протаминов и фертилина как потенциальные биомаркеры исхода программ вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Т. Сухих, О.В. Бурменская, В.Ю. Смольникова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 4. – С. 504-506.
71. Мюллер, В.С. Эффективность программ ЭКО у пациенток с перенесенной хламидийной инфекцией (систематический обзор и метаанализ) / В.С. Мюллер, А.М. Савичева, И.Ю. Коган // Доктор.Ру. – 2014. – № 8-1 (96). – С. 18-23.
72. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? / М.С. Селихова, Г.В. Дмитриенко, О.А. Кузнецова, С.В. Вдовин // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 303-305.
73. Никитин, С.В. Вспомогательные репродуктивные технологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / С.В. Никитин, О.В. Тарасова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 18-22.

74. Нифантова, Р.В. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия как социальные инновации в системе здравоохранения / Р.В. Нифантова // Ученые записки Забайкальского государственного университета. Серия: Философия, социология, культурология, социальная работа. – 2013. – № 4 (51). – С. 96-10.
75. Олейник, В.Ю. Хронический эндометрит в срезе ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / В.Ю. Олейник // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5-1. – С. 67-69.
76. Оптимизация стимуляции суперовуляции при использовании моно – и комбинированных препаратов в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от стереоизомерии женского организма / В.А. Линде, Т.Л. Боташева, Ю.А. Тянь [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1165.
77. Особенности основных иммунологических показателей у женщин с неразвивающейся беременностью / А.Г. Ящук, Е.М. Попова, С.В. Сибиряк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 4-7.
78. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Л.И. Колесникова, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-5. – С. 829-832.
79. Особенности реакции имплантационного эндометрия на механическое воздействие в эксперименте / Э.К. Айламазян, А.М. Гзгзян, П.А. Савинов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 3. – С. 22-30.
80. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения от одноплодной беременности / Н.Д. Гаджимурадова, Л.А. Пыхтина, О.М. Филькина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2-0. – С. 107.

81. Оценка экспрессии мнк генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская, О.В. Бурменская, Т.А. Демура [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 35-40.
82. Оценка эффективности применения культуральной среды, содержащей гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, в циклах ЭКО / Н.В. Протопопова, Н.А. Болдонова, Е.Б. Дружинина [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – № 2. – С. 138-154.
83. Патоморфологическое исследование ворсин при плацентарной недостаточности инфекционного генеза / Н.А. Илизарова, Т.М. Жорник, И.О. Маринкин [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – Т. 29, № 5. – С. 92-96.
84. Печенина, В.А. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий в различных регионах России и их влияние на состояние здоровья новорождённых / В.А. Печенина, О.С. Орлова, Л.В. Арзамасцева // Логопедия. – 2015. – № 1. – С. 89-92.
85. Питько, В.А. Применение пикси как метода, повышающего эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при мужских факторах бесплодия / В.А. Питько, А.И. Ткачев, О.А. Логинова // Здоровье женщины. – 2015. – № 9 (105). – С. 135.
86. Плеханов, А.Н. Оценка фармакотерапевтической эффективности препарата повидон-йод у больных хроническим неспецифическим эндометритом / А.Н. Плеханов, В.В. Бочков // Вестник Бурятского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. – 2015. – № 4 (20). – С. 199-206.
87. Плужникова, Т.А. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова, Е.К. Комаров // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 30-33.
88. Плясунова, М.П. Сравнительная оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей при хроническом эндометрите / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Е.Н. Чичерина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 57-64.

89. Погорелко, Д.В. Использование иммунологических показателей в оценке эффективности применения низкочастотного ультразвука для лечения женщин с хроническим эндометритом / Д.В. Погорелко, О.А. Мелкозерова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8, N 3 (17). – С. 372-374.
90. Показатели репродуктивной функции супружеских пар Брянской области, страдающих бесплодием / С.Н. Дехнич, Д.А. Шидловский, Н.Ю. Мелехова [и др.] // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2013. – № 3 (23). – С. 28.
91. Потребность в использовании высокой репродуктивной технологии бесплодным супружеским парам в Таджикистане / Д.А. Ходжамуродова, М. Museler-Albers, Н.Р. Arendt [и др.] // Вестник Авиценны. – 2012. – № 3 (52). – С. 78-83.
92. Предикторы неудач эко у пациенток с хроническим эндометритом и различными группами крови / В.В. Востриков, Е.А. Маркова, Т.А. Кузнецова, Т.И. Горбачева // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 4 (50). – С. 33-38.
93. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у женщин со сложной эндокринопатией / Л.Б. Сентюрина, О.С. Дубровина, Е.В. Квашнина, Т.В. Лисовская // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 158-162.
94. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия / И.В. Кузнецова, Т.В. Шевелева, О.С. Побединская [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 29-33.
95. Применение препарата аллокина-альфа в комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и привычным невынашиванием беременности / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Ю.П. Титченко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 74-80.
96. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И.Б. Манухин, А.А. Ко-

лесов, Н.А. Семенцова, А.Г. Чабонян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 76-80.

97. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите / И.Е. Корнеева, В.К. Таболова, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 74-78.

98. Радзинский, В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 72-76.

99. Реализация федеральных и областных программ для лечения бесплодия в браке / Н.В. Протопопова, Ю.В. Мыльникова, Е.Б. Дружинина, Е.В. Одареева // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – N 3-1 (85). – С. 107-109.

100. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки / Н.В. Протопопова, Е.Б. Дружинина, Н.А. Болдонова, Е.В. Одареева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 113, N 6. – С. 67-71.

101. Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, О.В. Якушевская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 1, N 4. – С. 318-327.

102. Рудакова, Е.Б. Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 6.

103. Рудакова, Е.Б. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей / Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская // Лечащий врач. – 2015. – № 12. – С. 12.

104. Савельева, Г.М. Гистероскопия: атлас и руководство / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Каппушева. – М., 2012. – 243 с.
105. Самойлова, В.В. Семейно-правовые аспекты реализации репродуктивных прав при применении вспомогательных репродуктивных технологий: монография / В.В. Самойлова. – М., 2012. – 159 с.
106. Сексуальная и психологическая дисфункция у супружеских пар при некоторых эндокринных и воспалительных заболеваниях половой сферы и их коррекция / П.Н. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник, Н.П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 1 (87). – С. 123.
107. Сехин, С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: просто о сложном / С.В. Сехин // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, N 6. – С. 48-53.
108. Сметник, В.П. Эстрогены / В.П. Сметник. – М.: ИД «Практическая медицина», 2012. – 176 с.
109. Состояние рецептивности эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 5. – С. 218-222.
110. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом / И. Фэн, И.С. Сидорова, И.В. Станоевич [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 31-33.
111. Сравнительная характеристика микрофлоры полости матки и небных миндалин у пациенток с персистирующим эндометритом / Т.М. Мотовилова, Г.О. Гречканев, Т.С. Качалина [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4 (39). – С. 105-107.
112. Суманеева, А.С. Состояние здоровья детей дошкольного возраста, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения / А.С. Суманеева, Е.Ю. Муц, Ю.В. Макарова // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 1. – С. 234-237.
113. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 64 с.

114. Сыромятникова, С.А. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, А.Т. Егорова // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – N 1 (79). – С. 14-18.
115. Таболова, В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2013. – N 10. – С. 17-22.
116. Тапильская, Н.И. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 104-109.
117. Трубное бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение / А.В. Коновалова, А.А. Соломатина, А.А. Наumenко, К.И. Степанов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 75-78.
118. Трухан, Д.И. Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // ConsiliumMedicum. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 61-65.
119. Ультразвуковая патология ооцитов в циклах экстракорпорального оплодотворения как причина женского бесплодия / Н.П. Макарова, Л.М. Казарян, Е.В. Петрова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 69-73.
120. Ультразвуковое исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности / И.О. Маринкин, Д.Л. Непомнящих, Н.А. Илизарова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34, N 2. – С. 29-33.
121. Унанян, А.Л. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики / А.Л. Унанян, Е.С. Снарская, К.М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17, N 5. – С. 59-62.
122. Унанян, А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – N 11. – С. 35.

123. Уткин, Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Е.В. Уткин, В.А. Кулавский. – М., 2015. – 112 с.
124. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – N 10. – С. 41-47.
125. Хадарцева, К.А. Гистероскопия в оценке состояния эндометрия / К.А. Хадарцева, М.В. Панышина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10-5. – С. 830-833.
126. Хамадянова, С.У. Оптимизация прегравидарной подготовки бесплодных женщин с патологией эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.У. Хамадянова, Т.В. Саубанова, У.Р. Хамадянов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – N 2. – С. 8-12.
127. Холистичный подход в диагностике и терапии привычного выкидыша / Н.А. Илизарова, С.В. Айдагулова, И.О. Маринкин, Ф.И. Фаткуллин // Доктор.Ру. – 2014. – № 1 (89). – С. 60-63.
128. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / И.С. Сидорова, А. Унанян, С.Э. Аракелов [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – N 4-2. – С. 88-95.
129. Хронический эндометрит – воспалительное заболевание тазовых органов. Где мы сейчас? / В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, В.И. Шатила, С.С. Аникин // Здоровье женщины. – 2015. – Т. 106, N 10 (106). – С. 88.
130. Хронический эндометрит — проблема и решения / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова, Е.А. Цомаева // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 42.
131. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности / Д.Ю. Айрапетов, О.С. Побединская, И.М. Ордянец, А.А. Гашенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – N S1. – С. 77-83.

132. Хронический эндометрит в практике акушер-гинеколога / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Р.И. Шарипова [и др.] // Российский вестник акушера гинеколога. – 2015. – Т. 15, N 5. – С. 102-105.
133. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения. Новые подходы к терапии / Т.М. Мотовилова, Г.О. Гречканев, Л.В. Боровкова [и др.]. – Н. Новгород, 2015. – 88 с.
134. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия: монография / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили, Е.Е. Воропаева. – Челябинск, 2015. – 168 с.
135. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы» Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности / В.Е. Радзинский, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек [и др.] // StatusPraesens. – 2016. – № 18 (76). – С. 3-18.
136. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? / Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили, Э.А. Казачкова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, N 5. – С. 20-23.
137. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э.А. Казачкова, И.Г. Хелашвили, Е.Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – N 4 (118). – С. 47-52.
138. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Е.К. Яковчук, М.А. Дيجا // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 54-55. – С. 14-23.
139. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.А. Ходорович [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 14. – С. 20-27.
140. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, N 5. – С. 21-27.

141. Чертовских, М.Н. Сравнительные результаты хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия / М.Н. Чертовских // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121, N 6. – С. 98-101.
142. Шарфи, Ю.Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / Ю.Н. Шарфи // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 4. – С. 88-96.
143. Шестакова, И.Г. Эстрогендефицитные состояния у молодых женщин: что мы можем? Эстрогены в амбулаторном лечении женщин репродуктивного возраста: информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Г.Б. Дикке; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 20 с.
144. Шестакова, О.В. Качество жизни и особенности психоэмоционального состояния в супружеской паре при бесплодном браке / О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6 – С. 146.
145. Шешукова, Н.А. Нарушения процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, А.С. Федотова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, N 3. – С. 45-48.
146. Щедрина, Р.Н. Роль эндокринных факторов в реализации вспомогательных репродуктивных технологий / Р.Н. Щедрина, К.А. Яворовская, Н.Д. Фанченко. – М., 2012. – 255 с.
147. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) у женщин старше 40 лет. Клинико-эмбриологические аспекты / О.Л. Тишкевич, А.Б. Жабинская, Е.В. Алексеева [и др.] // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – N 5 (23). – С. 217.
148. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия: теоретические и практические подходы / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М., 2004. – 782 с.

149. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности / О.А. Мелкозёрова, Н.В. Башмакова, О.В. Пацюк, Д.В. Погорелко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, N 5. – С. 31-35.
150. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы) / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, В.В. Коренная, К.Н. Кайибханова // Гинекология. – 2015. – Т. 17, N 2. – С. 60-64.
151. Эффективность и безопасность препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения / Н.В. Башмакова, Д.О. Мазуров, О.В. Чермянинова, Ю.Н. Кожекина // Доктор.Ру. – 2015. – N 11 (112). – С. 17-21.
152. Эффективность комбинированной озоно- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией / В.М. Зуев, М.Т. Александров, Е.А. Калинина [и др.] // Репродуктивная медицина. – 2015. – N 1-2 (20). – С. 20-24.
153. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, Е.Ю. Емельянова, Н.С. Савалова // Доктор.Ру. – 2015. – N 11 (112). – С. 8-12.
154. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 17, N 4. – С. 59-63.
155. A physiological, rather than a superovulated, post-implantation environment can attenuate the compromising effect of assisted reproductive techniques on gene expression in developing mice embryos / E. Bonakdar, M.A. Edriss, A. Bakhtari [et al.] // Mol. Reprod. Dev. – 2015. – Vol. 82, N 3. – P. 191-206.
156. A Study on the Role of Estrogen Receptor Gene Polymorphisms in Female Infertility / M. Swaminathan, V. Ganesh, T. Koshy [et al.] // Gen. Test. Mol. Biomarker. – 2016. – Vol. 20, N 11. – P. 692-695.

157. Agarwal, A. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review / A. Agarwal, D. Durairajanayagam, S.S. du Plessis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – N 12. – P. 112.
158. Akopians, A.L. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges / A.L. Akopians, M.D. Pisarska, E.T. Wang // *Semin. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33, N 4. – P. 298-304.
159. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 69, N 5. – P. 509-517.
160. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, N 4. – P. 1049-1052.
161. Analysis of the demographic profile of patients treated for infertility using assisted reproductive techniques in 2005-2010 / R. Milewski, A.J. Milewska, J. Czerniecki [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, N 7. – P. 609-614.
162. Anthropometric measurements in infants conceived by assisted reproductive techniques versus spontaneous conception / R. Gabbay-Benziv, A. Wiznitzer, B. Fisch, A. Ben-Haroush // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2014. – Vol. 27, N 13. – P. 1309-1311.
163. Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: a comprehensive review of indications, techniques and results / C. Gout, N. Rougier, P. Oger [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2011. – Vol. 39, N 12. – P. 704-708.
164. Association between estrogen receptora gene (ESR1) PvuII (T/C) and XbaI (A/G) polymorphisms and premature ovarian failure risk: evidence from a meta-analysis / M. He, J. Shu, X. Huang, H. Tang // *J. Assist. Reprod. Gen.* – 2015. – Vol. 32, N 2. – P. 297-304.
165. Bacteriospermia in Assisted Reproductive Techniques: effects of bacteria on spermatozoa and seminal plasma, diagnosis and treatment / F. Boitrelle, G. Robin, C. Lefebvre [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2012. – Vol. 40, N 4. – P. 226-234.

166. Blanchy, S. Adoption: an alternative to assisted reproductive techniques? / S. Blanchy // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2011. – Vol. 39, N 9. – P. 491-495.
167. Burns, K.A. Estrogen receptors and human disease: an update / K.A. Burns, K.S. Korach // *Arch. Toxicol.* – 2012. – Vol. 86, N 10. – P. 1491–1504.
168. Burns, K.A. Selective mutations in estrogen receptor alpha D-domain alters nuclear translocation and non-estrogen response element gene regulatory mechanisms / K.A. Burns, Y. Li // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 14. – P. 12640–12649.
169. Cell-free DNA in Human Follicular Microenvironment: New Prognostic Biomarker to Predict in vitro Fertilization Outcomes / S. Traver, E. Scalici, T. Mullet [et al.] // *PLoS ONE [Electronic Resource]*. – 2015. – Vol. 10, N 8. – P. e0136172.
170. Check, J.H. Intravenous intralipid therapy is not beneficial in having a live delivery in women aged 40-42 years with a previous history of miscarriage or failure to conceive despite embryo transfer undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / J.H. Check, D.L. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, N 1. – P. 14-15.
171. Child with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive techniques to an human immunodeficiency virus serodiscordant couple / P. Kuentz, A. Bailly, A.C. Faure [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N 1. – P. 35-38.
172. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, N 5. – P. 640-647.
173. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E. Bouet, H. El Hachem, E. Monceau [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, N 1. – P. 106-110.
174. Clomiphene combined with gonadotropins and GnRH antagonist versus conventional controlled ovarian hyperstimulation without clomiphene in women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis /

- J.B. Figueiredo, C.O. Nastri, A.D. Vieira, W.P. Martins // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 287, N 4. – P. 779-790.
175. Comparative study on the role of diagnostic hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity prior to in vitro fertilization in a developing country / A. Bahadur, N. Malhotra, N. Singh [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 288, N 5. – P. 1137-1143.
176. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive techniques / E.A. Taskin, B. Berker, B. Ozmen [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 349-352.
177. Comparison of two embryo scoring systems for prediction of outcome in assisted reproductive techniques cycles / F. Sohrabvand, M. Shariat, N. FotoohiGhiam, M. Hashemi // Acta Med. Iran. – 2011. – Vol. 49, N 12. – P. 784-788.
178. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 72, N 4. – P. 386-391.
179. Congenital anomalies in infants conceived by assisted reproductive techniques / R. MozafariKermani, L. Nedaeifard, M.R. Nateghi [et al.] // Arch. Iran. Med. – 2012. – Vol. 15, N 4. – P. 228-231.
180. Deficits in E2-dependent control of feeding, weight gain, and cholecystokinin satiation in ER- $\alpha$  null mice / N. Geary, L. Asarian, K.S. Korach [et al.] // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142, N 11. – P. 4751-4757.
181. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis / G.L. Guo, S.Y. Chen, W. Zhang [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 40, N 2. – P. 250-220.
182. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses / S. Seshadri, T. El-Toukhy, A. Douiri [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2015. – Vol. 21, N 2. – P. 262-274.

183. Diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization. For whom? / A. Fadhlaoui, Z. Khediri, M. Khrouf [et al.] // *Tunis. Med.* – 2013. – Vol. 91, N 5. – P. 320-310.
184. Drummond, A.E. The importance of ERbetasignalling in the ovary / A.E. Drummond, P.J. Fuller // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 205, N 1. – P. 15–23.
185. Dyer, S.J. Assisted reproductive technology in South Africa: first results generated from the South African Register of Assisted Reproductive Techniques / S.J. Dyer, T.F. Kruger // *South Afr. Med. J.* – 2012. – Vol. 102, N 3. – P. 167-170.
186. Effect of estrogen therapy on adipocytokines in ovariectomized-aged rats / S. Kafkas, T. Dost, H. Ozkayran[et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, N 1. – P. 231–238.
187. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. / C.O. Nastri, S.F. Lensen, A. Gibreel [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3. – 2015. – CD009517.
188. Exogenous glutathione supplementation in culture medium improves the bovine embryo development after in vitro fertilization / W.J. Sun, Y.W. Pang, Y. Liu [et al.] // *Theriogenology*. – 2015. – Vol. 84, N 5. – P. 716-726.
189. Fatty acid composition of human follicular fluid phospholipids and fertilization rate in assisted reproductive techniques / M. Shaaker, A. Rahimipour, M. Nouri [et al.] // *Iran. Biomed. J.* – 2012. – Vol. 16, N 3. – P. 162-168.
190. FSH replaced by low-dose hCG in the late follicular phase versus continued FSH for assisted reproductive techniques / W.P. Martins, A.D. Vieira, J.B. Figueiredo, C.O. Nastri // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3. – 2013. – CD010042.
191. Genetic effects of common polymorphisms in estrogen receptor alpha gene on osteoarthritis: a meta-analysis / H. Ma, W. Wu, X. Yang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, N 8. – P. 13446-13454.
192. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience / R. Marci, A. Graziano, G. Lo Monte [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 17, N 7. – P. 853-873.

193. He, R.H. How to deal with fluid in the endometrial cavity during assisted reproductive techniques / R.H. He, X.M. Zhu // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 23, N 3. – P. 190-194.
194. Histology of micro polyps in chronic endometritis / L. Resta, M. Palumbo, R. Rossi [et al.] // *Histopathology.* – 2012. – Vol. 60, N 4. – P. 670-674.
195. Huang, J.Y. Assisted reproductive techniques / J.Y. Huang, Z. Rosenwaks // *Method. Mol. Biol.* – 2014. – N 1154. – P. 171-231.
196. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles / M.A. Hosseini, N. Ebrahimi, A. Mahdavi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 1324-1330.
197. Interactions between inflammatory signals and the progesterone receptor in regulating gene expression in pregnant human uterine myocytes / Y. Lee, S.R. Sooranna, V. Terzidou [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, N 10. – P. 2487-2503.
198. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, N 1. – P. 242-247.
199. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature / L.T. Polanski, M.A. Barbosa, W.P. Martins [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 65-75.
200. Is the probability of prenatal diagnosis or termination of pregnancy different for fetuses with congenital anomalies conceived following assisted reproductive techniques? A population-based evaluation of fetuses with congenital heart defects / K. Tararbit, N. Lelong, J.M. Jouannic [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122, N 7. – P. 924-931.
201. Kavrut, M. Comparison of two doses of recombinant hcg for oocyte maturation in obese women (BMI > or = 30) undergoing assisted reproductive techniques / M. Kavrut, S. Kahrama // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, N 7. – P. 603-608.

202. Kilic, Y. Validity and efficacy of office hysteroscopy before in vitro fertilization treatment / Y. Kilic, E. Bastu, B. Ergun // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. – Vol. 287, N 3. – P. 577-581.
203. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 410-415.
204. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, N 3. – P. 1156-1158.
205. Kumar, P. Hormones in pregnancy / P. Kumar, N. Magon // Niger Med. J. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 179-183.
206. Mathieu, S. Being a family today – ethics for assisted reproductive techniques / S. Mathieu // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2013. – Vol. 41, N 9. – P. 532-536.
207. Matrix metalloproteinase 2 level in human follicular fluid is a reliable marker of human oocyte maturation in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles / W.J. Yang, F.C. Liu, J.S. Hsieh [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 1. – P. 102.
208. Mauvais-Jarvis, F. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis / F. Mauvais-Jarvis, D.J. Clegg, A.L. Hevener // Endocrine Rev. – 2013. – Vol. 34, N 3. – P. 309–338.
209. McQueen, D.B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise / D.B. McQueen, L.A. Bernardi, M.D. Stephenson // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101, N 4. – P. 1026-1030.
210. Meta-Analysis of the Association of the Rs2234693 and Rs9340799 Polymorphisms of Estrogen Receptor Alpha Gene with Coronary Heart Disease Risk in Chinese Han Population / C.-D. Wei, H.-Y. Zheng, W. Wu [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 10, N 4. – P. 457-466.
211. Nastri, C.O. Endometrial injury in the menstrual cycle prior to assisted reproduction techniques to improve reproductive outcomes / C.O. Nastri, D.M. Teixeira, W.P. Martins // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29, N 5. – P. 401-402.

212. Nau, J.Y. Bioethics: Reproductive assisted techniques / J.Y. Nau // *Rev. Med. Suisse.* – 2011. – N 7 (283). – P. 468-469.
213. Negm, S.M. Three-dimensional sonohysterography compared with vaginoscopic hysteroscopy for evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent implantation failure in vitro fertilization cycles / S.M. Negm, R.A. Kamel, F.A. Abuhamila // *J. Minim. Invasiv. Gynecol.* – 2012. – Vol. 19, N 4. – P. 503-508.
214. NMR studies of preimplantation embryo metabolism in human assisted reproductive techniques: a new biomarker for assessment of embryo implantation potential / S.M. Pudakalakatti, S. Uppangala, F. D'Souza [et al.] // *NMR Biomed.* – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 20-70.
215. Observer agreement in the evaluation of the uterine cavity by hysteroscopy prior to in vitro fertilization / J.C. Kasius, F.J. Broekmans, S. Veersema [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 4. – P. 801-870.
216. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? / A. El-Mazny, N. Abou-Salem, W. El-Sherbiny, W. Saber // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 1. – P. 272-260.
217. Parental investment in couples who conceived spontaneously or with assisted reproductive techniques / S. Gameiro, M.C. Canavarro, J. Boivin [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 5. – P. 1128-1137.
218. Polymorphisms in estrogen receptors predict the risk of male infertility: a meta-analysis / T.-F. Li, Q.-Y. Wu, C. Zhang [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – N 12. – P. 79.
219. Porcine embryo production following in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection from vitrified immature oocytes matured with a granulosa cell co-culture system / F. Casillas, Y. Ducolomb, A.E. Lemus [et al.] // *Cryobiology.* – 2015. – Vol. 71, N 2. – P. 299-305.
220. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D.B. McQueen, C.O. Perfetto, F.K. Hazard, R.B. Lathi // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, N 4. – P. 927-931.

221. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30, N 2. – P. 323-330.
222. Relevance of thrombophilia and impact of office hysteroscopy on recurrent in vitro fertilization failures: a case series / O. Dural, E. Bastu, C. Yasa [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 40, N 2. – P. 215-216.
223. Selective disruption of ER{alpha} DNA-binding activity alters uterine responsiveness to estradiol / S.C. Hewitt, J.E. O'Brien, J.L. Jameson [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, N 12. – P. 2111–2116.
224. Selective mutations in estrogen receptor alpha D-domain alters nuclear translocation and non-estrogen response element gene regulatory mechanisms / K.A. Burns, Y. Li, Y. Arao [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286, N 14. – P. 12640–12649.
225. Sheyda, J. Analysis of ESR1 rs104893956 polymorphism with Infertility in Guilanian Women / J. Sheyda, R.V. Hamid, Z. Ziba // Med. Univ. J. – 2016. – Vol. 18, N 11. – P.15-36
226. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection / A. Garolla, B. Engl, D. Pizzol [et al.] // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 105, N 1. – P. 65-72.
227. Surrey, E.S. Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer? / E.S. Surrey // J. Minim. Invasiv. Gynecol. – 2012. – Vol. 19, N 5. – P. 643-660.
228. Systematic evaluation of the quality of clinical practice guidelines on the use of assisted reproductive techniques / R.B. Gutarra-Vilchez, L. Barajas-Nava, A. Aleman [et al.] // Hum. Fertil. – 2014. – Vol. 17, N 1. – P. 28-36.
229. Tahmasbpour, E. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART) / E. Tahmasbpour, D. Balasubramanian, A. Agarwal // J. Assist. Reprod. Gen. – 2014. – Vol. 31, N 9. – P. 1115-1137.
230. Talaulikar, V.S. Maternal, perinatal and long-term outcomes after assisted reproductive techniques (ART): implications for clinical practice / V.S. Talaulikar,

- S. Arulkumaran // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Vol. 170, N 1. – P. 13-19.
231. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi [et al.] // PLoS ONE [Electronic Resource]. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e88354.
232. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques / P. Ocal, B. Ersoylu, I. Cepni [et al.] // J. Assist. Reprod. Gen. – 2012. – Vol. 29, N 4. – P. 299-304.
233. The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer / X.J. Zhang, S.Y. Liu, W. Fu, X.X. Sun // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 114.
234. The effect of advanced paternal age on the outcomes of assisted reproductive techniques among patients with azoospermia using cryopreserved testicular spermatozoa / Y.R. Tsai, K.C. Lan, F.T. Kung [et al.] // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 52, N 3. – P. 351-355.
235. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289, N 6. – P. 1363-1369.
236. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgain [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96, N 6. – P. 1451-1456.
237. The progins progesterone receptor gene polymorphism is not related to endometriosis-associated infertility or to idiopathic infertility / C. Gimenes, B. Bianco, F.A. Mafra [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65, N 11. – P. 1073-1160.
238. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J.C. Kasius, F.J. Broekmans, D.M. Sie-Go [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, N 1. – P. 153-158.

239. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation / K. Tararbit, N. Lelong, A.C. Thieulin [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 367-374.
240. The role of diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycle / H.T. Yu, C.J. Wang, C.L. Lee [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286, N 5. – P. 1323-1328.
241. The use of recombinant luteinizing hormone in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis / M.J. Hill, E.D. Levens, G. Levy [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, N 5. – P. 1108-1014.
242. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 155, N 2. – P. 217-220.
243. Thrombosis and assisted reproductive techniques (ART) / J. Conard, G. Plu-Bureau, M.H. Horellou [et al.] // J. Malad. Vasc. – 2011. – Vol. 36, N 3. – P. 145-154.
244. Wang, C.L. Application of Chinese medicine in assisted reproductive techniques / C.L. Wang, H. Duan // Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo ZhongxiyiJiehe Zazhi. – 2013. – Vol. 33, N 8. – P. 1140-1120.
245. Zeinab, H. Lifestyle and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques: A Narrative Review / H. Zeinab, S. Zohreh, K. Samadaee Gelehkolaee // Global J. Health Sci. – 2015. – Vol. 7, N 5. – P. 11-22.