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

На правах рукописи

ГАЗИЗОВА ГУЛЬНАЗ ХАНИФОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ АТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

3.1.4. – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Ящук Альфия Галимовна

Уфа – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение. 3
Глава 1 Хронический эндометрит (обзор литературы) 9
1.1 Этиология и патогенез хронического атрофического эндометрита. . 9
1.2 Диагностические критерии хронического эндометрита. 15
1.3 Лечебная тактика при хроническом атрофическом эндометрите. . . 20
Глава 2 Материалы и методы исследования. 28
Глава 3 Лечебная тактика при хроническом эндометрите. 37
Глава 4 Результаты собственных исследований. 42
4.1 Характеристика клинического материала. 42
4.2 Состояние кровотока в сосудах матки и эндометрия. 48
4.3 Морфологическая характеристика атрофического эндометрита. . . . 50
Глава 5 Эффективность комплексного лечения пациенток
с атрофической формой хронического эндометрита. 62
5.1 Состояние менструального цикла после проведенного лечения. . . . 62
5.2 Состояния кровотока в сосудах матки и эндометрия в процессе лечения. 65
5.3 Морфофункциональное состояние эндометрия при применении
плазмы, обогащенной тромбоцитами. 69
Глава 6 Обсуждение результатов проведенного исследования. 86
Выводы. 93
Практические рекомендации. 94
Список сокращений. 95
Список литературы. 97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Хронический эндометрит (ХЭ) – это стойкий воспалительный процесс, который приводит к возникновению выраженных морфологических и функциональных изменений в ткани с нарушением её основных функций (Шуршалина А.В., 2014; Доброхотова Ю.Э. и др., 2019; Доброхотова Ю.Э. и др., 2019; Оразов М.Р. и др., 2020). Нарушенная функция и структура эндометрия приводят к имплантационным неудачам и количество таких случаев с каждым годом увеличивается. Частота ХЭ в общей популяции составляет 7–11%, однако у женщин с бесплодием частота увеличивается до 70–87% (Шуршалина А.В., 2014; Park H.J. et al., 2016). По мнению ученых у пациенток с верифицированным трубно-перитонеальным бесплодием ХЭ подтверждается в 68% (Васюхина А.А., Целкович Л.С., 2016; Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V., 2012), с привычным невынашиванием беременности – в 60%, а при неудачных попытках ЭКО – в 64,2–86,7% случаев (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013). Патогенетически ХЭ является хроническим продуктивным воспалением интерстициальной ткани (Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., 2012; Колмык В.А., Кутушева Г.Ф., Насыров Р.А., 2017; Доброхотова Ю.Э. и др., 2019). Предполагается, что изменения в ткани эндометрия непосредственно обусловлены чрезмерной обсеменённостью бактериальной флоры (Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2015; Доброхотова Ю.Э. и др., 2019). Структурные изменения в эндометрии происходят в связи с продолжительной бессимптомной персистенцией возбудителей в ткани, что в дальнейшем влечет за собой функциональные нарушения пролиферации, циклической трансформации и ангиогенеза (Овчарук Э.А., 2013; Гомболевская Н.А., Марченко Л.А., 2015; Cicinelli E. et al., 2015). За счет дисбаланса продукции иммунокомпетентных клеток и провоспалительных цитокинов ХЭ является независимой системой, который проявляется как классический патологический процесс (Овчарук Э.А., 2013; Cicinelli E. et al., 2015; Moreno I. et al., 2018).

ХЭ связан с плохими репродуктивными исходами, в том числе, и множественными неудачами имплантации в программе ЭКО. Длительная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при ХЭ способствует активации иммунокомпетентных клеток, которая сопровождается выработкой цитокинов в большом количестве, и в результате нарушается микроциркуляция, экссудация, и возникает фиброз в ткани, что оказывает негативное влияние на его рецептивные свойства.

Отсутствие четких диагностических критериев, наряду с минимальными клиническими проявлениями воспалительного процесса в эндометрии или вообще без таковых, затрудняет постановку диагноза.

Сложность диагностики заключается в основном бессимптомном течении ХЭ (Шуршалина А.В., 2012). В настоящий момент золотым стандартом является гистологическое исследование биоптата эндометрия с выявлением плазматических клеток (Liu Y. и соавт., 2018). Однако стандартное гистологическое исследование не всегда бывает информативным для выявления плазматических клеток эндометрия из-за их морфологического сходства с фибробластами (Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V., 2012; Buzzaccarini G. et al., 2020). Для устранения этого недостатка применяют иммуногистохимическое окрашивание с выявлением CD138 в строме эндометрия (Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V., 2012; Kasius J.C. et al., 2012). При длительном течении ХЭ формируются структурные изменения эндометрия с нарушением его гемодинамики. В литературе имеются данные, отражающие взаимосвязь толщины эндометрия и гемодинамики сосудов матки. Данные изменения характерны для атрофической формы ХЭ, которая является конечным исходом эндометритов и с морфологической точки зрения характеризуется обнаружением атрофии желез эндометрия, фиброзом стромы, лимфоидной инфильтрацией. До сих пор остается актуальным увеличение числа пациенток с данной патологией и ростом неблагоприятных репродуктивных исходов. В связи с этим, появляется необходимость поиска диагностических маркеров и новых методов лечения, воздействующих на патогенетические механизмы развития ХЭ.

Изучение состояния эндометрия, гемодинамики и возможностей их коррекции путем использования комплексных методов воздействия явилось областью нашего исследования.

Цель исследования: оптимизация системы лечебно-диагностических мероприятий у женщин с атрофическим хроническим эндометритом, направленных на коррекцию анатомо-функциональных нарушений в эндометрии, восстановление его рецептивности.

Задачи исследования:

1. Изучить наиболее значимые факторы развития хронического эндометрита на основании данных клинико-анамнестического статуса.

2. Оценить анатомо-функциональное состояние эндометрия при атрофическом варианте хронического эндометрита.

3. Разработать комплекс мероприятий, направленных на восстановление функционального состояния эндометрия.

4. Оценить эффективность предложенных лечебных мероприятий при хроническом эндометрите атрофической формы.

Научная новизна. На основании данных клинико-анамнестического статуса пациенток изучены наиболее значимые факторы развития ХЭ атрофической формы.

Оценено анатомо-функциональное состояние эндометрия по данным ультразвукового исследования с допплерометрией, морфологического и иммуногистохимического исследования у пациенток с атрофической формой ХЭ.

Впервые изучена роль нарушения экспрессии маркеров ангиогенеза VEGF и маркера фиброза в тканях TGF-β в развитии воспаления слизистой оболочки матки.

Разработана и патогенетически обоснована комплексная терапия, позволяющая успешно влиять на морфо-функциональное состояние эндометрия при ХЭ атрофической формы.

Теоретическая и практическая значимость работы. У пациенток с атрофической формой ХЭ необходимо проводить комплексную оценку анатомо-функционального состояния эндометрия с помощью применения ультразвукового исследования с допплерометрией, гистологического иммуногистохимического исследования, а также определения экспрессии маркера ангиогенеза VEGF и маркера фиброза в тканях TGF-β с целью назначения эффективной патогенетически обоснованной терапии. Установлено, что разработанная комплексная терапия, включающая в себя применение плазмы, обогащенной тромбоцитами с гепариноидом, эффективно улучшает морфо-функциональное состояние эндометрия, что подтверждается с помощью гистологических и иммуногистохимических тестов.

Методология и методы исследований. Диссертационная работа проводилась в три этапа. На первом этапе были обследованы 86 пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ, которые в дальнейшем были разделены на 2-е группы в зависимости от нарушения кровотока в эндометрии. Всем пациенткам были проведены общеклиническое, лабораторное и гинекологическое исследования. Была проведена пайпель-биопсия для оценки морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия с целью выявления факторов, приводящих к нарушению микроциркуляции в нем. На втором этапе исследования разработана схема лечения пациенток с атрофической формой ХЭ и нарушением гемодинамики в эндометрии с учетом выявленных факторов. В рамках второго этапа было проведено проспективное простое сравнительное контролируемое клиническое исследование, в котором приняло участие 116 пациенток. На третьем этапе проведена оценка разработанной схемы лечения с применением гистологического и иммуногистохимического исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с атрофическим ХЭ патогенетически значимым маркером ухудшения кровотока в эндометрии по результатам ультразвукового исследова-

ния с допплерометрией является уменьшение индекса резистентности в маточных сосудах, характеризующееся уменьшением экспрессии VEGF при иммуногистохимическом исследовании.

2. При атрофической форме ХЭ в эндометрии преобладает явление фиброза, подтвержденное морфологическим и гистохимическим увеличением экспрессии TGF-β, как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах.

3. Наиболее значимыми патогенетическими изменениями являются анатомо-функциональные изменения со стороны эндометрия, выраженные морфологические и гистохимические нарушения в эндометрии.

4. Применение внутриматочной перфузии полости матки плазмой, обогащенной тромбоцитами в комплексе с пероральным приемом гепариноида способствует нормализации анатомо-функционального состояния эндометрия.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены и используются в практической работе гинекологического отделения, женской консультации ГБУЗ РБ Демского района, ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Материалы с результатами исследования используются в учебном процессе в виде лекций и практических занятий для студентов, клинических ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Scopus.

Результаты исследования, представленные в статье «Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани» // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 50–56.), были включены в клинический протокол «Прегравидарная подготовка» Междисциплинарной ас-

социации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2020. – 128 с., как и в статью «Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации: методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / [Коллектив авторов]. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2021. – 68 с.

Апробация диссертации. Основные результаты исследования доложены на: конкурсе молодых ученых «XV Международный конгресс по репродуктивной медицине on reproductive medicine XV international congress» (Москва, 2021); дистанционной XIII Международной научно-практической конференции: «Интеграция науки в условиях глобализации и цифровизации» (Ростов-на-Дону, 2021); VIII Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022), VIII Общероссийском конгрессе «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2022).

Личный вклад автора. Во всех стадиях исследования автор принимал непосредственное участие: определял цели и задачи исследования, с учетом этих целей подбирал пациентов, выстраивал дизайн исследования, производил поиск и анализ литературных данных по заявленной теме. В процессе исследования автор лично вел пациентов, осуществлял забор крови для исследования, гистологического материала, разработал стратегию терапии пациенток, проводил процедуру орошения полости матки с помощью плазмы, обогащенной тромбоцитами. Автор лично проанализировал данные, внесенные в медицинскую документацию, произвел их статистическую обработку, научно обосновал и обобщил результаты исследования, оценил эффективность лечения.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 42 рисунками. Список литературы содержит 188 источников, из них 103 отечественных и 85 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиология и патогенез хронического атрофического эндометрита

Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, характеризующейся морфофункциональным изменением эндометрия воспалительного генеза, с нарушением его нормальной циклической трансформации и рецептивности [121].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества пациенток с воспалением слизистой оболочки матки, что подчеркивает актуальность данной темы. Распространенность ХЭ в связи с его бессимптомным течением вариабельна от 8 до 72% [163, 170]. Считается, что ХЭ может являться причиной идиопатического бесплодия в 57% случаях [135]. Вклад этого фактора в генез рецидивирующих неудач ВРТ составляет 14–67,5% [102, 121, 122]. По данным зарубежных и отечественных ученых, ХЭ приводит к привычному невынашиванию беременности до 13% [137]. Доказано, что ХЭ ассоциирован практически с каждым случаем неразвивающейся беременности и, как следствие, приводит к неблагоприятному репродуктивному прогнозу [102]. Несомненно, хроническое воспаление в полости матки считается фактором нарушения фертильности женщин. ХЭ часто проявляется нарушением рецептивности, секреции интегринов, гликоделинов, патологией локального иммунитета вместе с замедлением формирования пиноподий, что характерно для дисфункции эндометрия (эндометриопатия). При морфологическом исследовании характерны нарушения в микроциркуляции, явления воспалительной реакции, эндотелиальная дисфункция и проявления оксидативного стресса [49]. Особенно эти изменения актуальны при изучении атрофической формы хронического эндометрита, который клинически характеризуется ультразвуковым феноменом «тонкого» эндометрия.

В последние годы многие ученые исследуют возможные механизмы влияния ХЭ на репродуктивное здоровье женщины, функции эндометрия, но патофизиологический путь еще полностью не оценен. В первую очередь, ХЭ начинается с воспаления, которое вызывает инфекционный агент. В 4-х крупных исследованиях была изучена детальная этиология ХЭ [135, 177]. Л.И. Мальцева и соавт. [43], установили, что при хроническом эндометрите главенствующую роль занимает обсеменение полости матки как микробно-вирусными, так и микробными ингредиентами. Исследователи определили вирусную инфекцию у 49% обследованных женщин и доказали ее немалую роль в разрушающем воздействии на функциональное состояние эндометрия и осложнение выявленного эндометрита.

Однако ключевая роль заключается в том, что заражение является лишь триггером в более сложном каскаде взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Измененная секреция цитокинов и хемокинов вызывает измененное рекрутирование популяции лейкоцитов. Эти два состояния влияют на сократимость матки, функцию эндометрия при децидуализацию, а также на восприимчивость и васкуляризацию. Инфекция вызывает аномальную локальную микросреду из-за измененной секреции паракринных факторов [119]. Эндотелий микрососудов эндометрия играет решающую роль, опосредуя рекрутирование лейкоцитов тем самым действует на воспалительный процесс.

Фактором, лимитирующими успешную реализацию репродуктивной функции, на протяжении длительного времени считалась толщина эндометрия, которая уменьшается при ХЭ, но в последние несколько лет доказано, что с успешной имплантацией и благополучным исходом последующей беременности ассоциированы также нормальные показатели васкуляризации эндометрия [138, 181]. Морфологическим субстратом нарушения васкуляризации является склероз сосудов эндометрия в сочетании с нарушением экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), максимум которого должен регистрироваться в средней секреторной фазе менструального цикла [134]. Увеличение экспрессии VEGF и его рецепторов на мелких капиллярах в пролиферативную фазу влияет на быстрый рост капилляров, но высокая активность этого фактора в следующей

фазе уже создает условия для проницаемости сосудов, что необходимо для успешной инвазии трофобласта [188]. Для «тонкого» эндометрия, являющегося конечным звеном в цепи патологических реакций при воспалении эндометрия, кроме нарушения роста железистого эпителия, характерно именно уменьшение экспрессия VEGF, что определяет нарушение ангиогенеза и при инструментальном исследовании проявляется высоко резистентным кровотоком в эндометриальных артериях [136]. Низкий уровень VEGF приводит к скудному ангиогенезу, ухудшению кровоснабжения эндометрия, между тем, этот фактор способствует процессу имплантации эмбриона, усиливая развитие эмбриона, улучшает рецептивность эндометрия и облегчает взаимодействие между развивающимся эмбрионом и эндометрием. Существует корреляция между изменением экспрессии VEGF и репродуктивными неудачами, включая рецидивирующую неудачу имплантации (RIF) и привычное невынашивание беременности [171]. Подробно изменения кровеносных сосудов эндометрия при ХЭ были изучены F.M. Carvalho и соавт. [141].

По данным исследования X. Chen и соавт. [160], в 85,7% случаев сосудистые изменения были связаны с ХЭ, тогда как ХЭ без сосудистых изменений наблюдался только в 7,3% случаях. Было отмечено, что сосудистые изменения почти идентичны толстостенным сосудам вдоль сосудистой оси полипов при ХЭ. В результате этих наблюдений можно предположить, что ось сосудов полипов может представлять развивающуюся стадию васкулопатии, связанной с ХЭ.

Эти патологические находки могут препятствовать восприимчивости эндометрия и последующей имплантации различными способами. Во-первых, необходимо учитывать, что повышенная плотность сосудов связана с повторяющейся потерей беременности на ранних сроках. Возможная причина этого может быть найдена в увеличении оксигенации окружающей среды на ранней стадии имплантации из-за вредного воздействия активных форм кислорода. Напротив, нормальное развитие плаценты происходит в относительно гипоксической среде [160]. Во-вторых, резерв кровотока может быть нарушен из-за отека, эндотелиальной пролиферации, тромбоза мелких сосудов и окклюзии просвета. Данные

изменения можно сравнить с патологией микроциркуляции в миокарде. В этой ситуации, когда микрососуды поражены стенозом просвета, резерв коронарного кровотока снижается [166]. Аналогичным образом можно было бы предположить, что на то, что мы можем определить как «резерв эндометриального кровотока», может влиять нарушение просвета. В частности, перфузия крови может быть уменьшена в тех случаях, когда она требуется для развития плаценты. В результате следует, что как чрезмерная, так и пониженная эффективность сосудов может привести к неудачному результату имплантации эмбриона.

Для ХЭ характерны сосудистые изменения, приводящие к ишемии в тканях. В связи, с чем вокруг спиральных артерий запускаются склеротические процессы. Длительная персистенция приводит к повреждению эпителиоцитов и изменению коагулограммы в сторону тромбообразования [60, 181].

Для ХЭ характерно уменьшение количества капилляров, извитой ход сосудов. В дальнейшем развивается повышенное сопротивление кровотока. При ХЭ происходит увеличение концентрации VEGF и уменьшение уровня растворимого типа рецепторов к нему, и в результате возникает ангиогенез на системном уровне [61]. Спиральные артерии образуются к 5 дню МЦ [75], и под влиянием гормонов, в основном эстрогенов, начинается процесс неоангиогенеза. Однако в этом процессе решающую роль играют факторы роста, в частности, VEGF. Главенствующая роль сосудистого эндотелиального фактора роста заключается в стимуляции компонентов протеолитического каскада активации плазминогена для воздействия на неоангиогенеза [115]. В работе S. Tandulwadkar и соавт. [113] продемонстрировано положительное влияние плазмы, обогащённой тромбоцитами на толщину и васкуляризацию у пациенток с «тонким» эндометрием. Было проведено исследование, доказывающее взаимосвязь толщины эндометрия с уровнем VEGF в сыворотке крови в секреторной фазе МЦ [87]. Однако имеется противоположное исследование в группе пациенток с идиопатическим бесплодием, где наблюдается снижение выработки VEGF [146]. При ХЭ наблюдается гиперэкспрессия VEGF-A, что характерно на протяжении всего менструального цикла [95]. Согласно современным исследованиям можно предположить, что

возникает порочный круг у пациенток с гипопластичным эндометрием и нарушенным кровотоком. Учитывая, что в «тонком» эндометрии нарушен рост железистого эпителия, уменьшается экспрессия VEGF, возникает повышенное сопротивление сосудов матки, и, вследствие, в эндометрии скудно образовываются новые сосуды. Высокое сопротивление в радиальных артериях в этом ключе будет являться пусковым механизмом каскада ухудшения кровотока в сосудах эндометрия [37, 138]. Низкий уровень VEGF приводит к скудному неоангиогенезу, который приводит к худшему кровотоку. Данный порочный круг представлен на рисунке 1.

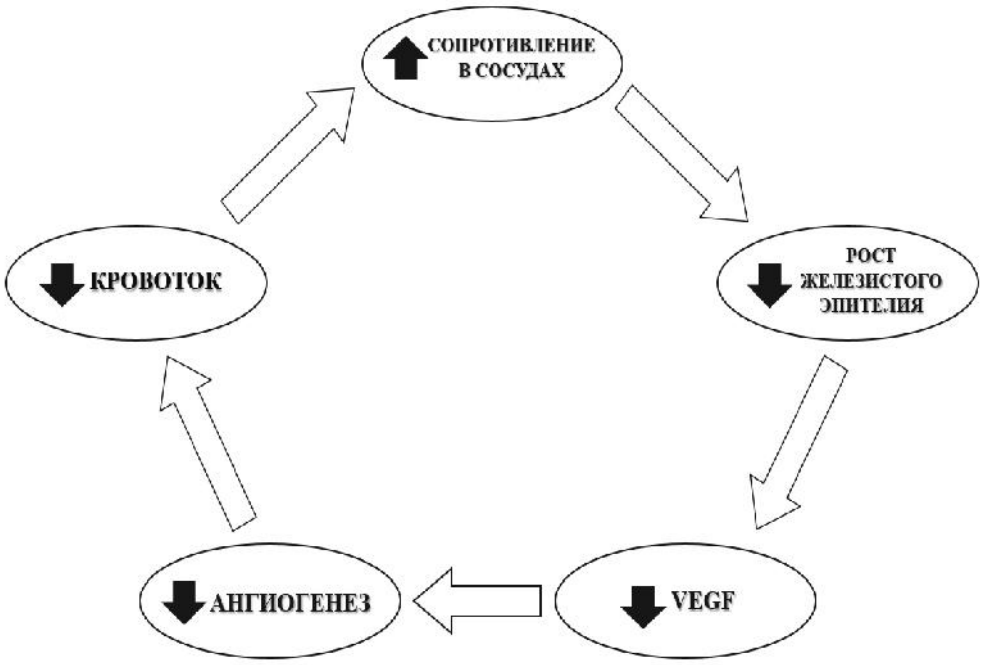

Рисунок 1 – Порочный круг нарушения гемодинамики в эндометрии

Изучение влияния VEGF на васкуляризацию эндометрия при ХЭ является перспективным направлением для дальнейшего изучения. В связи с малым количеством работ и возникают вопросы о влиянии VEGF на течении воспаления слизистой оболочки матки.

При ХЭ важную роль играет TGF-β1(трансформирующий фактор бетта 1) в формировании фиброза эндометрия. В этом исследовании обнаружили, что экспрессия TGF-b1 в группе ХЭ была выше, чем в группе без ХЭ (0,483 0,214 против 0,260 0,208), тогда как экспрессия MMP-9, стабильного маркера фиброза, была ниже, чем в группе без ХЭ (0,190 0,106 против 0,234 0,096). Предполагается, что хроническое воспаление влияет на устойчивый дисбаланс фиброза эндометрия, тем самым усугубляет его. TGF-b1 – важный маркер фиброза, а сигнальный путь TGF-b1 / Smad считается классическим для формирования фиброза в тканях. TGF-b1 ингибирует деградацию внутриклеточного матрикса, а MMP-9 напротив способствует деградации внутриклеточного матрикса [112, 180]. Одна из функций TGFβ1 – регуляция рекрутирования гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), а также фенотипическое переключение с синтетического на более сократительный тип клеток, что связано с более зрелыми кровеносными сосудами. TGFβ1 и его рецепторы экспрессируются в эндометрии в течение менструального цикла, и TGFβ1 также увеличивается при привычном невынашивании беременности, состоянии, связанном с повышенным созреванием сосудов. Ранее было показано, что экспрессия TGFβ1 либо не изменяется, либо снижается в эндометрии женщин с меноррагией [167]. TGF-β способствует регенерации эндометрия за счет ингибирования пролиферации и активации миграции стромальных клеток эндометрия [151, 167]. TGF-β участвует в процессе имплантации [155] и усиливает адгезию трофобласта [75]. В работе S. Rajaei и соавт. [125] доказано, что у пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе уровень трансформирующего фактора в эндометрии ниже, чем у здоровых женщин, а также данный фактор роста играет немаловажную роль в иммунном ответе. Установлено, что TGF-β, влияя на натуральные киллеры, стимулирует периферические Т-регуляторные клетки и следит за развитием нескольких линий Т-хелперов [172], и это приводит к обеспечению толерантности иммунной системы матери к полуаллогенному (в донорских программах ВРТ – аллогенному) эмбриону [127].

Таким образом, воспаление является лишь начальным этапом в сложном каскаде взаимодействия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые приводят к нарушению васкуляризации и формированию фиброза в эндометрии. Именно, в связи с этим, нарушается дальнейшая децидуализация и восприимчивость слизистой оболочки матки.

1.2 Диагностические критерии хронического эндометрита

Диагностика хронического эндометрита заключается, в первую очередь, в сборе жалоб и анамнестических данных. Подробно собранные жалобы помогают врачу правильно определиться с дальнейшей тактикой. Необходимо обратить внимание на жалобы, связанные с изменением менструального цикла (кровянистые выделения из половых путей, дисменорея, меноррагия), болевым синдромом и степенью их выраженности. Особое внимание следует обратить на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, оперативные внутриматочные манипуляции, выкидыши в анамнезе и их количество, осложнения после родов, использование внутриматочных спиралей, наличие бесплодия [5, 11, 62, 127]. Основными проявлениями ХЭ могут быть тянущие боли внизу живота, межменструальные кровянистые выделения из половых путей, серозные и серозно-гноевидные выделения из половых путей, обильные маточные кровотечения, аменорея, бесплодие [82]. Большая часть пациенток жалоб, как правило, не предъявляет, и заболевание протекает бессимптомно, что усложняет диагностику заболевания. Однако отсутствие симптомов не отражает структурных изменений, возникших в эндометрии [154].

В настоящее время золотым стандартом диагностики ХЭ является биопсия эндометрия с гистологическим исследованием, при которой основным диагностическим маркером является обнаружение плазматических клеток в строме эндометрия [122]. Плазматическая клетка – это тип лейкоцитов, который происхо-

дит из В-лимфоцитов. Она способна выделять иммуноглобулины и является основной клеткой, ответственной за гуморальный иммунитет. Сначала проводят стандартное гистологическое исследование эндометрия с окрашиванием гематоксилином и эозином. Выделяют следующие морфологические критерии ХЭ:

1. Образующиеся из лимфоидных элементов воспалительные инфильтраты, окружающие железы и кровеносные сосуды, иногда – диффузно. «Лимфоидные фолликулы» располагаются в базальном и функциональном слоях эндометрия.

2. Плазматические клетки в поле зрения.

3. Очаговый фиброз стромы, который может распространиться на обширные участки эндометрия.

4. У женщин с продолжительным заболеванием ХЭ при выраженной симптоматике наблюдается склероз стенок спиральных артерий эндометрия [79]. При морфологическом исследовании выявляют не более двух критериев ХЭ, и в этом случае имеет место неполная морфологическая картина ХЭ, образование каковой, также как и полной морфологической картины, зависит от продолжительности заболевания, физических особенностей организма, качеств инфекционного агента [85].

В отечественной литературе имеется клинико-морфологическая классификация ХЭ, предложенная В.П. Сметник (2007) [80]. Согласно данной классификации выделяют три формы ХЭ (атрофическая, кистозная, гипертрофическая).

В ряде случаев традиционное окрашивание гематоксилином и эозином (H&E) может быть недостаточно точным для выделения плазматических клеток эндометрия из-за их морфологического сходства с фибробластами. В данном случае необходимо провести иммуногистохимическое окрашивание на CD138, оно связано с более низкой внутри- и межобзорной вариабельностью между патологиями в обнаружении плазматических клеток и в настоящее время стало эталонным стандартным методом диагностики ХЭ [149, 153, 182]. Экспрессии поверхностного гликопротеида Syndecan-1-CD138 повышает точность морфологической верификации ХЭ на 25–30% [43]. Некоторые авторы отмечают, что CD138 были выявлены у 48,3% здоровых фертильных женщин при отсутствии

клинических проявлений ХЭ и лабораторно подтвержденных случаев инфекций, передаваемых половым путем [20]. В работе Г.Х. Толибовой и соавт. [96] описано 8000 исследований для оценки степени выраженности ХЭ в зависимости от увеличения количества клеток воспалительного ряда в эндометрии. В данном исследовании использовали следующие маркеры: CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD 20+ (В-лимфоциты), CD 138+ (плазмоциты), CD 4+ (Т-хелперы). Выделили три степени экспрессии: слабая, умеренная, выраженная, в зависимости от количества обнаруженных клеток на основании 10 полей зрения ×400, но не менее 4 (в зависимости от объема материала).

Для ХЭ характерно распределение экспрессии рецепторов ER и PR в стромальном компоненте. Уменьшение и полное отсутствие экспрессии рецепторов ER и PR в фибропластически измененной строме эндометрия, а также неравномерное распределение говорит о выраженной форме ХЭ. Уменьшение экспрессии рецепторов стероидных гормонов на фоне ХЭ является основным диагностическим критерием эндометриальной дисфункции [96].

Для взятия материала стоит отдавать предпочтение аспирационной пайпель-биопсии, так как данный метод менее травматичный, не требует расширения цервикального канала, а также не требует использования анестезии [65]. Биопсию рекомендовано проводить в пролиферативную фазу менструального цикла на 7–10 день МЦ [83, 92]. Однако некоторые считают, что пайпель-биопсию следует проводить на 19–22 д. м. ц. при 28-дневном, в том числе индуцированном цикле [96]. Имеются данные важности определения также экспрессии белка p16INK4a для диагностики ХЭ [16, 17, 56, 57, 94]. Пациенткам с ХЭ рекомендовано проведение жидкостной гистероскопии [35, 47, 74, 185]. Характерными макроскопическими признаками ХЭ являются: кровоточивые стенки полости матки, легко травмируемые при прикосновении, гиперемия и дряблость стенок матки, признаки «земляничного поля» – островки белесоватого цвета (протоки желез) на фоне общей гиперемии эндометрия [104]. В крупном исследовании (проведено 2190 гистероскопий) доказано, что гипертрофическая и атрофическая формы хронического эндометрита могут быть взаимосвязаны и яв-

ляться разными стадиями развития заболевания [147]. В литературе имеются классификации гистероскопической картины ХЭ для оптимизации постановки диагноза. Выделяют три гистероскопических макротипа: гипопластический, смешанный и гиперпластический. Для гиперпластического макротипа характерна лимфоцитарная инфильтрация с микрополиповидными образованиями, гипопластический макротип отличается выраженными дистрофическими и атрофическими изменениями в эндометрии. Особенностью смешанного макротипа является наличие участков дистрофии и фиброза с микрополиповидными разрастаниями с лимфоцитарной инфильтрацией. Таким образом, стратификация по гистероскопическим макротипам позволяет улучшить критерии диагностики. В случае сомнительной морфологической картины следует прибегнуть к иммуногистохимическому исследованию (CD 138) [40, 63, 90]. В.Е. Радзинский [7] предложил балльную оценку выраженности ХЭ: наименьший балл, позволяющий судить о возможной гистероскопической картине ХЭ – 3 балла, 3–10 баллов – гистероскопическая картина ХЭ слабой степени выраженности (имплантационная состоятельность эндометрия не нарушена), 11–20 баллов – гистероскопическая картина ХЭ умеренной степени тяжести, 21–30 баллов – гистероскопическая картина ХЭ тяжелой степени выраженности (от 11 баллов считается, что имеется имплантационная несостоятельность эндометрия).

Огромную роль в диагностике ХЭ играет ультразвуковая диагностика. Данный метод является наиболее доступным и распространенным в гинекологии. В.Н. Демидов, А.И. Гус (2016) предложили выделить следующие ультразвуковые признаки ХЭ: однородность эндометрия, его структуру, наличие патологических включений, изменения в субэндометриальной зоне, асимметрию стенок матки. Сегодня актуальны эхоскопические признаки ХЭ, предложенные К.Л. Рейтер [4, 73]:

– изменение толщины эндометрия;

– повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;

– неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов;

– атрофия эндометрия при длительно текущем процессе;

– неровный контур эндометрия;

– неоднородная эхоструктура эндометрия;

– неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки;

– наличие инородного тела в полости матки (внутриматочный контрацептив, фрагменты скелета плода после неполного аборта) как провокатора воспаления;

– газообразные пузырьки в полости матки;

– гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными вплоть до эффекта «ободка»;

– синехии в полости матки, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки;

– диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия;

– расширение вен миометрия более 3 мм и параметрия более 5 мм.

Решающую роль имеет значение толщины эндометрия для верификации феномена «тонкого» эндометрия (толщина эндометрия меньше 8 мм в период «окна имплантации») с нарушением кровотока, что проявляется высоким индексом сопротивления в маточных артериях и приводит к ухудшению роста эндометрия.

Все вышеперечисленные признаки свидетельствуют о нарушении рецептивности эндометрия [65]. Ранее, согласно клиническому протоколу по прегравидарной подготовке [65], считалось, что оптимальным значением М-эхо наступления беременности является толщина эндометрия в 7 мм [14, 29]; однако с 2020 г. это значение принимается за 8 мм [110, 161]. V. Pinto и соавт. [107] установили, что у женщин с ХЭ в периовуляторной фазе обычные ретроградные сокращения наблюдаются в 4 раза реже, но обнаруживаются антеградные, разнонаправленные и нескоординированные сокращения. Эластография методом сдвиговой волны позволяет диагностировать хронический эндометрит и выявить отличия между разными его формами [3]. Прогностической ценностью обладают

допплеровские измерения маточного кровотока и измерение толщины эндометрия. Для оценки кровотока в эндометрии перспективным считается определение: васкуляризационно-потокового индекса (VFI), индекса васкуляризации (VI) и индекса кровотока (FI), которые автоматически рассчитываются при построении гистограмм при помощи прикладной программы VOCALTM (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). Преимуществом данного метода является выведение любой желаемой плоскости, проходящей через матку, и возможность рассчитать дополнительные характеристики. Д.М. Белоусова (2007) определила показатели допплерометрии сосудов матки во II фазе МЦ. Данное исследование включало в себя определение пульсационного индекса, индекса резистентности, систоло-диастолического отношения в маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артериях.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза с трехмерной реконструкцией и трехмерной энергетической допплерометрией (ДМ) необходимо проводить на 5–7 и 22–25 день менструального цикла [71, 77].

1.3 Лечебная тактика при хроническом атрофическом эндометрите

Лечебная тактика ХЭ основывается на современных патогенетических механизмах развития данной патологии. На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям, включает в себя два этапа. На первом этапе проводят элиминацию возбудителя. Антибактериальная терапия должна подбираться эмпирически [50, 91]. Возможные схемы лечения подробно описаны в клинических рекомендациях «Воспалительные заболевания органов малого таза», которые были одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ в 2021 г. Второй этап лечения включает в себя восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности [65]. Важнейшим этапом является восстановление тол-

щины эндометрия, так как он является независимым предиктором ранних и поздних осложнений беременности [158]. В современной литературе представлено множество методов восстановления функций эндометрия, однако до сих пор ведутся поиски высокоэффективных схем лечения. Если толщина эндометрия не достигает 8 мм в «окно имлантации» (21–24-й день цикла) необходимо назначение циклической терапии эстрогеном и прогестероном [65]. Наиболее оптимальной формой является трансдермальная эстрогенотерапия с индивидуальным подбором дозы препарата (доза может составлять 1–4 мг/сут в зависимости от толщины слизистой оболочки матки). При трансдермальном способе не происходит метаболизма препарата в печени, что приводит к высокой биологической усвояемости лекарственного средства. Также при распределении и экскреции между пероральным и трансдермальным способами дозы 17β-эстрадиол 1 мг геля и 2 мг (1 драже) эстрадиола валерат могут считаться эквивалентными с точки зрения эффективности и с меньшей вероятностью развития тромботического риска, что отражено в клинических исследованиях [39, 70, 72]. При этом эстрогены назначаются в обе фазы менструального цикла в сочетании с препаратами прогестерона, начиная с 14–16 дня МЦ. Микронизированный прогестерон назначается перорально или интравагинально в дозе 200-300 мг/сут с 17-го по 26-й день цикла, дидрогестерон назначают внутрь в дозе 10 мг/сут с 14-го по 25-й день цикла [15]. Данные препараты регулируют специфическим образом рецептивный путь рецепторов прогестерона в эпителиальном и стромальном компартменте эутопического эндометрия. Установлено, что у пациенток с маточным фактором бесплодия, ассоциированным с ХЭ, на фоне предимплантационной подготовки с использованием микронизированного прогестерона наблюдается увеличение имплантационного потенциала эндометрия, сравнимое с таковым у пациенток группы контроля [9]. В отечественной литературе [30, 90, 118] описаны исследования эффективности применения аллокина альфа (подкожно по 1 мг в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида с интервалом 48 ч – 6 инъекций на курс), нуклеоспермата натрия (в виде ректальных микроклизм в дозе 10 мг/мл 2 раза в неделю в течение 2 мес.), иммуноглобулина человека (по 50 мл

внутривенно 3 раза через день) у пациенток с ХЭ. В последнее время получила распространение цитокинотерапия с использованием инерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухали, трасформирующего фактора роста с противомикробной и противовирусной активностью. В работе Г.Б. Дикке и соавт. [26] была показана эффективность препарата у пациенток с хроническим воспалением слизистой оболочки матки. Н.В. Кореева и соавт. [38] в своей работе продемонстрировали эффективность данного препарата как при остром, так и при хроническом воспалении слизистой матки. Эффективность оценивалась нормализацией концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов в секрете эндометрия, числа CD95+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов. Также имеется исследование, в котором показана эффективность воздействия препарата на вирус Эпштейна-Барра. Оценивали эффективность достоверным увеличением числа пиноподий, концентрации Тхелперов, HLA-DRII, экспрессия TLR4, ФНО-а, HBD1 [48].

В последних исследованиях имеются данные, показывающие перспективное использования лазерной конверсионной диагностики в мониторинге эффективности лечения и реабилитации больных хроническим эндометритом [13, 34, 66, 101]. Для улучшения метаболических процессов в слизистой оболочке матки имеется опыт использования депротеинизированного гемодеривата крови телят в виде внутривенных инфузий (80–160 мг сухого вещества в 200 мл 5% раствора глюкозы) [2], токоферола ацетата, аскорбиновой кислоты [2], метионина, глутаминовой кислоты [53]. Немалое значение в восстановлении эндометрия имеет использование методов физиотерапии. Наиболее часто применяются УЗ-терапия и магнитотерапия, электроимпульсная терапия, орошение полости матки кавитированными лекарственными растворами, интерференционные токи, лекарственный электрофорез [8, 18, 99]. Т.М. Мотовилова и соавт. [46] отмечают эффективность применения лаеннек (4–6 мл препарата внутривенно капельно 2–3 раза в неделю в сочетании с 2 мл препарата внутриматочно 3 раза через день) у пациенток с атрофичной слизистой оболочкой матки. Дополнительно к данному препарату использовали инфракрасную лазеротерапию на низ живота. В работе

О.В. Лысенко и соавт. [41] в качестве лечения использовали рекомбинантный интерлейкин-2 человека (доза 500 000 МЕ внутривенно капельно 1 раз в 3 дня – всего 5 инфузий), который успешно увеличил толщину эндометрия. Хорошие результаты показал метод скретчинга эндометрия, суть метода заключается в нанесении продольных царапин на боковые и заднюю поверхности матки биопсийными щипцами (каждая длиной 20 и глубиной 2 мм) [12, 32, 84].

Внутриматочное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) показало себя как эффективный метод лечения пациенток с данным диагнозом. N. Gleicher и соавт. [142] впервые представили результаты, в которых Г-КСФ влияет на толщину эндометрия. Положительные результаты были представлены во многих работах коллег [139, 144, 156, 173], однако имеются и противоположные сообщения [105, 106, 117, 133, 183].

E. Papanikolaou и соавт. [140], продемонстрировали хорошие результаты комплексного применения эстрогенов и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Начальная доза 17β-эстрадиола составляла 4 мг в день в течение 3-х дней, затем 6 мг в течение 3-х дней, а затем 8 мг и т. д.; на 8- или 9-й день начинали ежедневные подкожные инъекции 150 МЕ ХГЧ в течение 7 дней [140]. В научных исследованиях отмечена роль гормона роста и его влияние на толщину эндометрия, а также частоту наступления беременности [126, 129, 145, 150]. Имеются сообщения о положительном влиянии гормона роста на кровоток в эндометрии и увеличении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [179].

Для нормализации кровотока в эндометрии применяются разные группы препаратов, в первую очередь – дезагреганты и антикоагулянты.

Имеются результаты статистически достоверного увеличения толщины слизистой оболочки матки и частоты наступления беременности после приема аспирина (100 мг в сутки с 1 дня МЦ до теста на беременность в кломифен-цитрат-индуцированном цикле). Однако существует большое количество работ с противоположным результатом [132]. В некоторых исследованиях проведена оценка эффективности пентоксифиллина 800 мг/сут и токоферол 1000 мг/сут. В литературе имеются данные применения силденафила цитрата в схеме лече-

ния пациенток с «тонким» эндометрием на фоне нарушения кровотока в нем. Постулируется, что силденафил улучшает толщину эндометрия за счет увеличения кровотока; тем не менее, в одном РКИ с участием 80 пациенток не удалось выявить разницу в частоте наступления беременности у пациенток, перенесших перенос замороженных эмбрионов. Однако исследование показало улучшение толщины эндометрия (9,8 мм против 8 мм; $p<0,0001$). Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) является одним из новых методов в гинекологии, который положительно влияет на толщину эндометрия; эффективность данных исследований доказана гистологически и иммуногистохимически [45, 168]. Появились недавние сообщения о применении флавонола из группы флавоноида икариина, в литературе известен как «Horny Goat Weed» или Yin Yang Huo в Китае. Механизм связан с его положительным влияем на кровеносные сосуды и увеличением уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов, VEGF, также данный препарат способствует регенерации периферических нервов [130, 148, 176, 178].

В некоторых научных исследованиях имеются результаты, демонстрирующие эффективность препарата сулодексид в отношении внутриматочного кровотока. Данный препарат является гепариноидом, который обладает противовоспалительным действием, антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Особенностью является его возможность предотвращать индуцированный гипоксическим эффектом апоптоз клеток, подавление проявления окислительного стресса, что способствует релаксации сосудистой стенки [143]. Включение сулодексида в схему лечения ХЭ атрофической формы способствует коррекции выраженности эндотелиопатии, улучшению микроциркуляции в эндометрии и уменьшению локальной гипоксии тканей. Данный гепариноид более мягко влияет на систему гемостаза, – тем самым снижаются риски развития кровотечений, – и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению [64]. Имеется исследование А.В. Масленикова и соавт. [103], в котором показана эффективность препарата сулодексид в составе комплексной терапии пациенток с «тонким» эндометрием. При этом препарат не влияет на объём менструальной кровопотери

и облегчает симптомы дисменореи. Доказано, что сулодексид влияет на развитие фиброза при экстрагенитальной патологии [175]. В 2015 году Y. Chang и соавт. [114] впервые для лечения «тонкого» эндометрия использовали в своей практике PRP (platelet-rich plasma)-терапию – аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, которая способствует росту эндометрия и улучшает исходы беременности. PRP-терапия является альтернативным и безопасным методом. Важнейшую роль в данном методе имеют тромбоциты. Они представляют собой ядросодержащие дискоидные клеточные элементы разного размера и плотности (примерно диаметром 2 мкм) и имеют наименьшую плотность из всех клеток крови. Физиологическое количество тромбоцитов, циркулирующих в кровотоке, колеблется от 150 000 до 400 000 тромбоцитов на мкл. Тромбоциты содержат несколько секреторных гранул, которые имеют решающее значение для функции тромбоцитов. Есть 3 вида гранул: плотные гранулы, о-гранулы и лизосомы. Основная функция – способствовать гомеостазу через 3 процесса: адгезию, активацию и агрегацию. Во время повреждения сосудов активируются тромбоциты, и их гранулы высвобождают факторы, способствующие свертыванию [84].

Богатая тромбоцитами плазма состоит из сыворотки, которая содержит более 1 млн тромбоцитов в кубическом микролитре. В плотных гранулах тромбоцитов содержатся биологически активные вещества, факторы роста (ФР). Основные ФР содержатся в альфа-гранулах, высвобождаются посредством экзоцитоза после активации тромбоцита и действуют локально, не существуя в свободной форме в кровотоке. К настоящему времени известно более 30 ФР, однако некоторые из них играют ключевую роль в восстановлении эндометрия:

1. TGF-β-трансформирующий фактор роста бетта 1 – индукция синтеза МКМ, регуляция пролиферации кератиноцитов и стимуляция, подавляет апоптоз клеток.
2. PDGF- тромбоцитарный фактор роста – активация миграции и пролиферации ММСК, фибробластов, гладкомышечных клеток, остеобластов; активация миграции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов; активация макрофагов, отвечает за регенерацию.

3. VEGF-васкоэндотелиальный фактор роста – стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, стимуляция лимфоангиогенеза, повышение проницаемости сосудистой стенки.

Эти факторы роста действуют синергически, предотвращая апоптоз клеток, оказывая противовоспалительный эффект и содействуя ангиогенезу. PRP усиливает активность лейкоцитов и подавляет воспалительные цитокины, тем самым оказывая противовоспалительное и антибактериальное действие [109, 111]. PRP имеет обезболивающее свойство за счет подавления продукции простагландина E2, циклооксигеназы 1, 2. Факторы роста регулируют миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток и способствуют накоплению внеклеточного матрикса [54]. Стимуляция дифференцировки клеток-предшественниц тканей разного типа усиливает клеточный метаболизм, стимулирует митоз. Были проведены исследования, в которых сообщалось, что внутриматочная инфузия аутологичной PRP улучшает регенерацию поврежденного эндометрия с уменьшением фиброза в ней [58, 124]. В 2019 году проведен метаанализ с участием 625 женщин, которым было проведено внутриматочное введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Доказано, что инфузия PRP увеличивает толщину эндометрия, повышает частоту имплантации и наступления беременности [152]. Имеется работа демонстрирующая эффективность инъекционного введения аутологичной PRP в эндометрий у пациенток с «тонким» эндометрием в программах ВРТ [59, 51, 81, 131].

Несмотря на большое количество исследований, стандартизированной технологии применения PRP на сегодняшний день не разработано [108, 116, 128, 184, 187].

Недавние исследования показали, что PRP может использоваться в качестве лечения ХЭ [174]. Традиционно применяется следующий протокол PRP-терапии: внутриматочная инфузия плазмой, обогащенной тромбоцитами, в объеме 1,5 мл в первую фазу МЦ каждые 2 дня в течение 3-х циклов. В результате показана эффективность в отношении увеличения толщины эндометрия и наступлении беременности [159]. Также имеется недавнее исследование с участием

женщин с иммуногистохимически подтвержденным ХЭ (30 пациенток), у которых после проведения 4 процедур комбинированной парацервикальной и внутриматочной PRP ХЭ удалось излечить у 70–77% женщин ($p<0,05$); после 8 процедур – у 97% ($p<0,01$). В связи с малым количеством [162] имеется небольшое количество исследований на данную тему, что показывает необходимость дальнейшего изучения влияния плазмы, обогащенной тромбоцитами, на лечение ХЭ.

Таким образом, на сегодняшний день нет единого однозначного мнения о проблеме лечения атрофической формы хронического эндометрита, о том какой метод является наиболее оптимальным для восстановления функциональных особенностей эндометрия. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для поиска патофизиологически обоснованного лечения ХЭ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования в рамках диссертационной работы выполнялись на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, женской консультации ГБУЗ РБ ГКБ Демского района г. Уфа. Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись на базе отделения ультразвуковой диагностики и клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РБ ГКБ Демского района г. Уфа, клиники «Семья» г. Уфа, ГБУЗ РБ РМГЦ г. Уфа. Сроки выполнения работы – с сентября 2019 года по декабрь 2021 года.

В рамках диссертационной работы было проведено проспективное простое сравнительное контролируемое клиническое исследование.

Все пациентки были обследованы согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Все пациентки подписали информированное добровольное согласие для участия в исследовании. Также пациенткам в устной и письменной форме была проведена беседа обо всех методах исследования и лечения. Подробно дана информация о возможных рисках и предполагаемой пользе диссертационного исследования.

Диссертационное исследование проводилось в 3 этапа. Первый этап исследования был проведен для поиска факторов, приводящих к гемодинамическим нарушениям в эндометрии. В исследование были включены 86 пациенток с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, которые прошли курс противовоспалительной терапии согласно клиническим рекомендациям. Все пациентки были разделены на 2-е группы. 1-я группа – 44 пациентки с ХЭ и нарушением гемодинамики в эндометрии, 2-я группа – 42 пациентки с ХЭ без нарушения гемодинамики в эндометрии.

Критерии включения пациенток на 1-м этапе исследования: возраст от 18 до 45 лет, толщина М-эхо в периоде окна имплантации менее 8 мм, сохраненная

овуляторная функция яичников, изокоагуляционная картина крови, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения на 1-м этапе исследования: наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, которые могут повлиять на проведение исследования, наличие аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунный фосфолипидный синдром, гинекологические заболевания (миома матки, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие), пороки развития, ИППП без предварительной санации, отказ пациентки от участия в исследовании.

У пациенток на первом этапе исследования были подробно изучены соматический и гинекологический анамнез и проведены общеклинические и гинекологические исследования. Всем пациенткам на 7–8-й день менструального цикла проводилась пайпель-биопсия с помощью аспирационного зонда «Юнона» для гистологического и иммуногистохимического исследований.

После выявления факторов, которые были характерны для пациенток с ХЭ атрофической формы с нарушением кровотока в эндометрии, была разработана стратегия лечения.

2-й этап исследования – разработка схемы лечения атрофической формы ХЭ с гемодинамическими нарушениями. Во втором этапе исследования участие приняли 116 пациенток с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом. Все пациентки с ХЭ были пролечены курсом противовоспалительной терапии, согласно действующим протоколам.

Критерии включения пациенток на 2-м этапе исследования: возраст от 18 до 45 лет, толщина М-эхо в периоде окна имплантации менее 8 мм с нарушением кровотока в спиральных артериях, сохраненная овуляторная функция яичников, изокоагуляционная картина крови, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток на 2-м этапе исследования: наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, которые могут повлиять на проведение исследования, наличие противопоказаний к приему

трансдермальных эстрогенов, дидрогестерона или сулодексида; гинекологические заболевания (миома матки, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие) пороки развития, ИППП без предварительной санации, отказ пациентки от участия в исследовании.

Все пациентки на протяжении 3-х менструальных циклов получали традиционную в таких случаях терапию: 17-b эстрадиол в виде 0,1%-го геля для трансдермального применения (стартовая дозировка – 1 мг в сутки с 5-го по 25-й день МЦ (при длительности цикла 28 дней)) в сочетании с дидрогестероном (10 мг каждые 12 ч на протяжении лютеиновой фазы МЦ) [55, 64].

Всем пациенткам на 7–8-й день менструального цикла проводилась пайпель-биопсия с помощью аспирационного зонда «Юнона» для гистологического и иммуногистохимического исследования.

Пациентки были разделены на группы:

1-я группа – 18 пациенток, которым вводили аутологичную плазму обогащенной тромбоцитами;

2-я группа – 68 пациенток принимали гепариноид сулодексид по 1 капсуле 2 раза в день с 5-го дня МЦ до 7-го дня после овуляции;

3-я группа – 30 пациенток, которые принимали препарат сулодексид по схеме, им было проведено орошение полости матки аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами

3-й этап исследования – оценка эффективности разработанной схемы лечения. Оценку эффективности проводимой терапии осуществляли через 1 месяц после начала лечения посредством УЗИ органов малого таза на 7-й (+1) день после овуляции и контроля пайпель-биопсии на 7–8-й день МЦ с оценкой гистологической и иммуногистохимической картины. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Методы исследования

Общеклинические методы исследования

На протяжении всего исследования анализировались жалобы пациенток, а также данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, особенности менструального цикла, паритета пациенток.

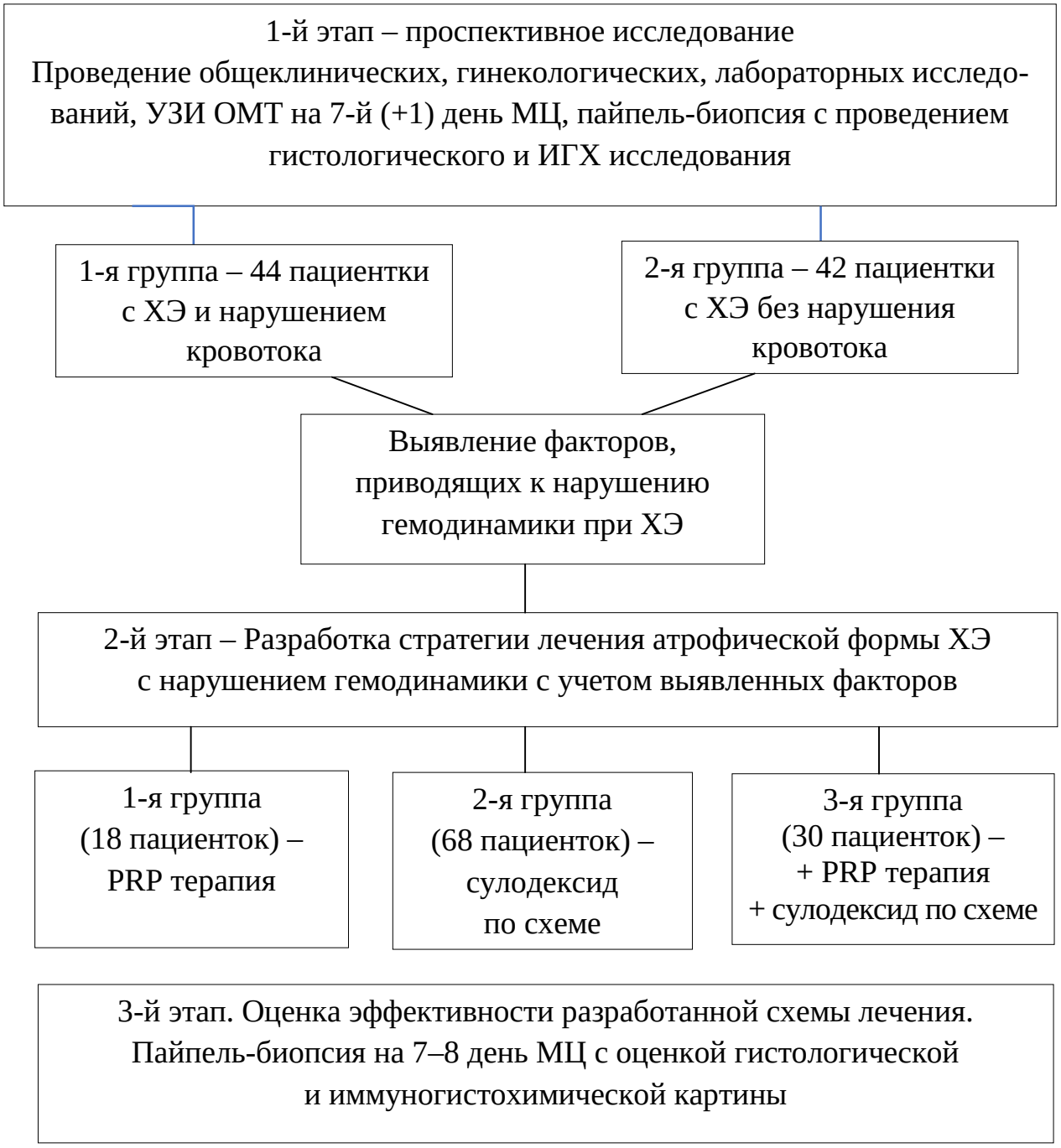

Рисунок 2 – Дизайн исследования

Объективное обследование состояло из набора стандартных процедур, применяемых в ходе осмотра пациента в акушерстве и клинике внутренних болезней (термометрия, измерение артериального давления, оценка антропометрических данных, аускультация легких, сердца, перкуссия и пальпация живота). Оценивали возраст наступления менархе, регулярность, продолжительность и характер менструаций. У всех пациенток проведен стандартный гинекологический осмотр: оценка наружных половых органов, осмотр в зеркалах, бимануальное и расширенное кольпоскопическое исследования.

Лабораторные методы исследования

Все пациентки прошли комплексное рутинное лабораторное исследования, согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», которое включало в себя общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови с определением уровня общего белка крови, уровня глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня билирубина и его фракций, мочевины, креатинина; определялись группа крови и резус-фактор, проводились бактериологическое и бактериоскопическое исследования содержимого влагалища, цервикального канала.

Инструментальные методы исследования

Всем женщинам было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ) на аппарате VOLUSON E8 дважды в ходе исследования. Первое УЗИ ОМТ проводилось в «окно имплантации» на 7-й (+1) день МЦ после овуляции, далее – повторное УЗИ ОМТ через 1 месяц после получения комплексной терапии. Исследование проводилось с предустановленной программой для реализации триплексного режима сканирования (серошкальный В-режим в сочетании цветового и импульсного допплера

в масштабе реального времени – «real-time processing»). По УЗИ ОМТ осуществлялась оценка косвенных признаков ХЭ: неоднородность М-эхо, расширение полости матки до 0,3–0,7 мм за счет жидкостного содержимого, гиперэхогенные образования в базальном слое эндометрия, гипоэхогенные контуры полости матки, участки сниженной эхогенности в структуре М-эхо. Переднезадний размер М-эхо оценивали по его максимальному значению. За нормальное значение М-эхо принимали: однородную структуру, отсутствие гипо- или гиперэхогенных включений, соответствие его структуры дню менструального цикла, толщину М-эхо во II фазу МЦ не менее 8 мм. С целью поиска гемодинамических нарушений в эндометрии применяли допплеровское сканирование сосудов матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий) с оценкой индекса резистентности (IR). За нормативные показатели допплерометрии сосудов матки во II фазе менструального цикла у здоровых женщин репродуктивного возраста были применены данные Д.М. Белоусова (2007) (таблица 1).

Таблица 1 – Нормативные показатели индекса резистентности сосудов матки во II фазе менструального цикла (M±m)

Исследуемые сосудов матки (артерии)	Показатели индекса резистентности
Маточные	0,83±0,01
Аркуатные	0,64±0,01
Радиальные	0,59±0,01
Базальные	0,48±0,02
Спиральные	0,38±0,03

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Исследование проводилось на базе патолого-анатомического отделения ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Пайпель-биопсия была проведена дважды: на 7–8 день менструального цикла с помощью аспирационного зонда «Юнона» и контроль через 1 месяц после лечения. Далее материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. После фиксации взятых кусочков слизистой оболочки матки проводилась гистологическая проверка. Всего были сделаны 250 срезов толщиной 7 мкм и окрашены гемотоксилин эозином. Проводилась макроскопическая и микроскопическая оценка эндометрия. Признаками ХЭ были следующие морфологические критерии: наличие лимфоидных инфильтратов, которые в основном находятся вокруг желез и кровеносных инфильтратов; очаговые инфильтраты (лимфоидные фолликулы), расположенные в базальном и функциональном слое эндометрия, в состав которых входили лейкоциты и гистиоциты; наличие плазматических клеток в инфильтрате; очаговый фиброз стромы; склероз стенок спиральных артерий.

С целью иммуногистохимического (ИГХ) исследования была применена методика серийных срезов (толщина 4–6 мкм) далее осуществлялось покрытие поли-L-лизином (Menzel) на предметных стеклах. ИГХ исследования были выполнены на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Аналитический этап ИГХ проводился по методам гистологического счета (H-score), формула (1).

$$HS = 1a + 2b + 3c, \quad (1)$$

где: a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Степень выраженности экспрессии оценивалась следующим образом:

– 0–10 – отсутствие экспрессии;

– 11–100 – слабая экспрессия;

– 101–200 – умеренная экспрессия;

– 201–300 – выраженная экспрессия.

Экспрессию CD138 (поликлональные, США) оценивали в поле зрения при увеличении 400 путем подсчета позитивных клеток при подсчете не менее 10 полей. Оценка экспрессии CD138 плазматических клеток проводилась для идентификации диагноза ХЭ. Для описания выраженности экспрессии на ста изучаемых клетках для каждого фактора использовали следующее правило:

– 0 – нет окрашивания;

– 1 – слабое окрашивание;

– 2 – умеренное;

– 3 – сильное окрашивание.

Затем проводили подсчёт по формуле (2):

$$Hscore = \Sigma\ Pi \cdot i, \qquad (2)$$

где: Pi – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью, i – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3.

Для оценки выраженности фиброза в ткани эндометрия была проведена оценка экспрессии TGF-β, а для оценки неоангиогенеза в пролиферативную фазу менструального цикла определяли экспрессию VEGF. Экспрессию VEGF, TGF-β (поликлональные, США) определяли в железах и в строме эндометрия. Активность определялась в виде окрашивания мембраны и цитоплазмы эпителиальных клеток. Для анализа результатов ИГХ реакций использовали метод гистологического счета H-score, представленной ранее.

Степень выраженности экспрессии оценивалась следующим образом:

– 0–10 – отсутствие экспрессии;

– 11–100 – слабая экспрессия;

– 101–200 – умеренная экспрессия;

– 201–300 – выраженная экспрессия.

Статистические методы

Полученные данные в ходе исследования были проанализированы и сохранены на персональном компьютере. С целью статистической обработки все данные об обследуемых были закодированы в виде значений переменных и внесены в электронную программу MS Excel. Полученные данные были статистически обработаны с использованием распространённого программного пакета «Microsoft Excel» и «Statistica 10.0».

Для обобщенного анализа данных всех пациенток применялись методы описательной статистики. В исследуемых группах данные распределения были отклонены от нормальных, в связи с этим были использованы непараметрические методы, так же как и для анализа дискретных переменных. Для исключения статистических ошибок, возникающих из-за отсутствия нормального (Гауссова) распределения выборки, было решено использовать медиану (Me), для определения центральной тенденции и для выражения меры вариабельности по той же причине применяли квартили (25 и 75%). В связи с этим результаты исследования продемонстрированы в тексте и таблицах в виде Me (25; 75).

Для анализа соотношения средних величин в 2-х независимых выборках использовался U тест по методу Манна-Уитни. Для сравнения независимых категоральных дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p. Традиционно достоверность при $p<0,05$ оценивалась как значимая, при $p<0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p<0,001$ – как максимально значимая.

ГЛАВА 3 ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Все пациентки на протяжении 3-х менструальных циклов получали традиционную в таких случаях терапию: 17-b эстрадиол в виде 0,1%-го геля для трансдермального применения (стартовая дозировка – 1 мг в сутки с 5-го по 25-й день МЦ (при длительности цикла 28 дней)) в сочетании с дидрогестероном (10 мг каждые 12 ч на протяжении лютеиновой фазы МЦ).

Эндометриальная ткань претерпевает в течение всего менструального цикла морфологические изменения, связанные, в первую очередь, с продукцией эстрогенов и прогестерона. Как известно, увеличение толщины слизистой оболочки матки связано с активной формой эстрогена-эстрадиола, связанного с соответствующими α-рецепторами [84]. Кроме того, эстрадиол формирует восприимчивость слизистой к прогестерону, увеличивая экспрессию рецепторов к прогестерону [84]. Эпителиальные клетки эндометрия тропны к эстрогену, но они формируются не из-за непосредственного воздействия эстрадиола, а через влияние на стромальные клетки, способствуя выработке ФР эпителиальных клеток, за счет чего происходит повышенная выработка ДНК с последующей пролиферацией эпителия. Прогестерон же, напротив, стимулирует строгую дифференцировку слизистой оболочки матки [165], которая происходит в связи со снижением активности эстрадиола посредством прогестероновых стромальных рецепторов, что способствует подготовке слизистой оболочки матки к имплантации эмбриона.

На данный момент терапия синдрома «тонкого» эндометрия предусматривает различные способы приема эстрадиола (пероральный, трансдермальный и вагинальный). Чрезкожное введение препарата является наиболее эффективным способом на данный момент. При использовании трансдермальных препаратов эстрадиола регистрируется низкая концентрация гормона в крови по сравнению с пероральной формой. Таким образом, ученые установили, что транс-

дермальное введение более предпочтительно для роста восприимчивости эндометрия [6, 23, 33].

По данным протокола прегравидарной подготовки МАРС у пациенток с толщиной эндометрия менее 8 мм в «окно имплантации» используется циклическая терапия двумя гормонами (эстрогенами, прогестероном). Предпочтение отдается трансдермальной форме эстрадиола в обе фазы цикла, препараты прогестерона вводятся во вторую фазу по стандартной схеме лечения НЛФ. Препараты эстрадиола назначаются персонифицировано.

Величина дозы зависит от толщины эндометрия и составляет в среднем 1–4 мг/сут [66, 70]. Следует помнить, что применение препаратов должно соответствовать официальной инструкции. Исходя из этого, надо особо отметить, что трасдермальные формы эстрадиола (Эстрожель и Дивигель), зарегистрированные в России, по максимально допустимой суточной дозировке имеют различные ограничения. Согласно инструкции максимальная суточная доза для Эстрожеля – 3 мг [22, 97], а для Дивигеля – всего 1,5 мг/сут [25].

Второй и третьей группе было предложено лечение с помощью гепариноида сулодексида. Комплексная терапия пациенток с ультразвуковым феноменом «тонкого эндометрия» на фоне нарушения гемодинамики требует включения в схему лечения вазоактивных средств, способных скорректировать выраженность эндотелиопатии, улучшить микроциркуляцию в эндометрии и уменьшить локальную гипоксию тканей. В качестве таких средств рассматривают гепариноиды, которые обладают не только антикоагулянтной и фибринолитической активностью, но и могут предотвращать индуцированный гипоксическим эффектом апоптоз клеток, имеют выраженное противовоспалительное действие, подавляют проявления окислительного стресса и способствуют релаксации сосудистой стенки [143]. Для восстановления гемодинамики в сосудах эндометрия может быть использован гепариноид сулодексид, который улучшает внутриматочную гемодинамику, что было показано в проведённых ранее исследованиях [68, 103], за счёт вазопротективного действия улучшает регенерацию ткани, и высказывалось предположение, что он способствует снижению выраженности фиброза

[175]. На основании обзора литературы был избран метод лечения, включающий в себя совместное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида.

Технология приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами

В литературе описывают 4 вида плазмы, обогащенной тромбоцитами, в зависимости от содержания лейкоцитов и фибрина: собственно чистая PRP (Pure-PRP(P-PRP)), L-PRP, чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF) и фибрин, обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами (L-PRF).

Несмотря на множество различных алгоритмов получения PRP, практически все из них включают забор крови у пациента в ёмкость с антикоагулянтом, центрифугирование и разделение форменных элементов крови для получения конечного препарата с повышенной концентрацией тромбоцитов. Было показано, что для достижения терапевтического эффекта необходима концентрация тромбоцитов не менее 1 000 000 на микролитр в PRP. Кроме того, исключительно важно сохранить жизнеспособность тромбоцитов и предотвратить их активацию и выброс факторов роста до введения PRP в ткань.

В нашем исследовании пациенткам на 7–8-й день менструального цикла был проведен забор венозной крови с помощью иглы «бабочки», заранее наполненной антикоагулянтом на основе цитрата натрия с глюкозой в объеме 10 мл стирильным шприцом. Далее кровь с антикоагулянтом переносится в шприц-пробирку «Cortexil» (рисунок 3), и последние помещаются в центрифугу.

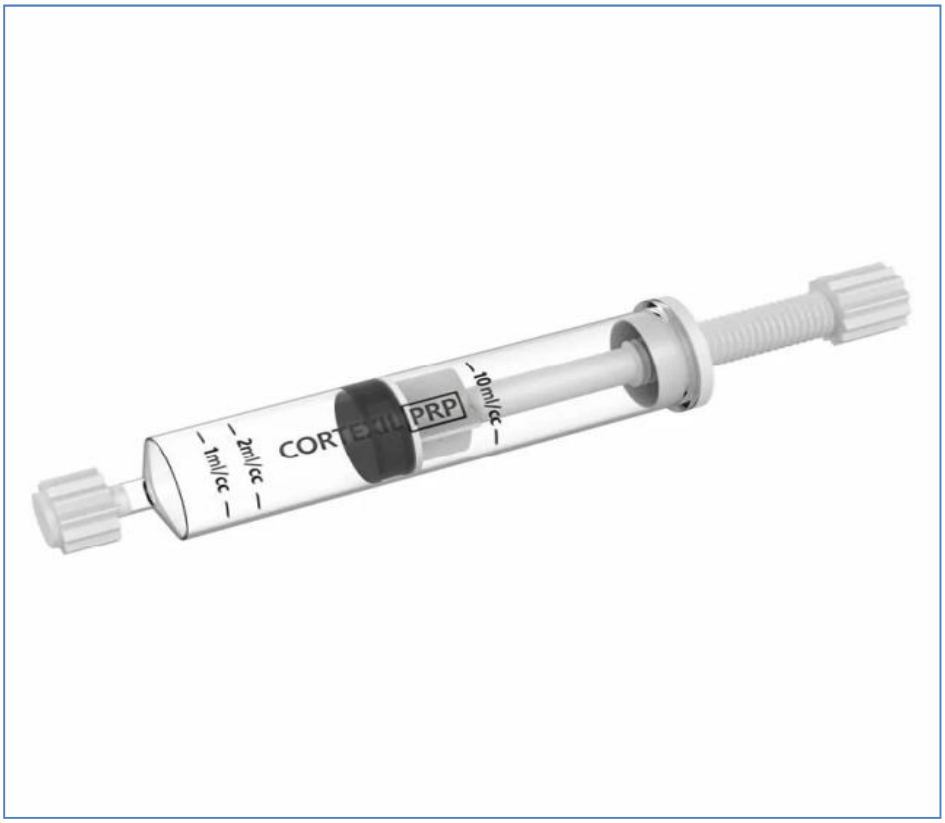

Рисунок 3 – Шприц-пробирка

Шприц-пробирку после их заполнения необходимо 3 раза слегка прокрутить вокруг горизонтальной оси для полного перемешивания крови и антикоагулянта. Далее их аккуратно устанавливают в центрифугу, закрывают. Использовалась центрифуга «Cortexil» (рисунок 4) с режимом центрифугирования 620g, 9 минут при температуре +22°С. Затем 4-х мл шприцем из шприц-пробирок осуществляется послойный забор плазмы и “Buffy Coat” с поверхностной частью эритроцитарного слоя, где содержатся молодые, наиболее активные тромбоциты и моноциты. “Buffy Coat” – тромбоцитарно-лейкоцитарный концентрат, тонкий слой на границе сред, содержащий до 9 миллионов тромбоцитов в 1 мкл. При изготовлении PRP из 10 мл крови пациента получают 3–4 мл стерильной и безопасной PRP. Система для выделения PRP имеет патент на использование [4, 28].

Рисунок 4 – Центрифуга «Cortexil»

Все манипуляции проводятся в гинекологическом кабинете, либо непосредственно в манипуляционной. Пациентке проводили бимануальное гинекологическое обследование для определения расположения и размера матки. Влагалище и шейка матки обнажались в зеркалах, проводилась асептическая обработка с помощью водного хлоргексидина 0,5%. Далее с помощью катетера вводилась аутологичная PRP в полость матки на 7–8-й день МЦ. После проведения процедуры пациентке предлагалось находиться в горизонтальном положение в течение 10–15 минут. Второе введение проводилось через 7 дней после первичной процедуры.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Характеристика клинического материала

На первом этапе исследования приняли 86 пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ. Обследованные пациентки находились в возрасте от 21 до 44 лет. В 1-й группе медиана возраста пациенток составила 28 (21; 43) лет, во второй группе – 27 (22; 44) лет. Статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Проведена оценка антропометрических данных исследуемых пациенток. Медиана роста в 1-й группе составила 164 (158; 174) см, во второй группе – 162 (156; 176) см. Вес пациенток в группах варьировал от 48 до 82 кг. В первой группе медиана веса составила 58 (50; 82) кг, во второй группе – 56 (48; 76) кг. Статистически значимых различий по данным антропометрических параметров не выявлено.

В исследовании особое внимание уделено соматическому и гинекологическому анамнезу. При оценке соматического анамнеза изучили наличие экстрагенитальных заболеваний: патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания органов дыхательной системы, болезни орагнов кровообращения, заболевания эндокринной системы, заболевания мочеполовой и нервной систем. На первом месте стоят заболевания органов ЖКТ: 48% в 1-й группе и 46% и во 2-й группе. Далее были выявлены заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит) в 1-й группе у 15,2% обследуемых, во 2-й группе – у 14,8% пациенток. Заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, пневмонии в анамнезе) встречались в 1-й группе у 7% женщин, во 2-й группе – у 6,4% пациенток. Наименьшее количество пациенток страдали заболеваниями органов кровообращения. Сравнительная характери-

стика исследуемых групп по наличию у пациенток соматических заболеваний представлена на рисунке 5.

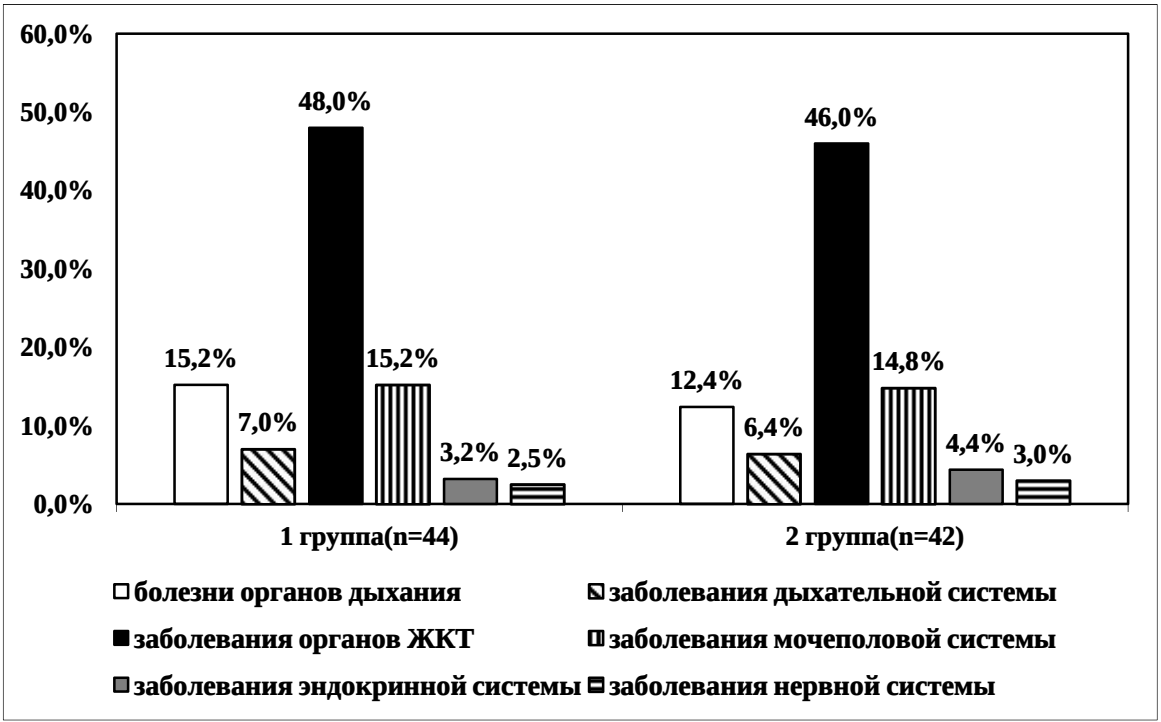

Рисунок 5 – Сравнительная характеристика исследуемых групп по наличию у пациенток соматических заболеваний

Гинекологический анамнез. В структуре патологии органов малого таза первое место занимают заболевания, передающиеся половым путем, в обеих группах, далее идет синдром Ашермана как в 1-й группе, так и во 2-й группе. Структура и частота встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток в исследуемых группах представлена на рисунке 6.

При изучении операций, проведенных по поводу гинекологических заболеваний, высокую частоту встречаемости показали внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание полости матки, гистероскопия, гистерорезектоскопия): в первой группе – у 80,95% пациенток, во второй группе – у половины обследуемых женщин. Остальные оперативные вмешательства статистически значимых результатов не выявили. Структура и частота гинекологических операций у пациенток исследуемых групп продемонстрирована на рисунке 7.

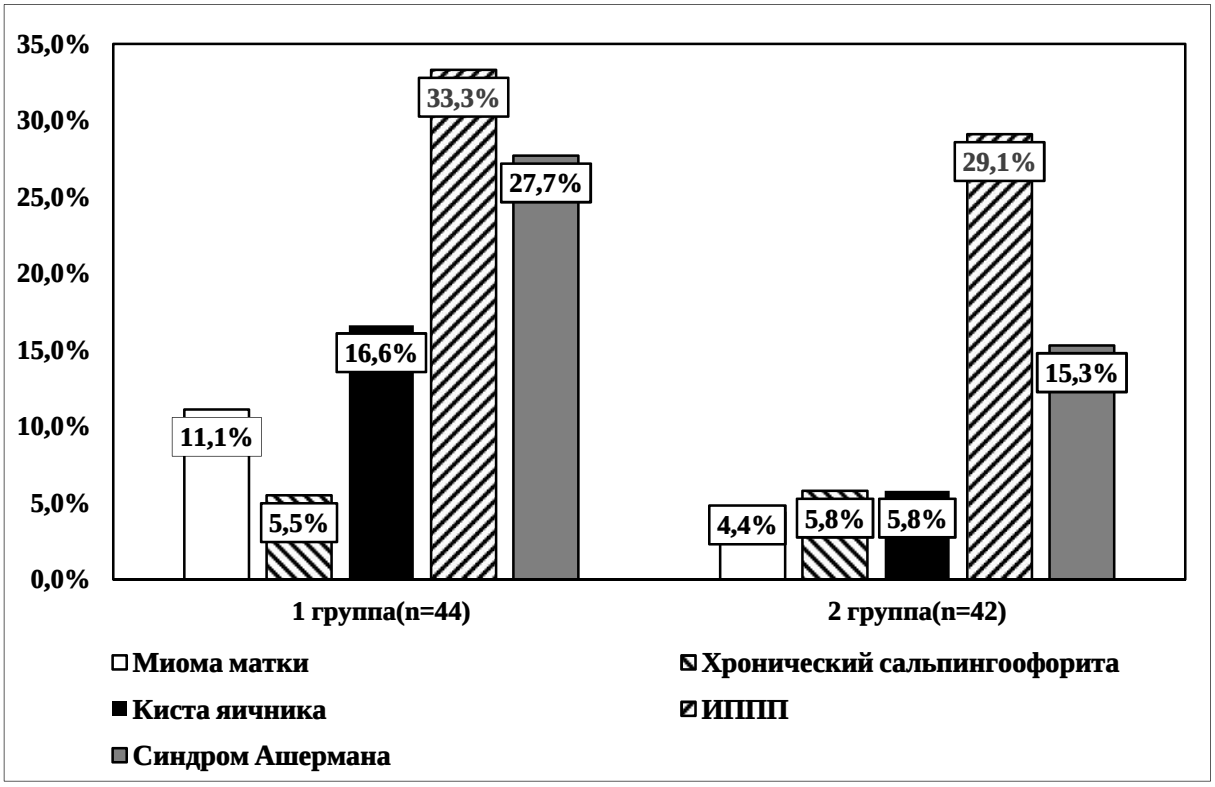

Рисунок 6 – Структура и частота гинекологических заболеваний у пациенток в исследуемых группах

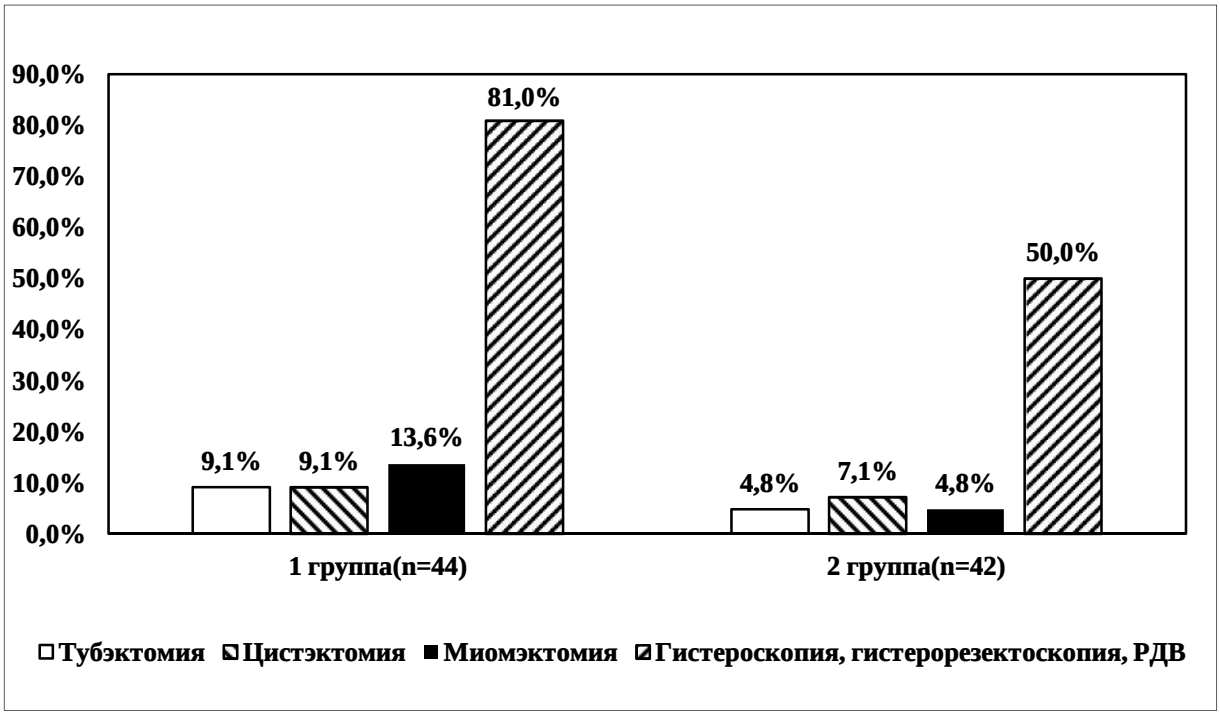

Рисунок 7 – Структура и частота гинекологических операций у пациенток исследуемых групп

При изучении репродуктивного анамнеза выявлено, что медиана беременностей в обеих группах равна двум. Медиана родов равна 1(0; 3), во второй группе – 0 (0; 2). Аборты имеют статистически значимые различия в группах: в первой группе медиана равна 2 (1; 2), а во второй группе – 0 (0; 2). Медиана самопроизвольных выкидышей в первой группе равна 2 (1; 5), во второй группе – 2 (1; 6), статистически значимых различий не выявлено (p>0,05). Акушерский анамнез пациенток исследуемых групп представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Данные акушерского анамнеза пациенток исследуемых групп

Данные акушерского анамнеза	Группа пациенток	
	1-я (n=44)	2-я (n=42)
Количество беременностей	2 [0; 5]	2 [1; 4]
Роды	1 [0; 3]	0 [0; 2]
Аборты	2 [1; 2]	0 [0; 2]
Самопроизвольные выкидыши	2 [1; 5]	2 [1; 6]

При оценке возраста менархе и продолжительности МЦ статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05). Медиана возраста в первой составила 13 [12; 15] лет, во второй группе 13 [10; 15], продолжительность менархе в первой группе 28 [24; 34] дней, во второй группе 28 [22; 32].

Нельзя не заметить явного превалирования нарушений менструального цикла по типу гипоменорей более, чем у половины обследованных из 1-й группы – до 86%, в отличие от 2-й группы, где гипоменорея выявлена у 42% пациенток. Дисменорея наблюдалась у 52% пациенток 1-й группы и у 40% женщин из 2-й группы (рисунок 8).

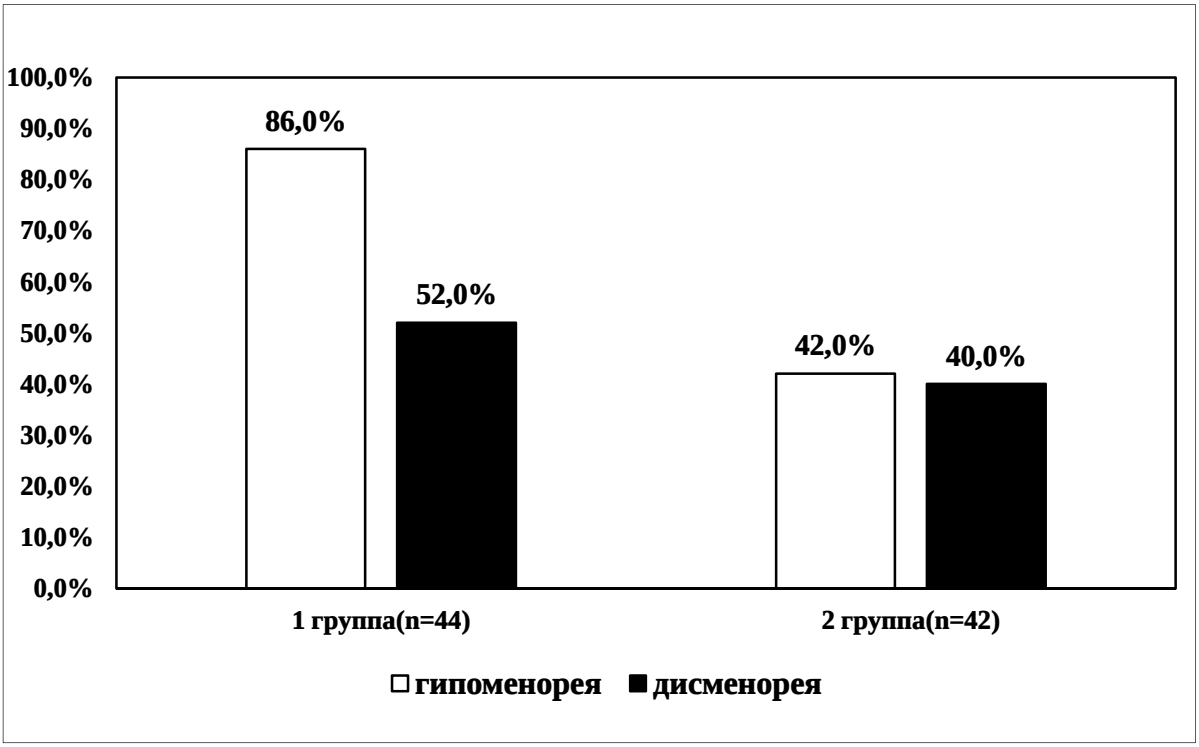

Рисунок 8 – Особенности менструального цикла
у пациенток исследуемых групп

При оценке возраста менархе и продолжительности МЦ статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

При анализе клинико-лабораторных показателей у женщин, участвовавших в исследовании, различия оказались статистически незначимыми, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели клинико-лабораторных характеристик у пациенток исследуемых групп

Показатели	Группа	
	1-я (n=44)	2-я(n=42)
1	2	3
Общий анализ крови		
Лейкоциты, 10^9/л	4,48 [2,4; 9,7]	4,05 [3; 8,02]

Продолжение таблицы 3

1	2	3
Тромбоциты, 10^9/л	285 [212; 340]	248 [214; 345]
Эритроциты, 10^{12}/л	4,74 [4,45; 5,67]	4,86 [3,78; 5,82]
Продолжение таблицы 3		
Гемоглобин, г/л	125,45 [112,74; 144,74]	128,85 [112; 141]
Биохимическое обследование		
Общий белок, г/л	75,4 [56; 86]	68,7 [64; 80]
Глюкоза, ммоль/л	4,69 [3,9; 5,64]	4,37 [3,1; 5,4]
АЛТ, Ед/л	15 [8; 24]	16 (4; 22)
АСТ, Ед/л	16 [10; 24]	16 [8; 20]
Гемостезиологическое обследование		
Фибриноген, г/л	3,4 [2,6; 4,5]	3,6 [2,5; 6,5]
Протромбин по квику, %	102 [100; 106]	101 [95; 110]
АЧТВ, сек	29,3 [24,8; 32,4]	29,2 [20,8; 40,4]
Д – димер, нг/мл	332 [229; 440]	330 [228; 454]

4.2 Состояние кровотока в сосудах матки и эндометрия

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 7-й (+1) день после овуляции совместно с допплерометрической оценкой сосудов матки. Ультразвуковые признаки ХЭ у пациенток исследуемых групп представлены на рисунке 9.

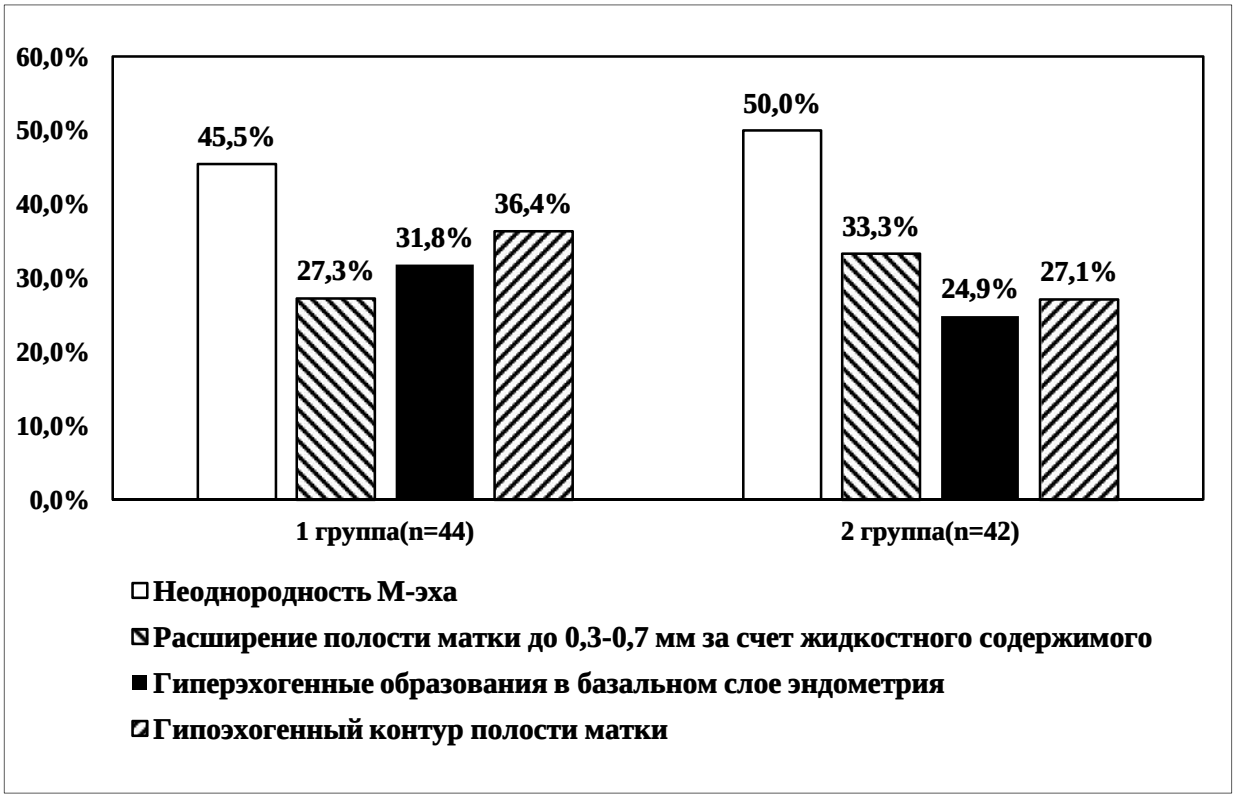

Рисунок 9 – Ультразвуковые признаки ХЭ
пациенток исследуемых групп

По данным ультразвукового исследования было выявлено, что у всех пациенток выявлены косвенные признаки ХЭ – от 3- до 4-х у каждой пациентки. Статистически значимых различий в группах выявлено не было.

Отдельно сравнивали толщину М-эхо в обеих группах. Статистически значимые различия были выявлены по данному признаку ($p<0,05$). В первой группе

медиана толщины М-эхо составляет 3,2 (2,3; 6,8) мм, во второй группе – 5,4 (3,8; 7,7) мм. Сравнительная характеристика толщины М-эхо у пациенток исследуемых групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Толщина функционального слоя эндометрия по показателям М-эхо у пациенток исследуемых групп

Показатель	Группа	
	1-я (n=44)	2-я (n=42)
Эндометрий, мм	3,2 [2,3; 6,8]	5,4 [3,8; 7,7]

Для изучения кровотока на всех уровнях «сосудистого дерева» матки была проведена оценка индекса резистентности. Сравнительная ультразвуковая допплерометрия сосудов матки у пациенток исследуемых групп с оценкой индекса резистентности представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная ультразвуковая допплерометрия сосудов матки у пациенток исследуемых групп с оценкой индекса резистентности

Исследование сосудов матки (артерии)	Группа	
	1-я (n=44)	2-я (n=42)
Правая маточная	0,88 [0,76; 0,94]	0,86 [0,72;0,96]
Левая маточная	0,80 [0,70; 0,90]	0,80 [0,70;0,90]
Аркуантные	0,67 [0,56; 0,80]	0,72 [0,62;0,82]
Радиальные	0,68 [0,54; 0,75]	0,67 [0,54;0,76]
Базальные	0,20 [0; 0,64]	0,48 [0,20;0,67]
Спиральные	0 [0; 0]	0,47 [0,20;0,60]

В первой группе отсутствует кровоток в спиральных артериях, тогда как во второй группе медиана равна 0,47 [0,20; 0,60]. В остальных группах статистических различий выявлено не было.

4.3 Морфологическая характеристика атрофического эндометрита

Морфологическая оценка эндометрия была проведена в пролиферативную фазу МЦ на 7–8 день цикла. По результатам гистологического исследования все группы сопоставимы по морфологическим характеристикам. Сравнительная морфологическая характеристика эндометрия у пациенток исследуемых групп продемонстрирована на рисунке 10. Диагноз ХЭ подтвержден при наличии 3–4 признаков в биоптах. В первой группе больше встречался склероз сосудов эндометрия, чем во второй группе. По остальным параметрам статистически значимых различий выявлено не было. Стоит отметить, что чаще всего встречался фиброз стромы: в первой группе – у 100% пациенток, во второй группе – у 95,2% женщин, что говорит о давности заболевания (рисунок 11).

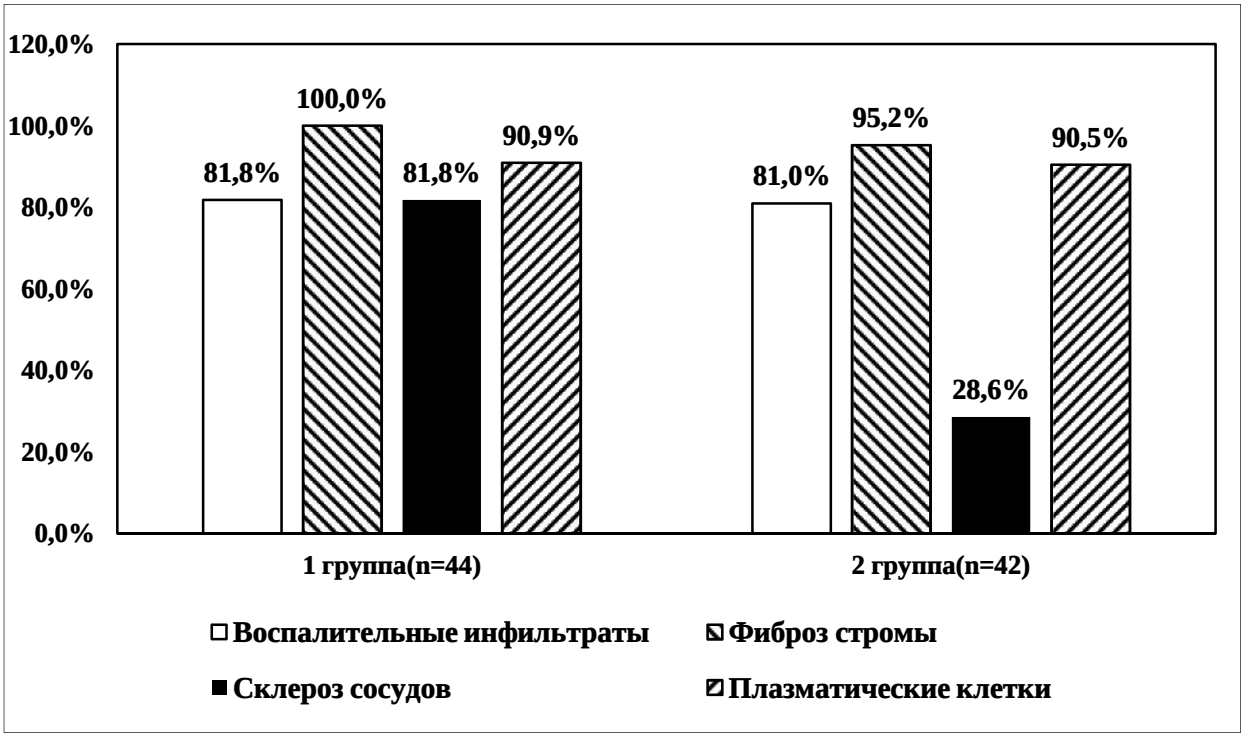

Рисунок 10 – Сравнительная морфологическая характеристика эндометрия у пациенток исследуемых групп

Строма фиброзирована с инфильтрацией лимфоцитами (с формированием лимфоидных фолликулов), нейтрофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазмоцитами преимущественно вокруг желез. В просвете желез имеют место лимфоциты, гранулоциты.

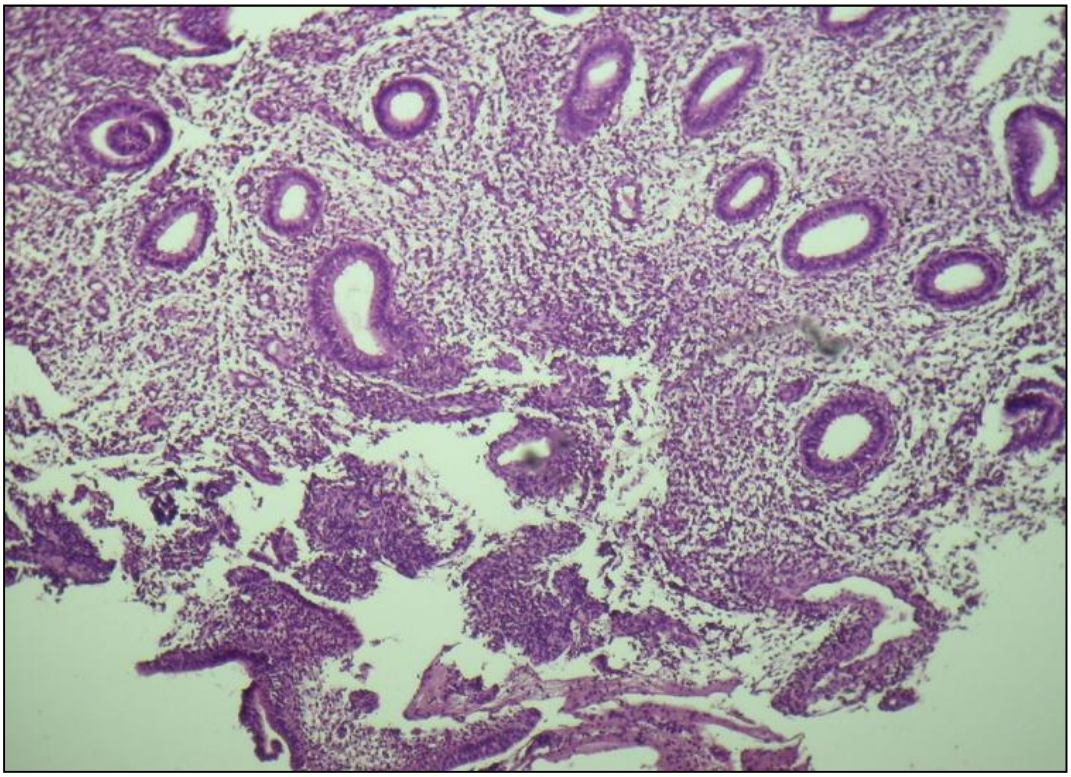

Рисунок 11 – Эндометрий ранней-средней стадии фазы пролиферации

Строма:

– Фибробластоподобные клетки вытянутой формы, располагаются вокруг желез.

– Участки разрастания соединительной ткани.

– Сосуды немногочисленны с суженным просветом за счет гиперплазии гладкомышечных клеток.

– Железы тубулярного вида с вариабельной пролиферацией клеток железистого эпителия.

Окраска гемотаксилин эозин, увеличение ×100.

Эндометрий до получения терапии соответствовал пролиферативной фазе менструального цикла. Слизистая оболочка матки состоит из однослойного низкопризматического (столбчатого) эпителия и собственного слоя слизистой оболочки, состоящего из рыхлой волокнистой соединительной ткани. Эпителиальный слой слизистой оболочки, погружаясь в рыхлую соединительную ткань, образует маточные железы, имеющие простое трубчатое строение и расположенные достаточно редко.

Эпителиальный слой, выстилающий полость матки, характеризуется определенными деструктивными изменениями апикальной части эпителиацитов, что проявляется в виде уменьшения объема клетки и вакуолизации цитоплазмы клетки, а иногда и ядра. Эти морфологические изменения, характеризующиеся разрушением клеточных структур, приводят к некротическим изменениям путем набухания цитоплазмы с последующим отрывом апикальной части цитоплазмы. Вслед за изменениями структуры цитоплазмы начинаются структурно-функциональные изменения ядра и гибель эпителиальных клеток слизистой оболочки матки. В ответ на ускоренное деструктивное изменение отдельных клеточных структур отмечается усиление митотической активности эпителиацитов. Все эти изменения приводят к плотному расположению эпителиацитов полости матки. В целом, это показатель воспалительного процесса слизистой оболочки матки (рисунок 12).

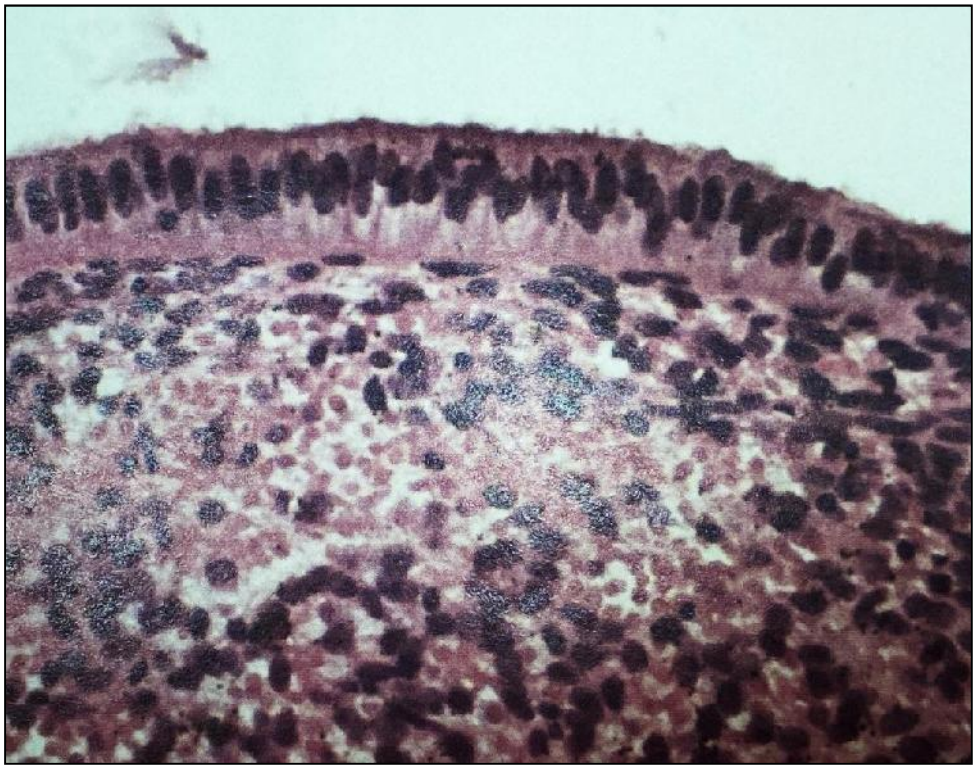

Рисунок 12 – Утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите.
Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Особенно в рыхлой волокнистой соединительной ткани определяются все взаимосвязанные процессы воспаления и регенерации. В рыхлой волокнистой соединительной ткани, в непосредственной близости от эпителиальной выстилки слизистой оболочки матки, определяются очаги формирования клеточного экссудата. При этом происходит инфильтрация ткани лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и пролиферирующими фибробластами, следовательно, повреждение ткани сопровождается выделением медиаторов воспаления, включая гуморальные медиаторы, а также клеточные медиаторы. Вслед за фазой альтерации воспалительного процесса повреждение ткани и выделение комплекса биологически активных веществ повышает пролиферацию и проницаемость кровеносных капилляров. При этом возникает артериальная, а затем венозная гиперемия в результате воздействия макрофагов, тучных клеток, вазоактивных веществ-

медиаторов воспаления (гистамина, серотонина), происходит изменение микроциркуляторного русла.

Все вышеперечисленные факторы сопровождаются повышением проницаемости стенок микрососудов, а также повышением гидростатического, осмотического и онкотического давления в слизистой оболочке матки. В свою очередь, замедление кровотока в расширенных кровеносных сосудах сопровождается нарушением реологических свойств крови с краевым стоянием лейкоцитов к эпителиоцитам капилляров и выходом лейкоцитов в окружающие ткани. При резком повышении давления в микроциркуляторном русле уже отмечается выход эритроцитов за пределы кровеносных сосудов (диапедез). В результате усиленная экссудация жидкой части крови и эмиграция лейкоцитов в слизистую оболочку матки способствуют отеку гистоструктур матки. Таким образом, в фазе экссудации определяются формирование бесклеточного экссудата, а также клеточного экссудата воспалительного процесса слизистой оболочки матки (рисунок 13, 14).

При хроническом эндометрите определяются и зоны кровоизлияния слизистой оболочки матки (рисунок 15, 16). Они занимают значительные участки, и при этом кровь вплотную прилегает к маточным железам, затрудняющим их пролиферацию и функционирование.

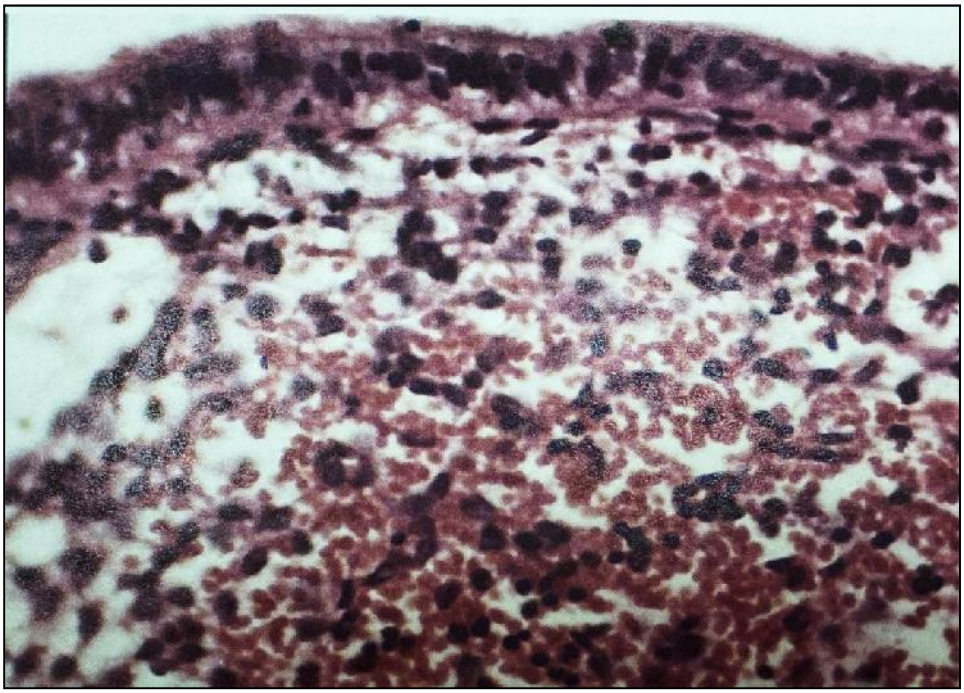

Рисунок 13 – Выход эритроцитов за пределы сосудистого русла слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

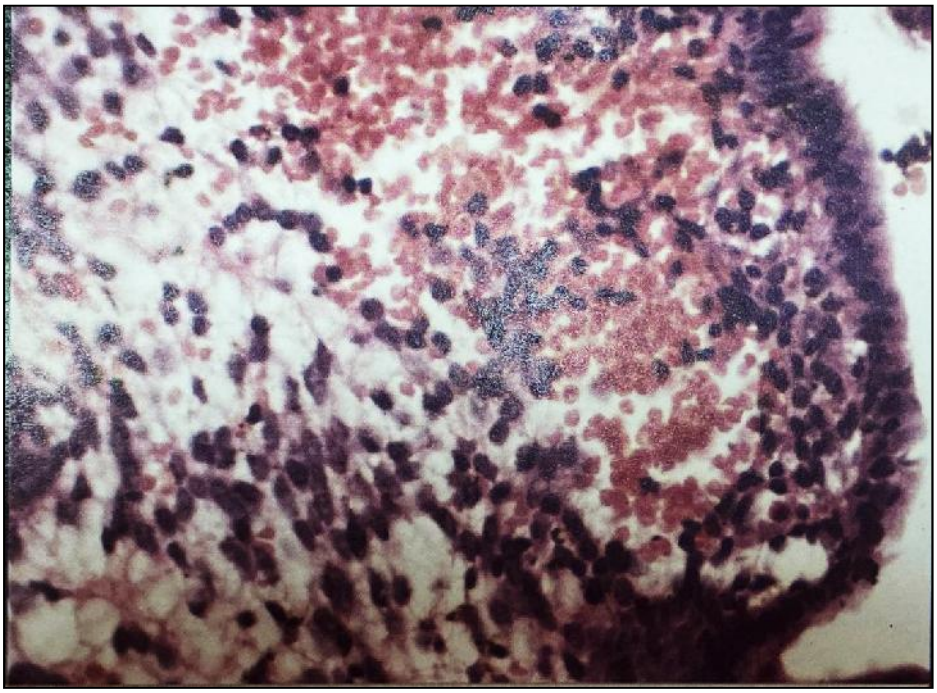

Рисунок 14 – Инфильтрация лимфоцитов, макрофагов и диапедез эритроцитов в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

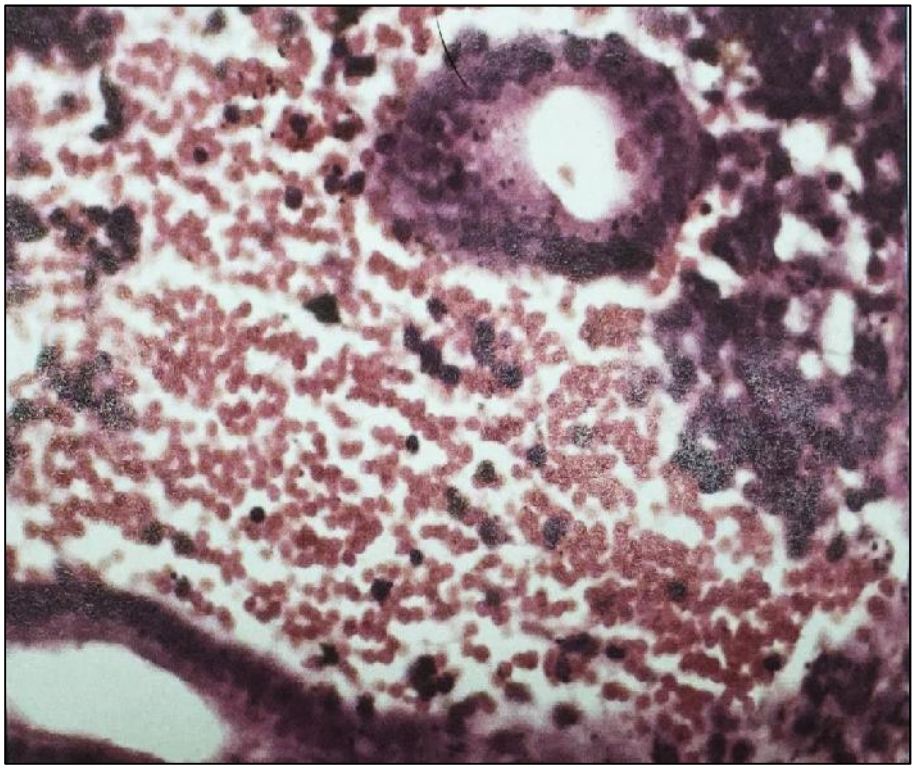

Рисунок 15 – Зона кровоизлияния в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Определенный интерес представляет формирование очагового плотного расположение лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов и фибробластического дифферона, указывающее на образование соединительнотканной рубцовой структуры (рисунок 17).

Такого характера плотно расположенные структуры, располагаясь вокруг маточных желез, создают механически трудности дальнейшему их развитию (рисунок 18, 19). Одновременно лимфоидные клетки инфильтрируют эпителиациты маточных желез.

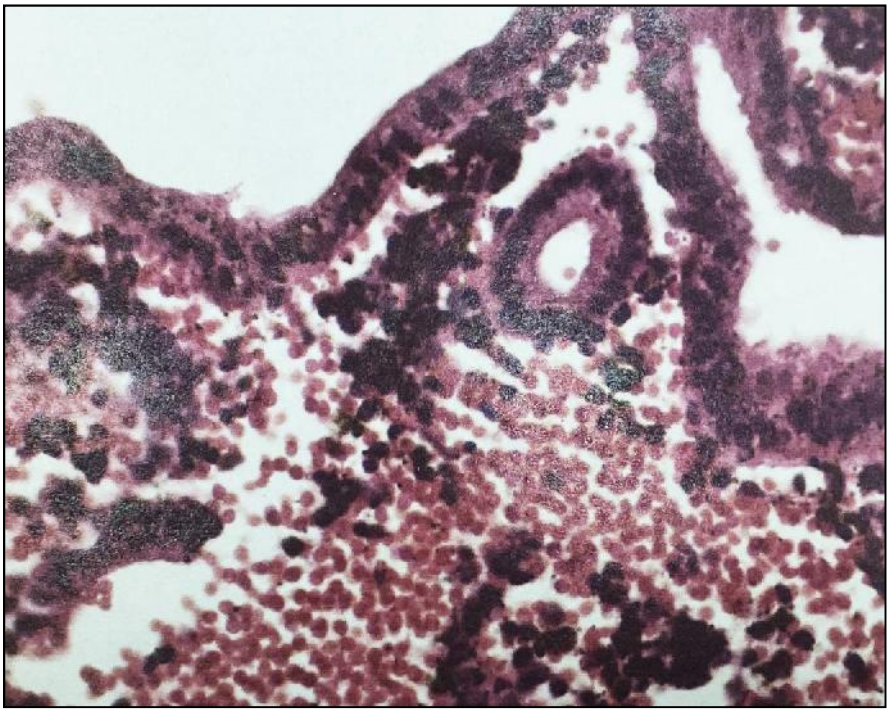

Рисунок 16 – Очаг кровоизлияния в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

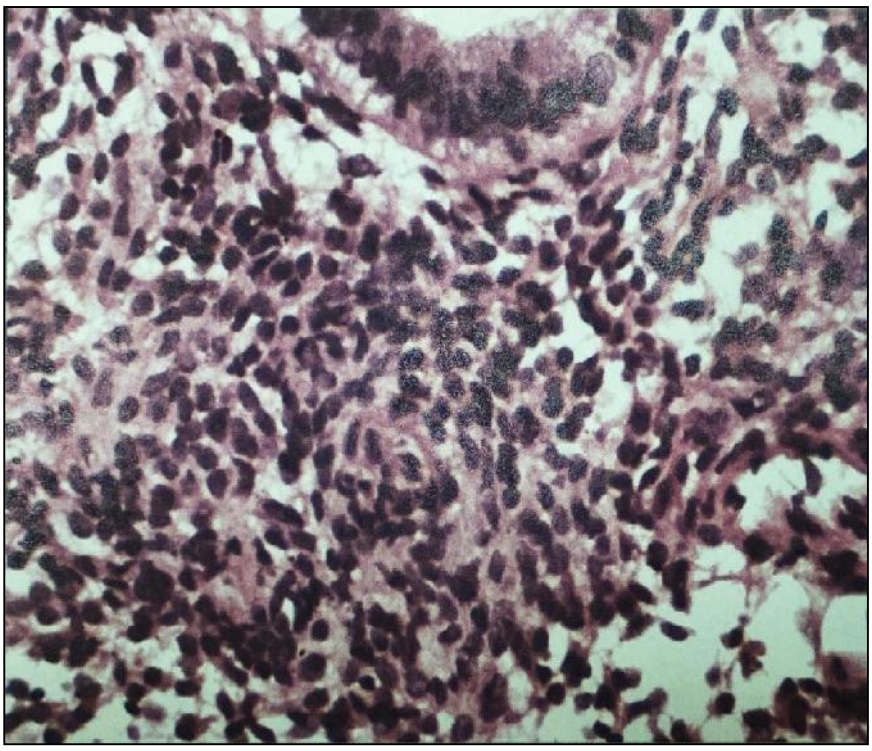

Рисунок 17 – Плотное расположение лимфоидных клеток, макрофагов, фибробластов в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

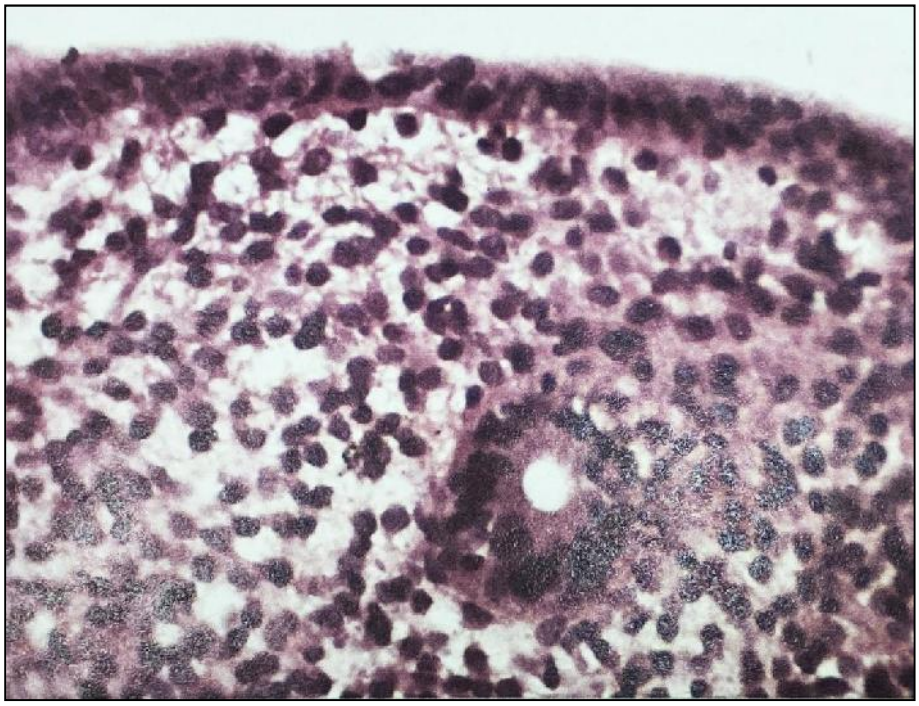

Рисунок 18 – Диффузное расположение лимфоидных клеток вокруг маточной железы при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

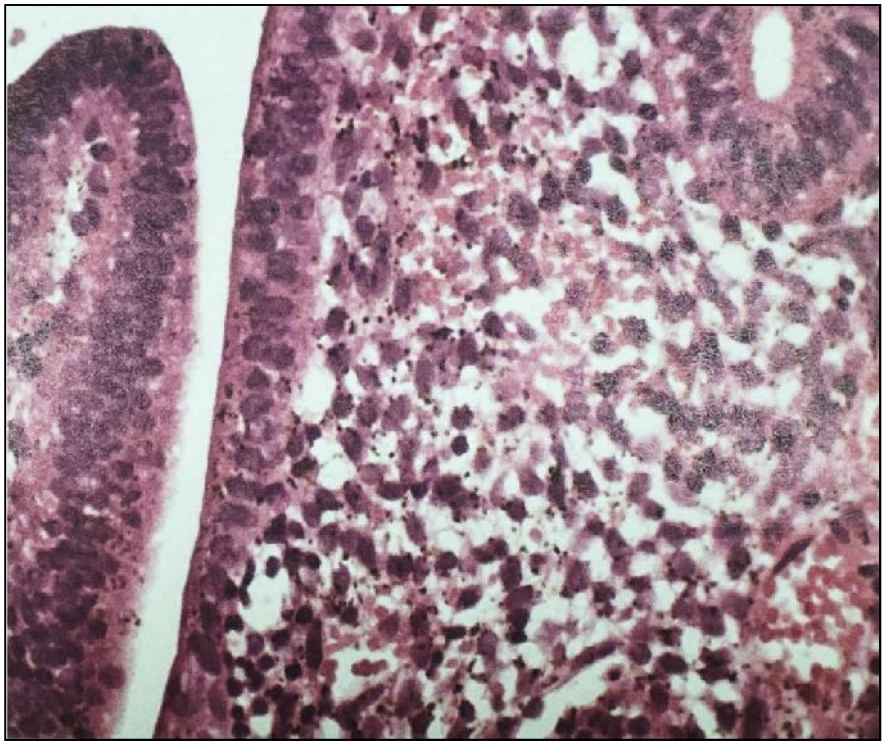

Рисунок 19 – Инфильтрация лимфоидных клеток эпителиального слоя и рыхлой соединительной ткани слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Таким образом, воспалительный процесс слизистой оболочки матки, вызванный инфекцией, характеризуется повреждением тканевых структур и выделением большого набора медиаторов воспаления, вызывающих функциональные нарушения репродуктивной системы. Поскольку патогенные агенты (факторы) не устраняются, вслед за альтерацией начинается фаза экссудации, приводящая к отеку слизистой оболочки с изменением микроциркуляторного русла с повышенной проницаемостью стенок микрососудов. В свою очередь, замедление кровотока приводит к адгезии лейкоцитов на поверхности эпителиоцитов кровеносных капилляров с последующим их выселением в окружающую ткань, тогда как при резком повышении (усилении) застоя крови в кровеносных капиллярах и в посткапиллярных венулах отмечается выход эритроцитов (диапедез) через стенку сосудистого русла. При этом происходит инфильтрация слизистой оболочки матки иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, макрофагами, плазмоцитами и фибробластами). Это классическая реакция на местное повреждение (биологическая защита).

При этом отчетливо определяются все этапы воспалительного процесса, вызванные инфекционным очагом, который приобретает хронический характер. Вслед за фазой экссудации (бесклеточной и клеточной) прослеживается фаза пролиферации, особенно при привлечении в зону воспалительного процесса активных фибробластов, вырабатывающих межклеточные вещества (коллагеновых волокон) с последующей дифференцировкой фибробластов в фиброциты. В очаге воспалительного процесса начинают преобладать макрофаги, лимфоциты и фибробласты, а в межклеточном веществе накапливаются коллагеновые волокна, следовательно, идет формирование грануломы, как показателя хронического воспалительного процесса. Хронический воспалительный процесс слизистой оболочки матки, наряду с образованием рубцовой ткани создающий нарушение циркуляции крови, приводит к очаговым кровоизлияниям в слизистой оболочке матки. В целом, определяются все признаки хронического воспалительного процесса с признаками формирования гранулемы и кровоизлияниями. Несомненно, хронический воспалительный процесс стимулируется перечисленными фактора-

ми, способствующими его самоподдержанию, и поэтому хроническое воспаление имеет очень длительное течение.

Иммуногистохическое определение уровня CD 138 показало: в первой группе в единичном количестве CD 138 плазматические клетки выявлены у 38 пациенток, во второй группе в единичном количестве – у 37 пациенток, у остальных пациенток CD138 плазматические клетки выявлены не были. Однако отсутствие CD138 плазматических клеток не говорит об отсутствии ХЭ, так как при гистологическом исследовании были выявлены признаки фиброза стромы и склероз сосудов эндометрия. В данном случае стоит говорить о давности заболевания и его легком течении.

Для оценки процессов неоангиогенеза рассматривалась экспрессия VEGF в обеих группах. Для оценки выраженности фиброза определяли экспрессию TGF-β в строме и в эпителии. Сравнительная характеристика экспрессии VEGF, TGF-β при иммуногистохимическом исследовании представлена в таблице 10. У пациенток первой группы экспрессия VEGF статистически ниже, чем у пациенток во второй группе, что говорит о выраженности нарушений ангиогенеза. Также у пациенток первой группы при иммуногистохимическом исследовании выявлены более высокие значения экспрессии TGF-β в эпителиальном и стромальном компоненте. Увеличение экспрессии TGF-β говорит о выраженности фиброза у пациенток с нарушением кровотока в эндометрии.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика экспрессии VEGF, TGF-β при иммуногистохимическом исследовании у пациенток исследуемых групп

Показатель	Группа			
	1-я (n=44)		2-я (n=42)	
	эпит.	строма	эпит.	строма
VEGF	140 [100;184]	135 [100;215]	184 [172;280]	190 [170;220]
TGF-β	130 [100;170]	135 [95;180]	105 [70;150]	100 [70;120]

Таким образом, при изучении клинико-анамнестических данных у пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы с нарушением микроциркуляции чаще выявлялись заболевания, передающиеся половым путем, и синдром Ашермана, что, возможно, является фактором развития заболевания. У пациенток с нарушением гемодинамики статистически достоверно чаще встречались нарушения менструального цикла по типу дисменореи и гипоменореи. Гипоменорея была выявлена и у пациенток без нарушения кровотока, однако в первой группе число пациенток было больше. Также у пациенток с нарушением кровотока чаще отмечались в анамнезе внутриматочные вмешательства, в том числе и гистероскопии. Можно предположить, что, несмотря на минимальное повреждение эндометрия при гистероскопии, оно тем не менее оказывает влияет на его дальнейшую функцию. Поэтому предпочтительным является метод пайпель-биопсии. У пациенток с нарушением гемодинамики статистически понижена экспрессия VEGF в связи с нарушением ангиогенеза. Для пациенток первой группы иммуногистохимически характерна повышенная экспрессия TGF-β, что демонстрирует выраженность фиброза у пациенток с нарушением гемодинамики. Выявленные факторы, по результатам первого этапа, послужили для дальнейшего углубленного изучения ХЭ атрофической формы с нарушением гемодинамики. Разработана стратегия лечения для воздействия на данные факторы и улучшения структуры эндометрия.

ГЛАВА 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АТРОФИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

5.1 Особенности менструального цикла после проведенного лечения

Характеристики менструального цикла у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 7. Обращает на себя внимание тот факт, что больше, чем у половины пациенток до лечения были выявлены нарушения менструального цикла по типу гипоменореи: в 1-й группе – до 89%, во второй группе – почти у половины пациенток и в третьей выявлены у 66% обследуемых женщин. Дисменорея больше всего была характерна для пациенток 2-й группы – 54,4%, в 1-й группе выявлена у 44,4% женщин, в 3-й группе – у 40% обследуемых пациенток.

Таблица 7 – Характеристики менструального цикла у пациенток исследуемых групп

Характеристики	Группа		
	1-я (n=18)	2-я (n=68)	3-я (n=30)
Возраст менархе	13 [12; 15]	13 [11; 15]	13 [12; 16]
Продолжительность МЦ	28 [24; 32]	27 [22; 34]	28 [25; 32]
Гипоменорея	16 [88,8%]	32 [47%]	20 [66,6%]
Дисменорея	8 [44,4%]	37 [54,4%]	12 [40%]

После проведенного лечения проведено сравнение групп по изменению характера менструального цикла. Изменение МЦ у пациенток исследуемых групп до и после лечения представлено на рисунках 20, 21.

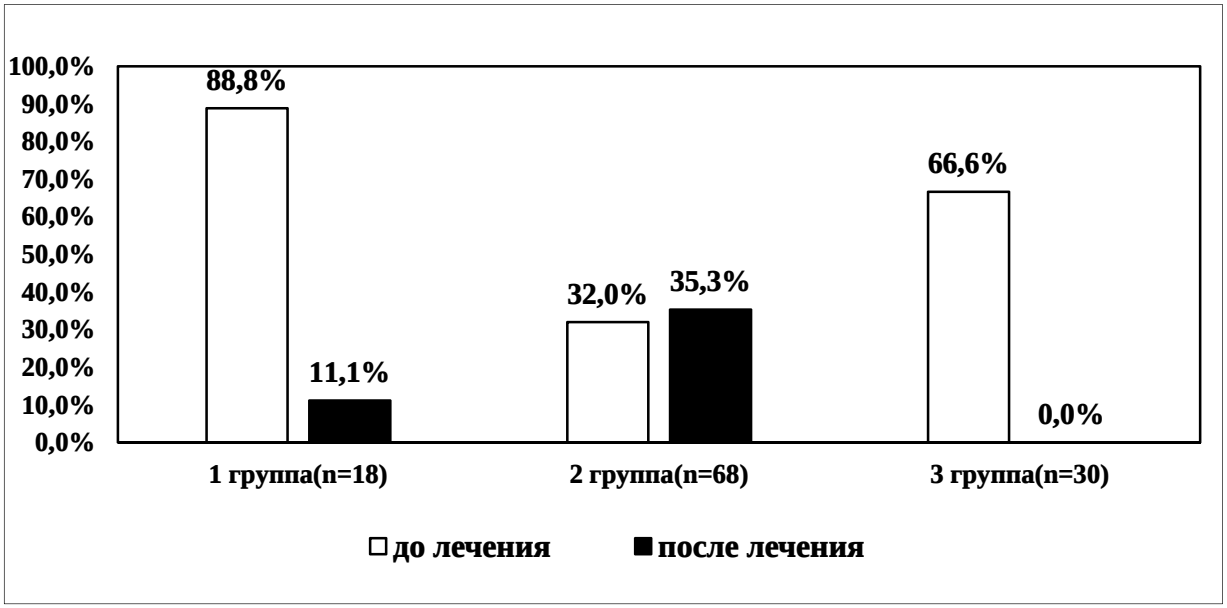

Рисунок 20 – Изменение гипоменореи у пациенток исследуемых групп до и после лечения

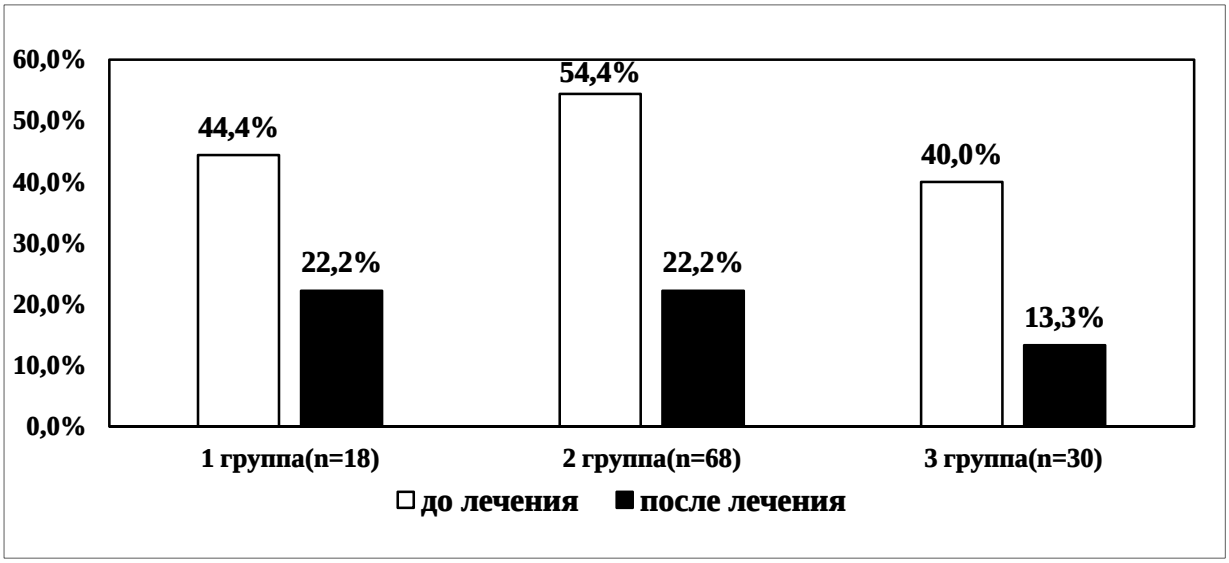

Рисунок 21 – Изменение дисменореи у пациенток исследуемых групп до и после лечения

После применения плазмы, обогащенной тромбоцитами (1-я группа), симптомы гипоменореи присутствовали у 2-х пациенток, дисменореи – у 4-х женщин, что составляет 22,2%. Во второй группе после использования сулодек-

сида симптомы гипоменореи исчезли у 8-и пациенток, дисменореи – более чем у половины. В третьей группе симптомы гипоменореи после лечения полностью отсутствовали, однако дисменорея сохранилась у 13,3% пациенток.

Для оценки влияния сулодексида на объем кровопотери была проведена сравнительная характеристика показателей красной крови до и после лечения. Для объективной оценки на момент проведения исследования были исключены препараты железа, биологически активные добавки у всех пациенток. Также была проведена оценка менструального цикла у пациенток исследуемых групп по шкале Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена (рисунок 22). Клинико-лабораторная характеристика менструального цикла женщин исследуемых групп до и после лечения представлена в таблице 8.

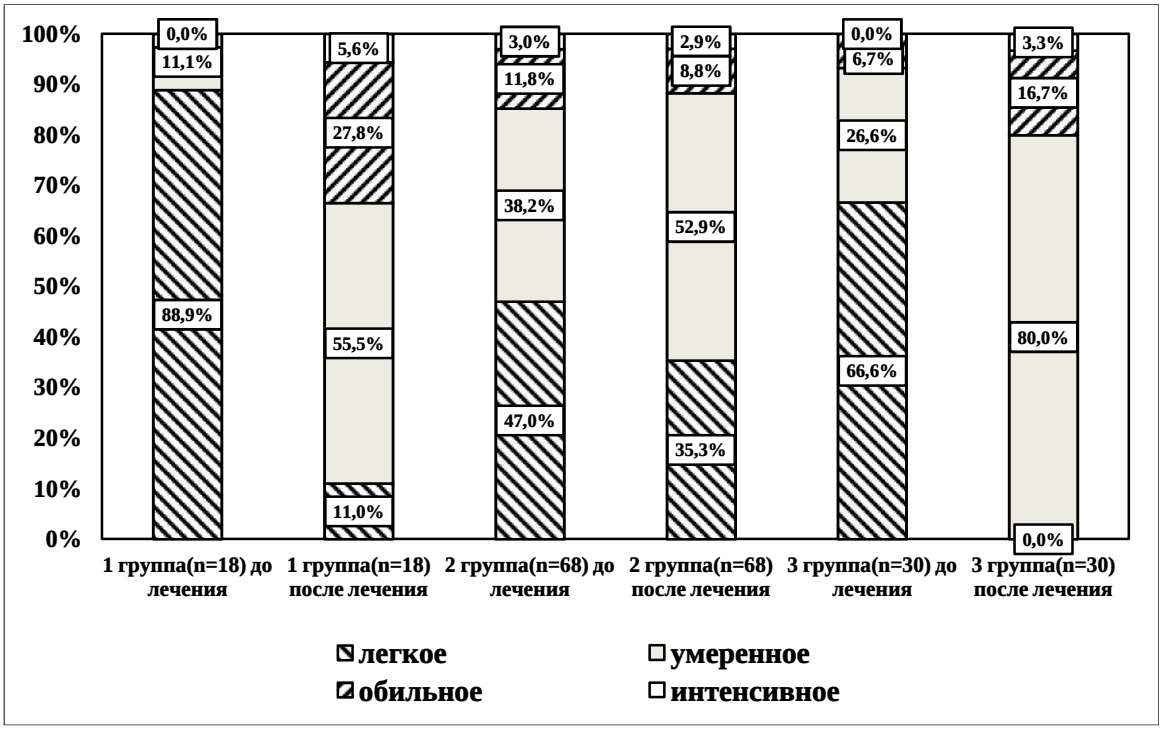

Рисунок 22 – Оценка менструального цикла у пациенток исследуемых групп по шкале Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена

Представленные результаты показывают положительное влияние применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида в отноше-

нии лечения нарушений МЦ. Наиболее выраженное снижение клинической симптоматики выявлено в группе с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами в комбинации с сулодексидом.

Таблица 8 – Клинико-лабораторная характеристика менструального цикла у женщин исследуемых групп до и после лечения

Показатели	Группа					
	1-я		2-я		3-я	
	до	после	до	после	до	после
Общий анализ крови						
Эритроциты, 10^{12}/л	4,76 [4,0; 5,61]	4,92 [4,4; 5,64]	3,82 (2,9; 4,8)	3,82 (3,1; 4,8)	4,52 (3,9; 5,4)	4,47 (4,1; 5,3)
Гемоглобин, г/л	125,28 [109; 149,6]	124,8 [112; 135]	125,9 [111; 148]	126,4 [111; 144]	128,4 [110; 141]	128,9 [114; 139]

Установлено, что препарат сулодексид на кровопотерю во время проведения лечения не влияет, что доказано с помощью шкалы Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена и клинико-лабораторного исследования крови.

5.2 Динамика состояния кровотока в сосудах матки и эндометрия в процессе лечения

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 7-й (+1) день после овуляции совместно с допплерометрической оценкой сосудов матки. У всех пациенток в нашем исследовании были выявлены признаки ХЭ (неоднородность М-эхо, расширение полости матки до 0,3–0,7 мм за счет жидкостного содержимого, гиперэхогенные образования в базальном слое эндометрия, участ-

ки сниженной эхогенности в структуре М-эхо, гипоэхогенный контур полости матки) [123]. Ультразвуковые признаки ХЭ у пациенток исследуемых групп представлены на рисунке 23.

Рисунок 23 – Ультразвуковые признаки ХЭ
у пациенток исследуемых групп

Оценивалась толщина М-эхо для эффективности проведенного лечения. При сравнении групп по толщине М-эхо до проведения терапии все группы пациенток статистически значимых различий не имели ($p>0,05$). Сравнительная характеристика толщины М-эхо у пациенток исследуемых групп до лечения представлена в таблице 9.

На фоне проводимой терапии вне зависимости от выбранной терапии отмечается увеличение толщины М-эхо. Однако в первой группе медиана до лечения соответствовала 3,5 мм, после лечения – 7,1 мм; во второй группе до лечения – 3,4 мм, после лечения – 6,8 мм; в третьей группе – 3,5 мм и после лечения –

7,5 мм. Применение комбинированной терапии плазмы, обогащенной тромбоцитами с сулодексидом, дает наиболее статистически значимые результаты в отношении толщины М-эхо. Динамика толщины М-эха у пациенток исследуемых групп после лечения представлена в таблице 10.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика толщины М-эха у пациенток исследуемых групп до лечения

Показатель	Группа		
	1-я (n=18)	2-я (n=68)	3-я (n=30)
Эндометрий, мм	3,5 [2; 7,8]	3,4 [2; 7]	3,5 [0,9; 6,4]

Таблица 10 – Динамика толщины М-эхо у пациенток исследуемых групп после лечения

Показатель	Группа					
	1-я (n=18)		2-я (n=68)		3-я (n=30)	
	до	после	до	после	до	после
Эндометрий, мм	3,5 [2; 7,8]	7,1 [3,1; 9,1]	3,4 [2; 7]	6,8 [3,7; 7,0]	3,5 [0,9; 6,4]	7,5 [4,5; 8,0]

До начала исследования все пациентки имели нарушения кровотока в спиральных артериях. Индекс резистентности был равен нулю. Для изучения кровотока на всех уровнях «сосудистого дерева» матки была проведена оценка индекса резистентности. Сравнительная ультразвуковая допплерометрия сосудов матки у пациенток исследуемых групп с оценкой индекса резистентности до и после лечения представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная ультразвуковая допплерометрия сосудов матки у пациенток исследуемых групп оценкой индекса резистентности до и после лечения

Исследуемые сосуды матки (артерии)	Группа					
	1-я (n=18)		2-я (n=68)		3-я (n=30)	
	IR до	IR после	IR до	IR после	IR до	IR после
Правая маточная	0,83 [0,74; 0,96]	0,79 [0,73; 0,87]	0,86 [0,76;0,98]	0,82 [0,75;0,90]	0,80 [0,65; 0,87]	0,78 [0,75; 0,87]
Левая маточная	0,80 [0,68; 0,90)	0,74 [0,61; 0,84]	0,80 [0,70;0,91]	0,80 [0,69;0,89]	0,80 [0,74; 0,89]	0,78 [0,65; 0,82]
Аркуантные	0,68 [0,54; 0,79]	0,64 [0,50; 0,72]	0,70 [0,60;0,80]	0, 68 [0,60;0,78]	0,68 [0,56; 0,8]	0,71 [0,45; 0,80]
Радиальные	0,69 [0,55; 0,95]	0,60 [0,45; 0,69]	0,65 [0,53;0,76]	0,60 [0,58;0,72]	0,65 [0,56; 0,78]	0,60 [0,54; 0,68]
Базальные	0,00 [0; 0,78]	0,51 [0,43; 0,62]	0,5 [0;0,67]	0,47 [0,30;0,59]	0,52 [0; 0,74]	0,45 [0,30; 0,56]
Спиральные	0 [0; 0]	0,5 [0,39; 0,58]	0 [0;0]	0,45 [0,35;0,53]	0 [0; 0]	0,42 [0,38; 0,45]

По данным допплерометрии отмечено повышенное сопротивление в маточных, радиальных артериях до лечения. После проведенной терапии во всех группах отмечается улучшение кровотока в эндометрии, статистических различий в группах не было ($p>0,05$).

В дальнейшем для изучения патогенетической обоснованности проведенного лечения был проведен третий этап исследования с гистологической и иммуногистохимической оценкой состояния эндометрия.

5.3 Морфофункциональное состояние эндометрия при применении плазмы, обогащенной тромбоцитами

Морфологическая оценка эндометрия была проведена в пролиферативную фазу МЦ на 7–8-й день цикла. По результатам гистологического исследования все группы сопоставимы по морфологическим характеристикам. Диагноз ХЭ был выставлен на основании выявления в биоптатах воспалительных инфильтратов, фиброза стромы, склероза сосудов матки и наличия плазматических клеток в эндометрии. При наличии 3–4-х признаков диагноз считался верифицированным. Сравнительная морфологическая характеристика эндометрия у пациенток исследуемых групп до лечения продемонстрирована на рисунке 24. Фиброз стромы и склероз сосудов матки был выявлен у большей части пациенток, что свидетельствует о давности и выраженности ХЭ.

После проведенной терапии при гистологическом исследовании в морфологической картине эндометрия были выявлены существенные изменения, представленные на рисунке 25. Оценивалась толщина М-эхо для эффективности проведенного лечения. При сравнении групп по толщине М-эхо до проведения терапии все группы пациенток статистически значимых различий не имели ($p>0,05$). Сравнительная характеристика толщины М-эхо у пациенток исследуемых групп до лечения представлена в таблице 8.

На фоне проводимой терапии вне зависимости от выбранной терапии отмечается увеличение толщины М-эхо. Однако в первой группе медиана до лечения соответствовала 3,5 мм, после лечения – 7,1 мм; во второй группе до лечения – 3,4 мм, после лечения – 6,8 мм; в третьей группе – 3,5 мм и после лечения – 7,5 мм. Применение комбинированной терапии плазмы, обогащенной тромбоцитами с сулодексидом, дает наиболее статистически значимые результаты в отношении толщины М-эхо. Динамика толщины М-эха у пациенток исследуемых групп после лечения представлена в таблице 10.

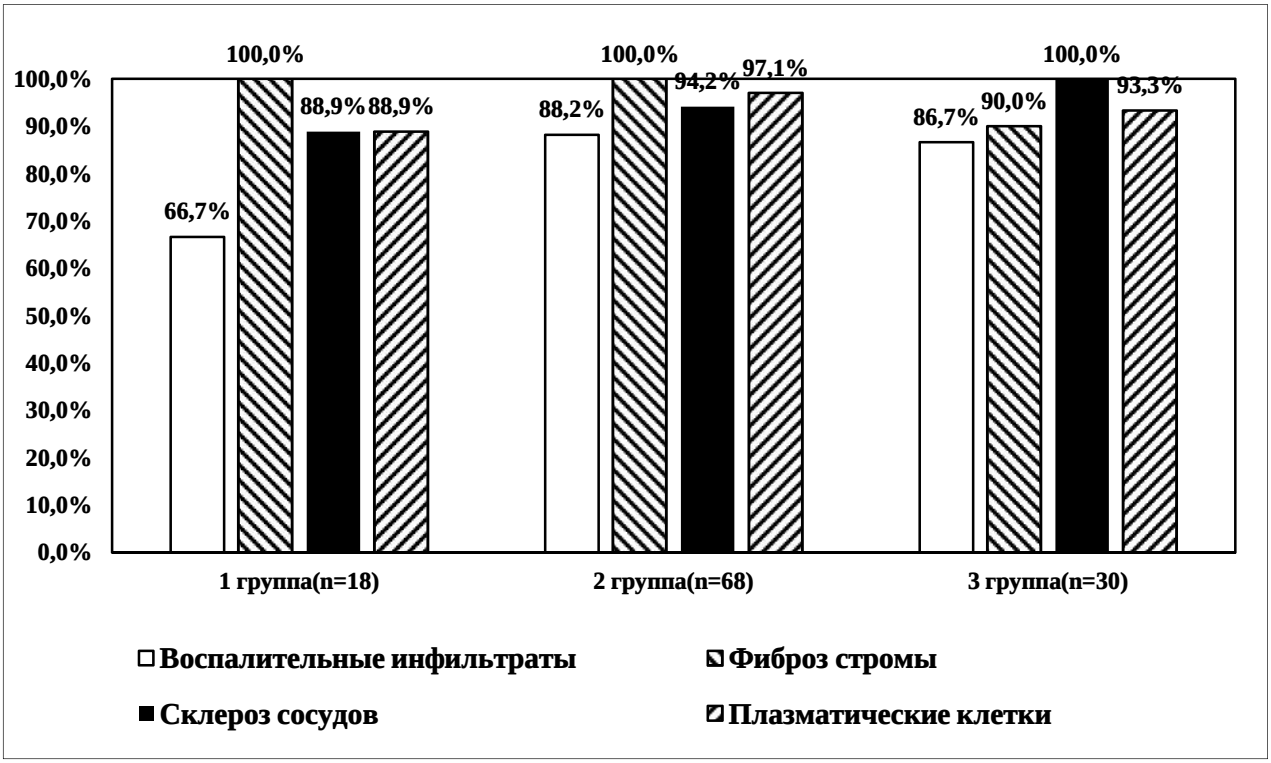

Рисунок 24 – Сравнительная морфологическая характеристика состояния эндометрия у пациенток исследуемых групп до лечения

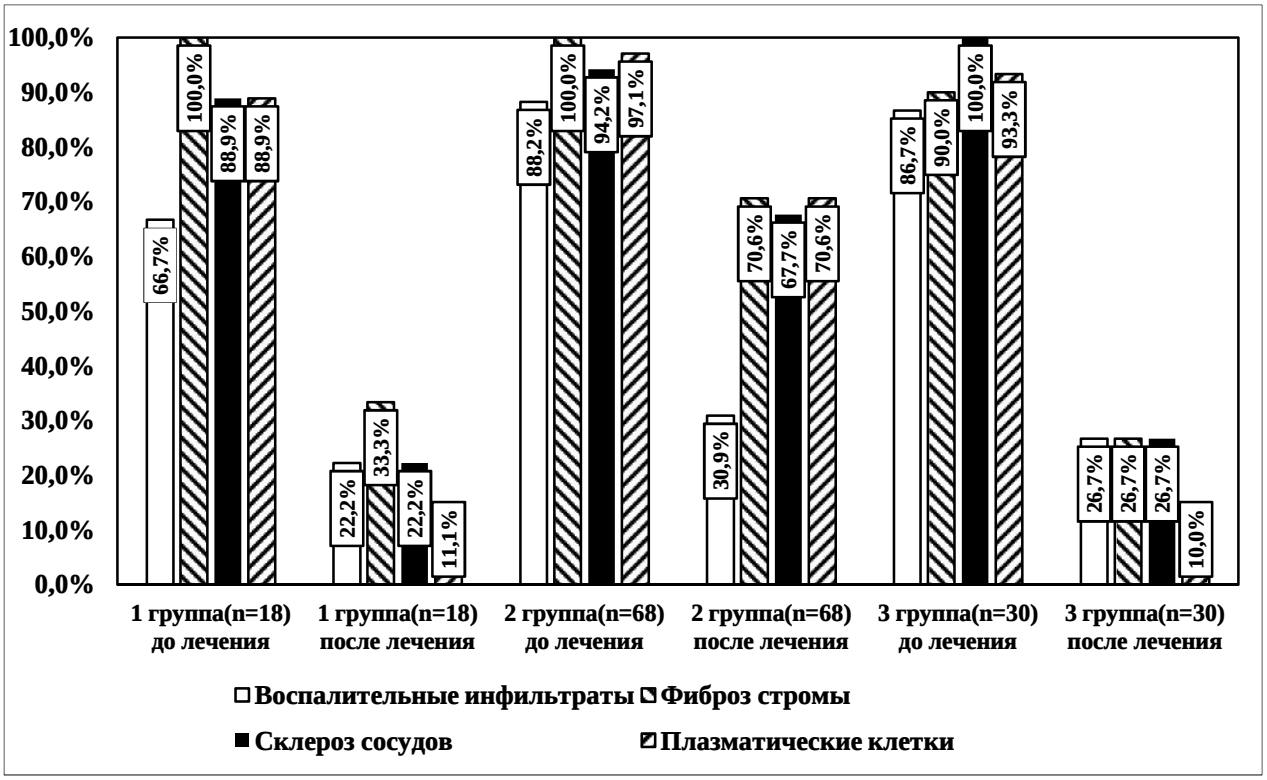

Рисунок 25 – Изменение морфологической картины эндометрия у пациенток исследуемых групп после проведенного лечения

Отмечается уменьшение признаков ХЭ. В 1-й группе после лечения воспалительные инфильтраты сохранились у 4-х пациенток (22,2%), фиброз стромы – у 6 женщин (33,3%), склероз сосудов матки – у 4 (22,2%), плазматические клетки остались лишь у 2 (11,1%) пациенток. Во второй группе после применения гепариноида воспалительные инфильтраты остались у 21 (30,9%) пациентки, фиброзирование стромы осталось у 48 (70,5%) пациенток, склероз сосудов у – 46 (67,4%) женщин, плазматические клетки выявлены у 48 (70,5%) женщин. В третьей группе воспалительные инфильтраты, фиброз стромы и склероз стромы сохранились у 8 пациенток (26,6%), плазматические клетки остались у 3-х женщин (10%) (рисунок 26).

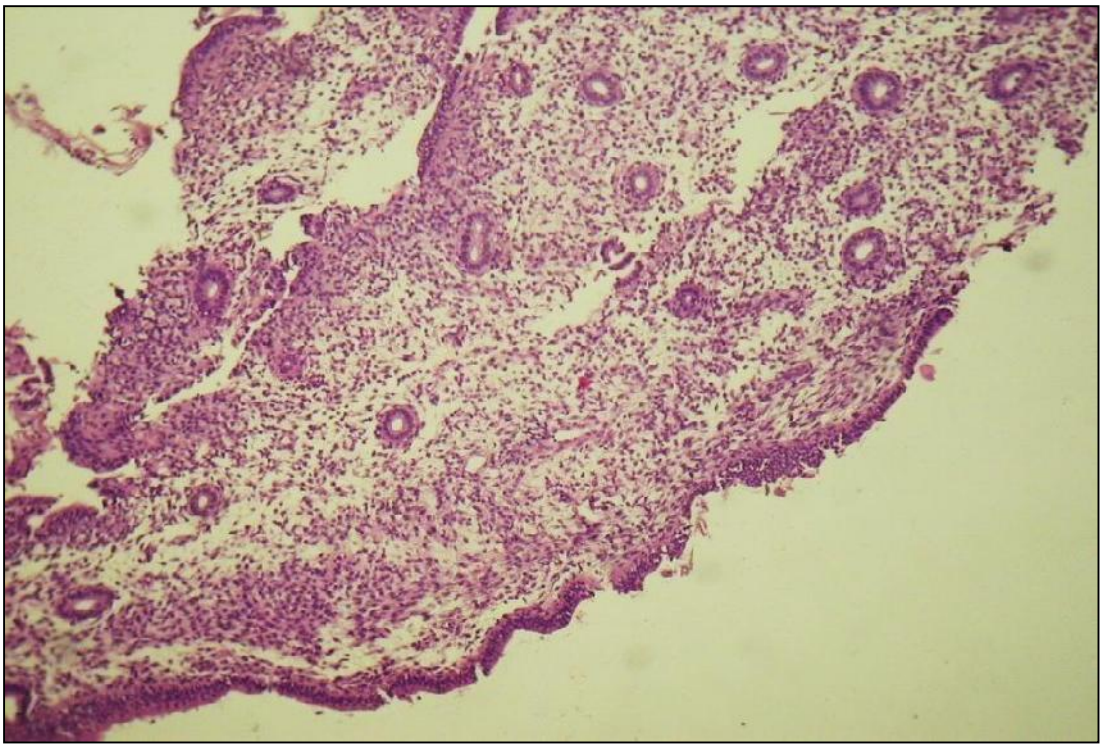

Рисунок 26 – Морфологическая картина эндометрия
у пациенток третьей группы после лечения

Малочисленные участки разрастания соединительной ткани. Сосуды с суженным просветом за счет гиперплазии гладкомышечных клеток. Уменьшение клеточного инфильтрата, отсутствуют нейтрофильные гранулоциты и плазмоци-

ты, лимфоидный инфильтрат, умеренный без формирования фолликулов. Железы тубулярного вида с вариабельной пролиферацией клеток железистого эпителия. Окраска: гематоксилин и эозин; увеличение ×100.

Подробно описана морфологическая картина после проведенного лечения. Эндометрий был представлен только базальным слоем слизистой оболочки матки, тогда как функциональный слой только начал формироваться. Слизистая оболочка матки полностью покрыта однослойным призматическим эпителием. Дистальные отделы маточных желез полностью обеспечены эпителиальным слоем слизистой оболочки матки. Однако количество формирующихся маточных желез еще мало, и они располагаются редко (рисунок 27, 28).

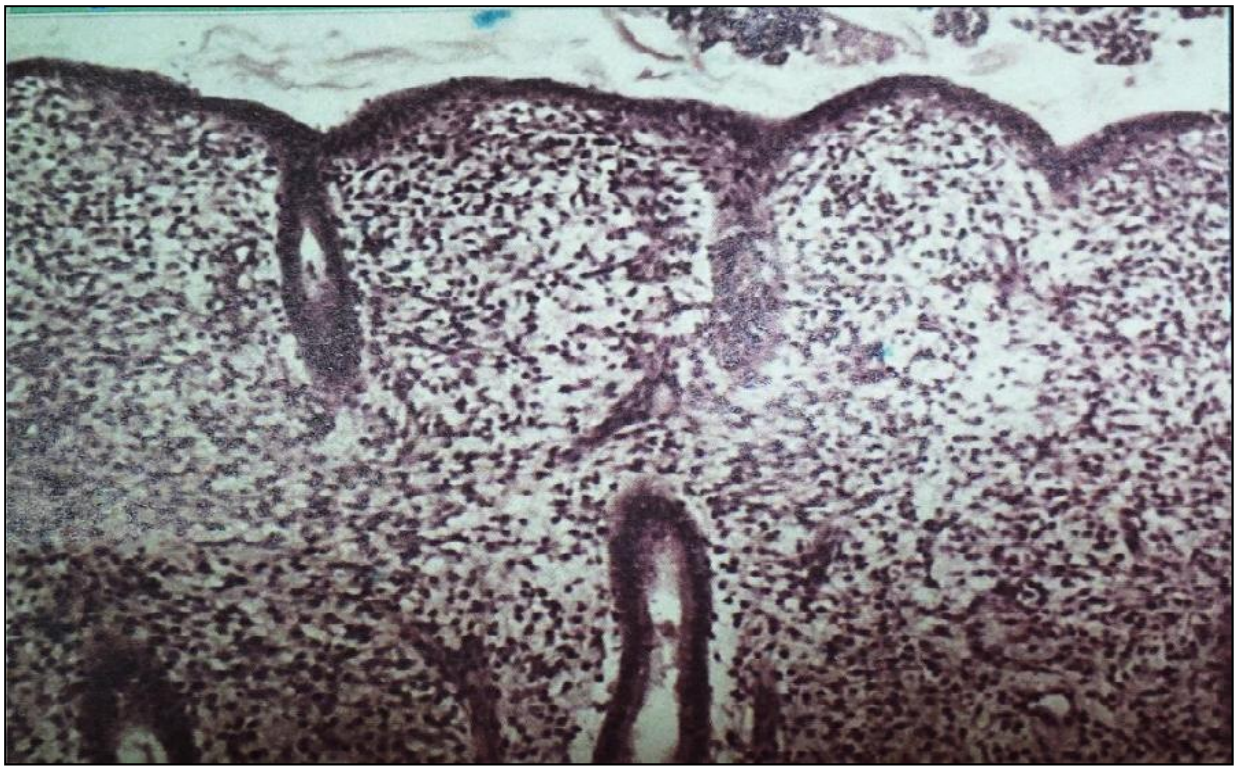

Рисунок 27 – Слизистая оболочка матки после лечения:
однослойный призматический эпителий, маточные железы, строма.
Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

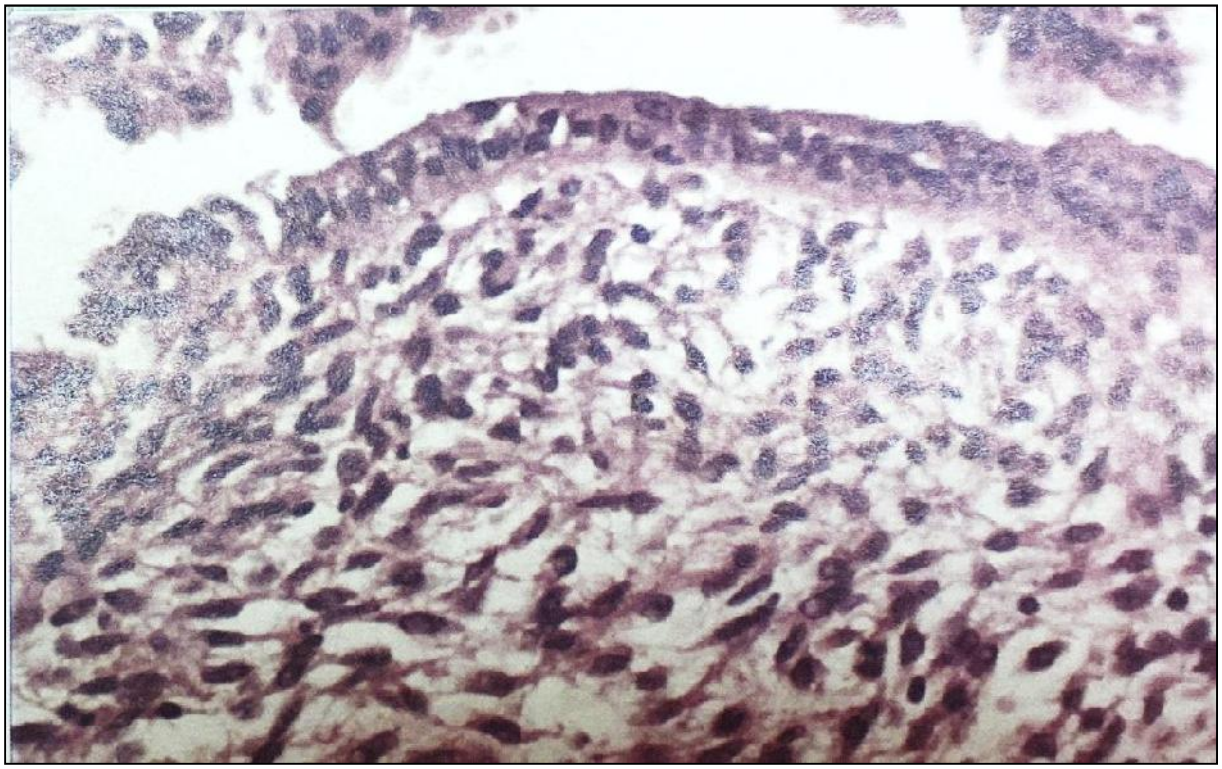

Рисунок 28 – Слизистая оболочка матки после лечения:
однослойный низкопризматический эпителий, фибробластические клетки стромы. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Тем не менее, пролиферация регенерирующего эпителия маточных желез идет ускоренными темпами, однако они все еще остаются узкими, прямолинейными и без секреторной активности, несомненно, рост эндометрия стимулируется эстрогенами половых желез. В просвете полости матки встречаются остатки разрушенного функционального слоя слизистой оболочки матки. Собственная пластинка слизистой оболочки матки состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержит фибробластные клетки (рисунок 29, 30).

Клетки имеют отростчатую форму, они с четкой границей, отростки фибробластических клеток контактируют между собой, и создается впечатление сетевидной конструкции.

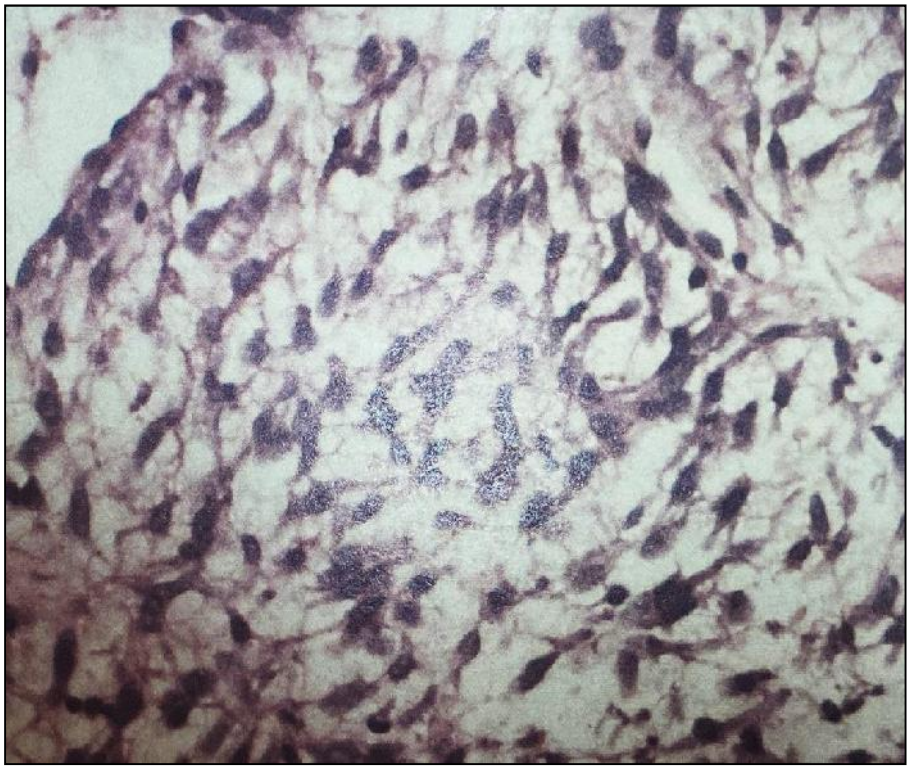

Рисунок 29 – Рыхлая волокнистая соединительная ткань, ткань слизистой оболочки матки после лечения. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Ядро крупное, светлое, цитоплазма базофильная, указывающая на высокофункциональную активность фибробластических клеток. Довольно часто можно определить митоз клеток. Среди фибробластических клеток встречаются одиночно расположенные лимфоциты и макрофаги. Среди клеточных элементов слизистой оболочки определяются единичные тонкие коллагеновые волокна, идущие в различных направлениях. Собственную пластинку слизистой оболочки матки (строму) пронизывают кровеносные капилляры, выстланные эндотелиальными клетками, маточные железы, расположенные в собственном слое слизистой оболочки, прямолинейны, узкие трубочки, образованные однослойным кубическим эпителием, не проявляющие функциональную активность, так как в просвете маточных желез не содержится секреторных гранул (рисунок 31, 32).

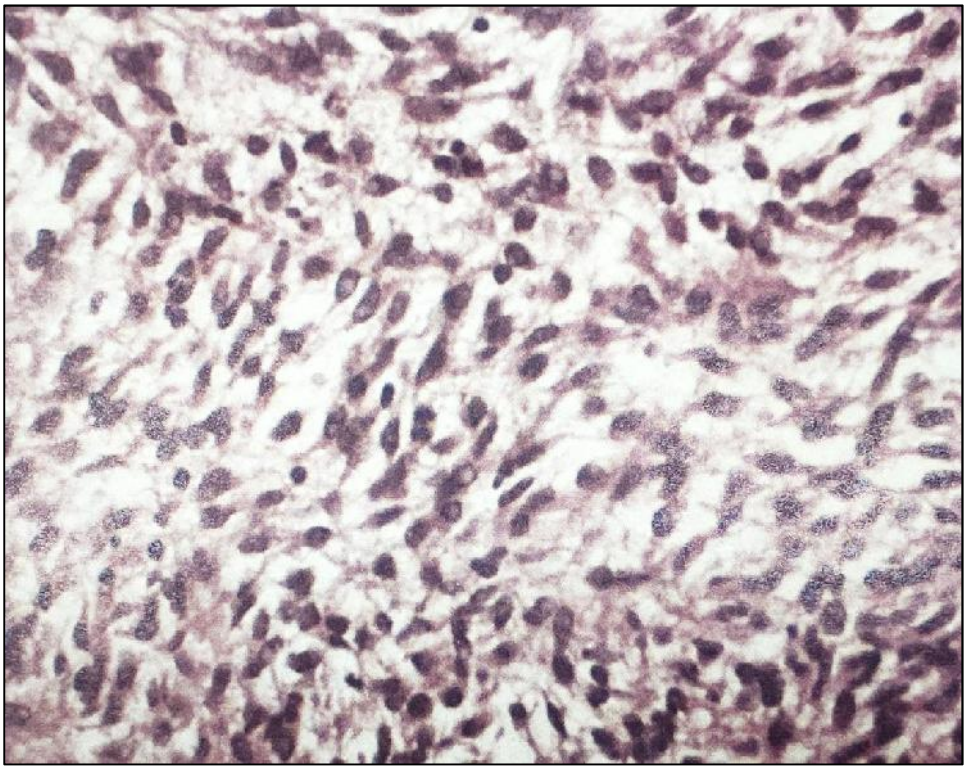

Рисунок 30 – Собственная пластинка слизистой оболочки матки после лечения. Среди фибробластов встречаются одиночные лимфоидные клетки. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Однако встречаются маточные железы, покрытые однослойным призматическим эпителием с признаками секреторной активности. При этом клетки не только становятся призматическими, но и начинают накапливать секреторные гранулы различного калибра, собирающиеся в апикальной половине эпителиальных клеток.

У некоторых пациенток в более поздние сроки взятия материала в постменструальном периоде определяется значительная морфологическая перестройка покровного эпителия, маточных желез, собственной пластинки и микроциркуляторного русла.

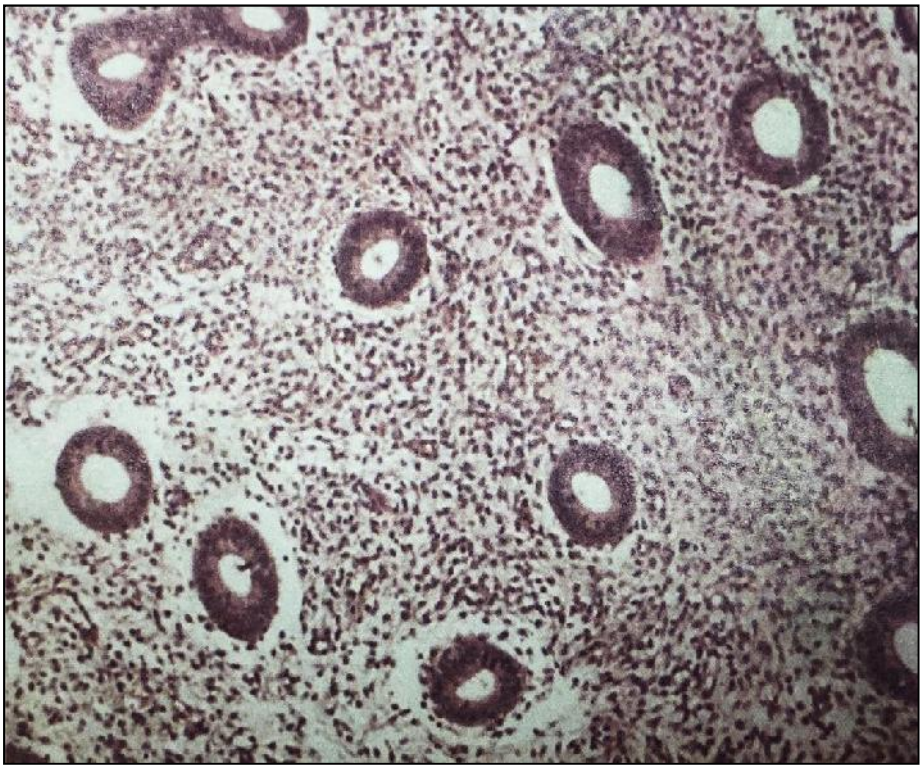

Рисунок 31 – Маточные железы, расположенные в собственной пластинке слизистой оболочке матки. Микрофотография.
Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

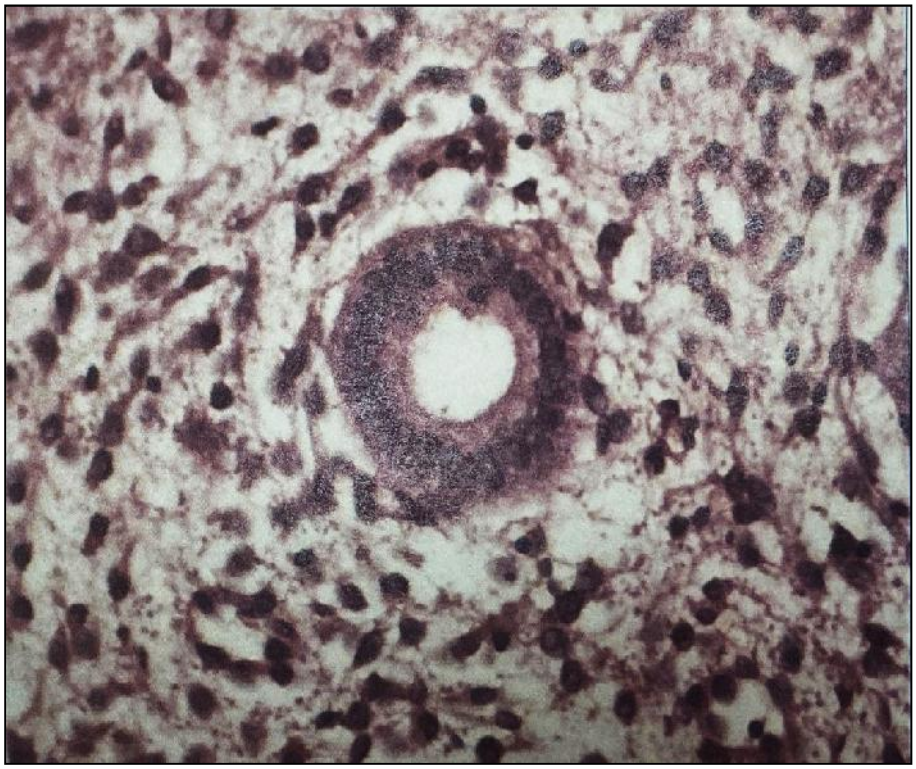

Рисунок 32 – Тот же препарат (снимок) при большом увеличении микроскопа. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Прежде всего, слизистая оболочка матки начинает утолщаться, однослойный кубический или низкопризматический эпителий начинает накапливать секреторные гранулы, они появляются в базальной половине клеток, ниже ядра, далее они перемещаются в апикальную половину клетки, и клетки приобретают призматическую форму. Такого характера изменения конфигурации происходят неравномерно и не одновременно, то есть можно было заменить сочетание низкоплазматических и призматических эпителиальных клеток слизистой оболочки матки или большим или меньшим количеством секреторных гранул эпителиоцитов. Особенно у таких пациенток после лечения отмечается утолщение слизистой оболочки матки, увеличение количества маточных желез (рисунок 33, 34).

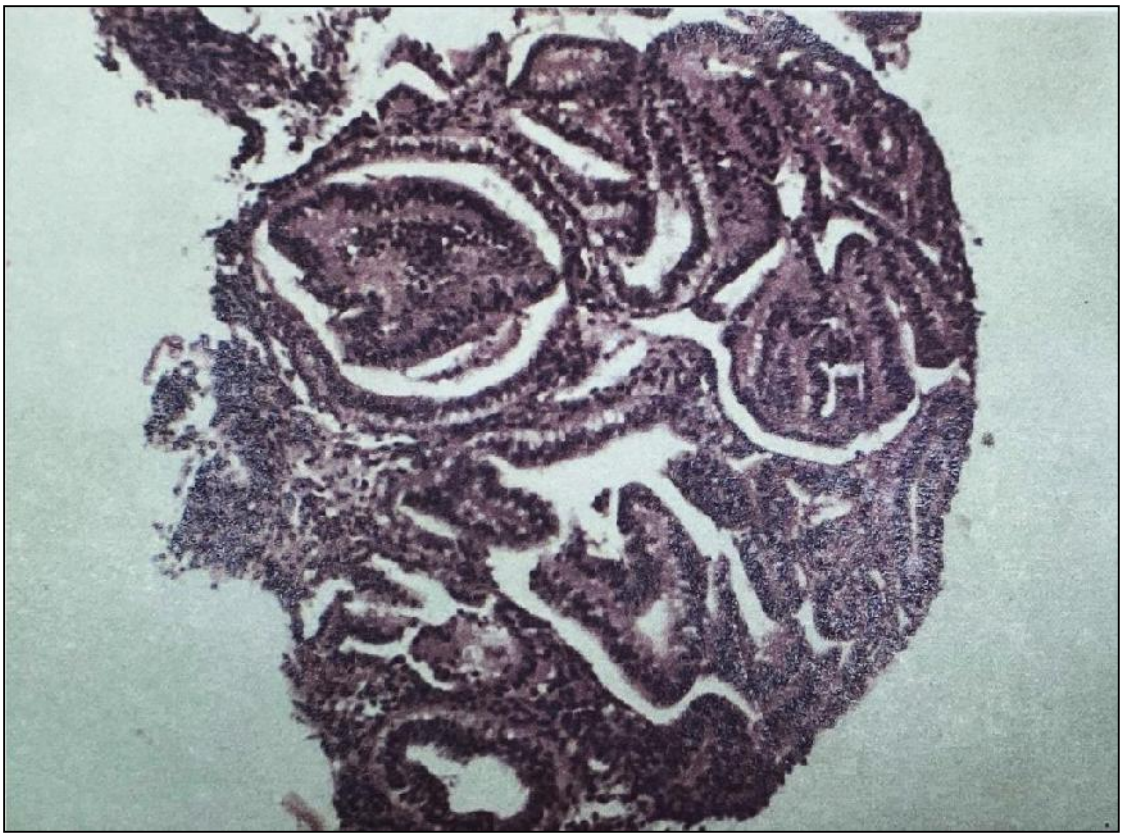

Рисунок 33 – Слизистая оболочка матки после лечения.
Начало предменструального периода. Микрофотография.
Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

Следовательно, определяется начало фазы секреции. При этом маточные железы становятся извилистыми, начинают формироваться боковые складки. Эпителиальные клетки маточных желез также становятся призматическими и заполняются секреторными гранулами, накапливающимися в апикальной половине клеток. Извитой ход маточных желез возрастает, т. е. идет активация функциональной деятельности маточных желез. В просвете желез накапливаются секреторные гранулы в небольшом количестве. Многие железы и их участки эпителия матки и маточных желез все еще остаются низкопризматической формы. Прямые узкие маточные железы местами приобретают извитой ход, продолжает увеличиваться количество секреторных гранул, просвет желез расширяется, в слизистой оболочке матки увеличивается количество клеточных элементов за счет митоза особенно активных фибробластов и плазмоцитов, которые в дальнейшем становятся крупными и базофильными.

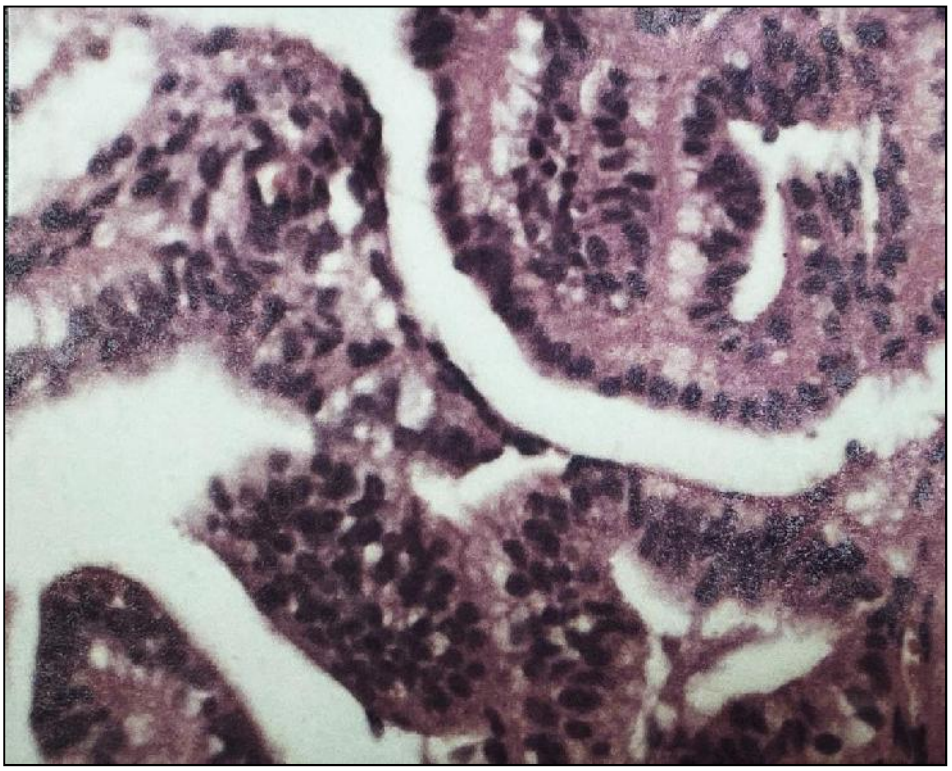

Рисунок 34 – Тот же препарат при большом увеличении микроскопа. Начало функциональной активности эндометрия. Микрофотография. Окраска гематоксилин эозин, увеличение ×40

В целом соединительнотканная основа слизистой оболочки матки все больше пронизывается кровеносными капиллярами, они начинают приобретать извилистый ход. У данной группы пациенток после перфузии полости матки плазмой, обогащенной тромбоцитами, не удалось определить характерных признаков взаимодействия различных клеток рыхлой соединительной ткани и иммунокомпетентных клеток при защитно-приспособительных реакциях на местный воспалительный процесс слизистой оболочки матки. В результате устранения инфекционного процесса отмечается развитие и рост кровеносных капилляров из прямых кровеносных сосудов слизистой оболочки матки, т. е. разрастается ангиогенез.

Таким образом, комплексное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, совместно с гепариноидом уменьшает выраженность воспалительного процесса в слизистой оболочке матки и является эффективным в морфофункциональном восстановлении эндометрия и может быть рекомендовано к применению в клинической практике.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия

Иммуногистохическое определение уровня CD 138 проводилось с целью точной верификации ХЭ. В первой группе у 16-и пациенток выявлено 1-2 CD138 плазматических клетки в поле зрения, у 2-х пациенток не было выявлено CD138 плазматических клеток, во второй группе единичные CD138 плазматические клетки были выявлены у 67-и пациенток, в третьей группе у всех пациенток были выявлены 1–2 CD138 плазматических клетки в поле зрения (рисунок 35). Наличие лишь единичных плазматических клеток в поле зрения говорит о легком проявлении ХЭ. У пациенток без выявления плазматических клеток при ИГХ исследовании диагноз ХЭ считается идентифицированным в связи с выраженным фиброзом стромы, склероза сосудов по гистологическому исследованию. После проведенной процедуры орошения полости матки плазмой, обогащенной тромбоцитами, у двух пациенток первой группы CD138 плазматические клетки оста-

лись в единичном количестве; во второй группе после лечения с применением сулодексида CD138 плазматические клетки выявлены у 48 женщин в единичном количестве в поле зрения; в третьей группе при контроле CD138 плазматических клеток выявлено не было (рисунок 36).

Для оценки неоангиогенеза в пролиферативную фазу МЦ определяли VEGF до и после лечения по системе Hscore (таблица 12). По данным ИГХ исследования, у пациенток первой группы экспрессия VEGF в эпителии составила 145 (100; 195), в строме – 130 (100; 205); во второй группе в эпителиальном компоненте – 145 (95; 200), в строме – 125 (90; 170); в третьей группе в эпителии составила 150 (100; 210), в строме – 130 (70; 200), что говорит о скудном сосудообразовании и возможном нарушении ангиогенеза (рисунок 37). Статистически значимых различий при изучении экспрессии TGF-β до лечения выявлено не было (рисунок 38).

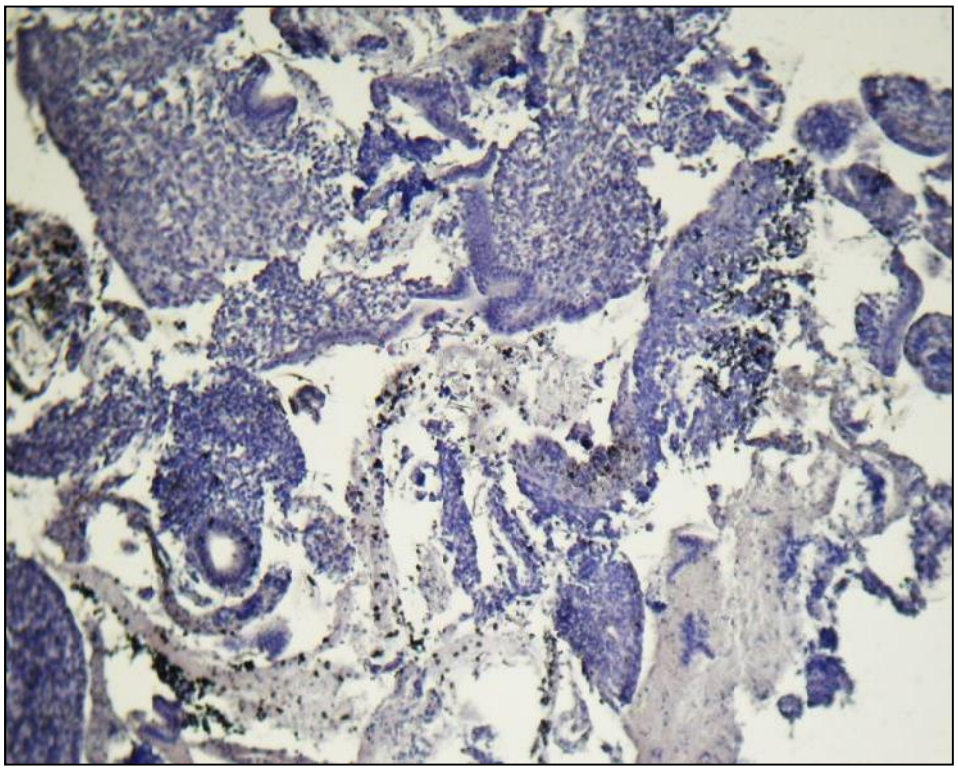

Рисунок 35 – Экспрессия маркера CD138 плазматические клетки до лечения. Определяются единичные скопления плазматических клеток. Микрофотография. Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

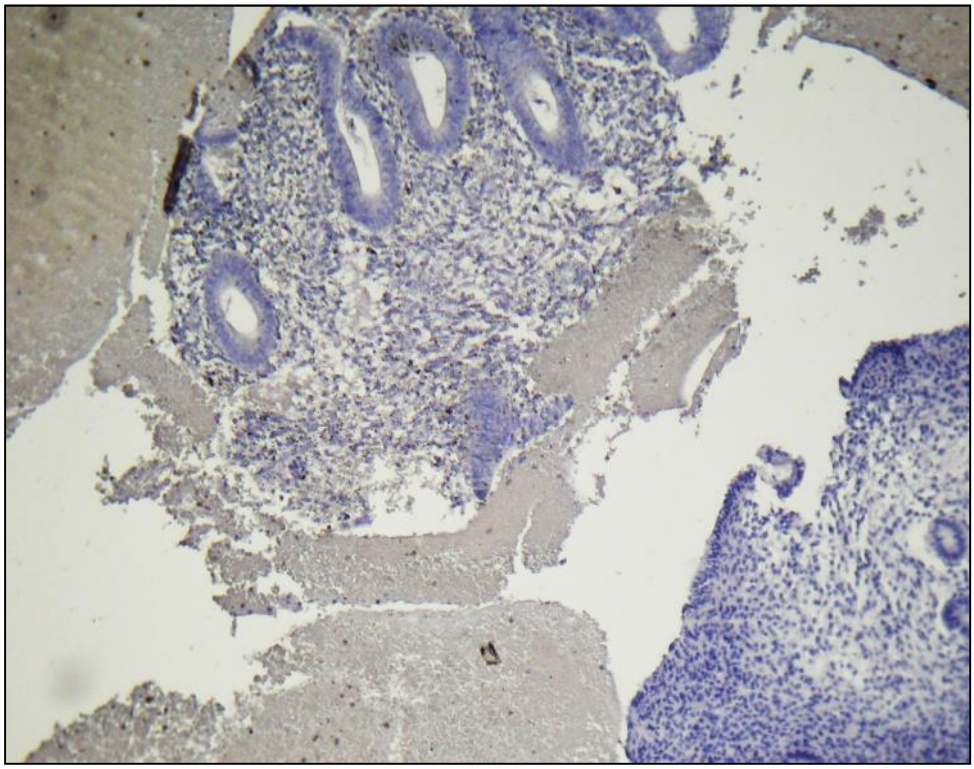

Рисунок 36 – Экспрессия маркера CD138 плазматические клетки после лечения. Отмечается уменьшение количества плазматических клеток. Микрофотография. Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

Таблица 12 – Экспрессия маркеров VEGF, TGF-β при иммуногистохимическом исследовании у пациенток трех групп до лечения

Маркер	Группа					
	1-я (n=18)		2-я (n=68)		3-я (n=30)	
	эпит.	строма	эпит.	строма	эпит.	строма
VEGF	145 (100;195)	130 (100;205)	145 (95;200)	125 (90;170)	150 (100;210)	130 (70;200)
TGF-β	130 (100;170)	135 (95;180)	130 (100;170)	130 (100;180)	125 (95;180)	130 (100;170)

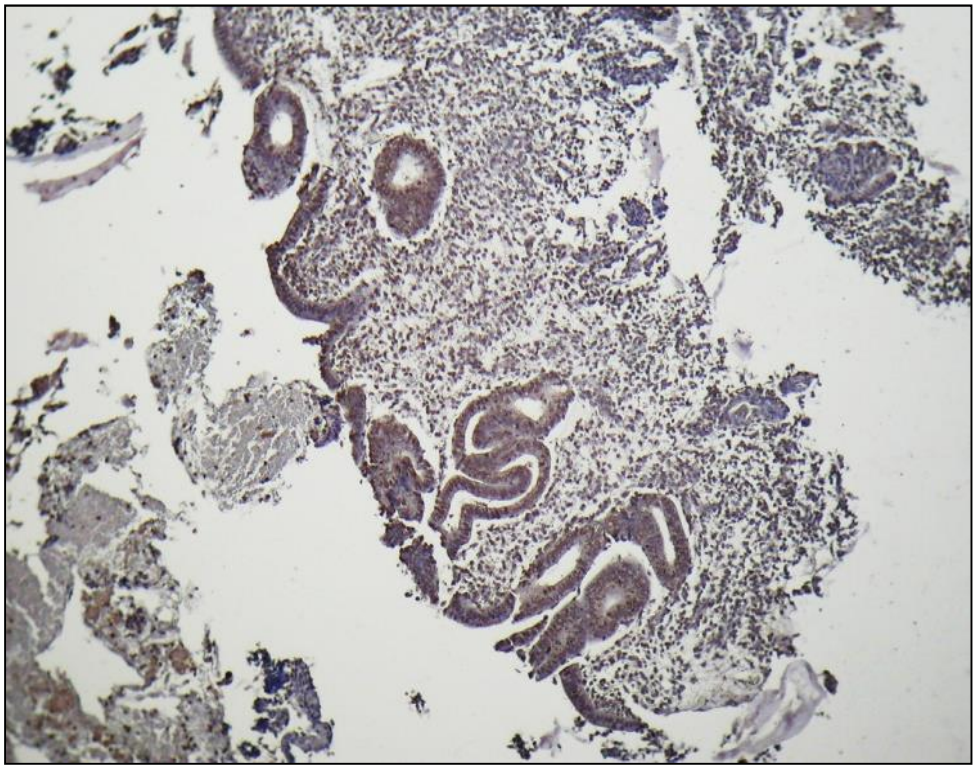

Рисунок 37 – Экспрессия маркера VEGF до лечения. Микрофотография. Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

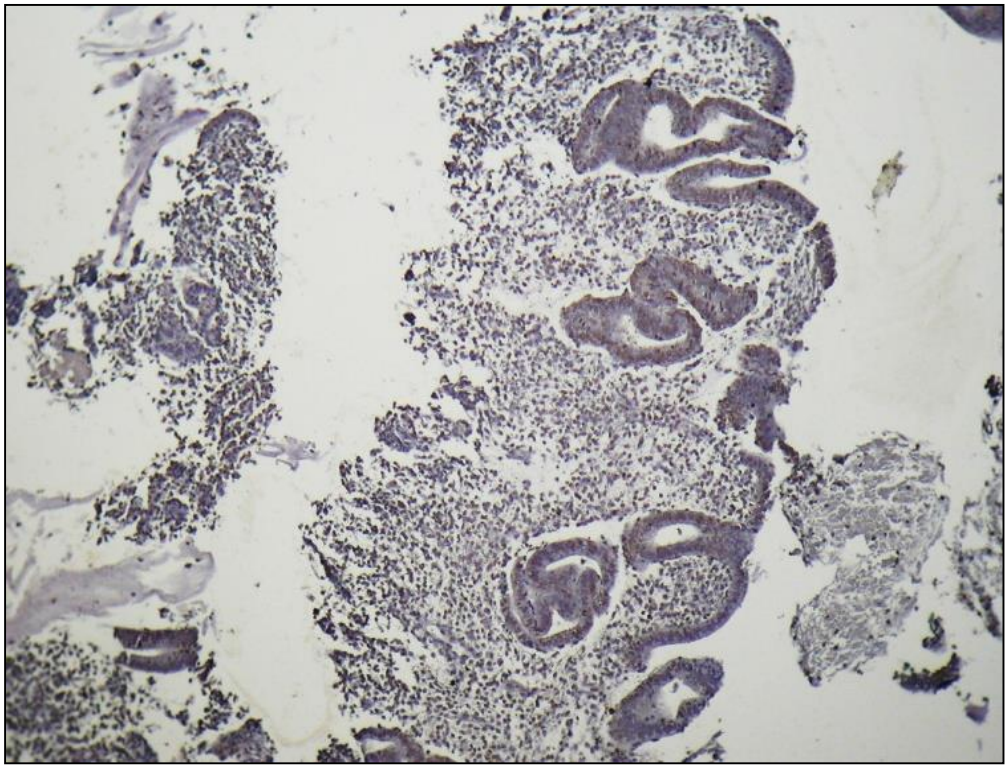

Рисунок 38 – Экспрессия маркера TGF-β до лечения. Микрофотография. Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

После проведенной терапии отмечаются изменения в экспрессии изучаемых маркеров. При сравнении экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста наилучшие результаты выявлены в третьей группе при комплексном применении плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида: в эпителиальном компоненте 220 (180; 240), в строме 20 (170; 240) (рисунок 39).

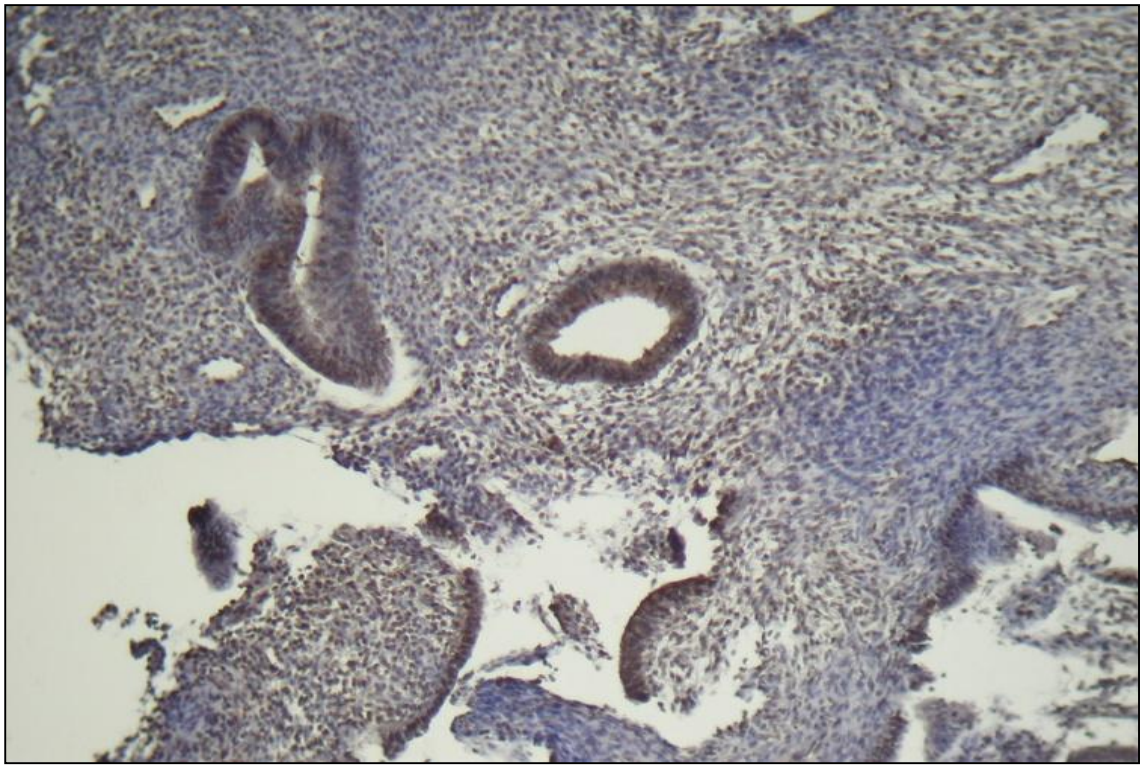

Рисунок 39 – Экспрессия маркера VEGF после лечения. Увеличение экспрессии маркера ангиогенеза. Микрофотография. Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

Далее, улучшения ангиогенеза выявлены в первой группе, где медиана составляет 190 (180; 200), в строме – 180 (170; 210). Во второй группе медиана экспрессии VEGF в эпителии составила 180 (170; 200), в строме – 185 (170; 210), что говорит о положительном влиянии сулодексида на микроциркуляцию в эндометрии. При оценке маркера фиброза статистически значимых различий после лечения во второй группе не выявлено. Однако применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, положительно влияет на дефиброзирование эндометрия. В пер-

вой группе отмечается уменьшение экспрессии TGF-β со 130 (100; 170) до 120 (70; 150) в эпителиальном компоненте, в строме отмечается выраженное снижение экспрессии: до лечения – 135 (95; 180), а после лечения – 100 (75; 130). В третьей группе также отмечается уменьшение экспрессии TGF-β, особенно в эпителиальном компоненте, медиана составила 110 (65; 145) (рисунок 40). Результаты экспрессии маркеров VEGF, TGF-β при иммуногистохимическом исследовании после лечения продемонстрированы на рисунке 41, 42.

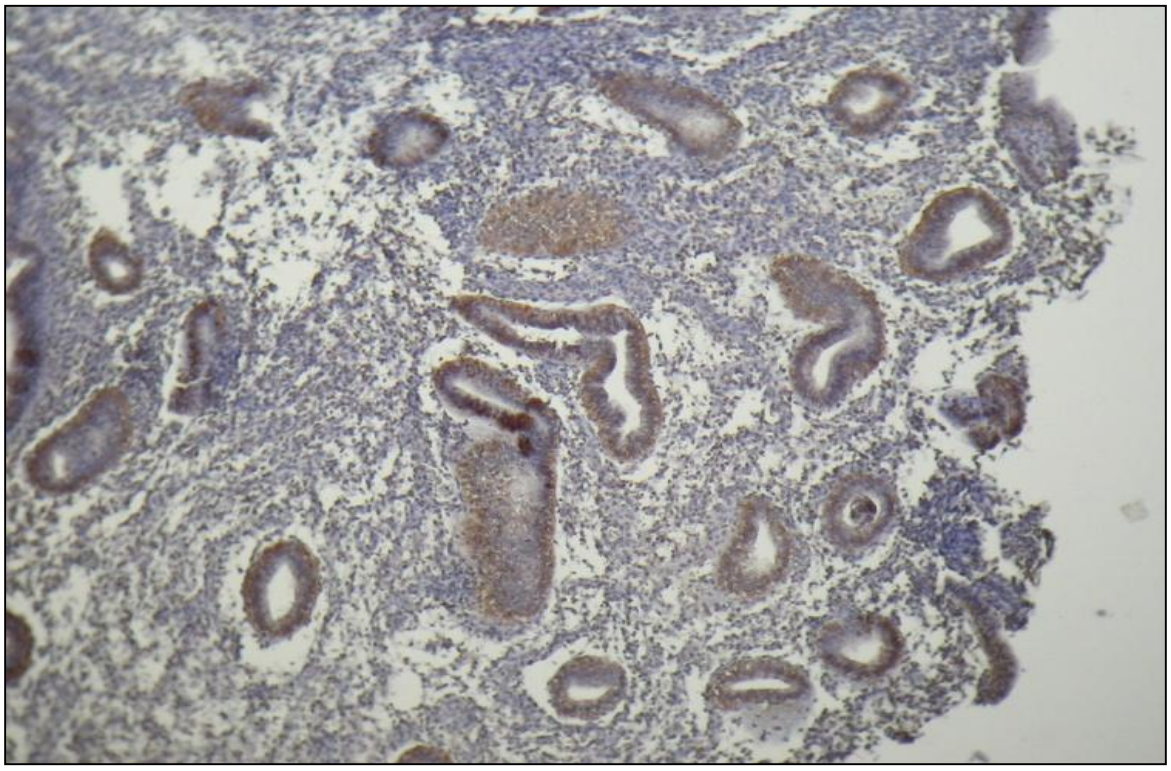

Рисунок 40 – Экспрессия маркера TGF-β после лечения. Отмечается уменьшение экспрессии маркера фиброза. Микрофотография.
Иммуногистохимическая окраска. Объектив 10×. Окуляр 10×

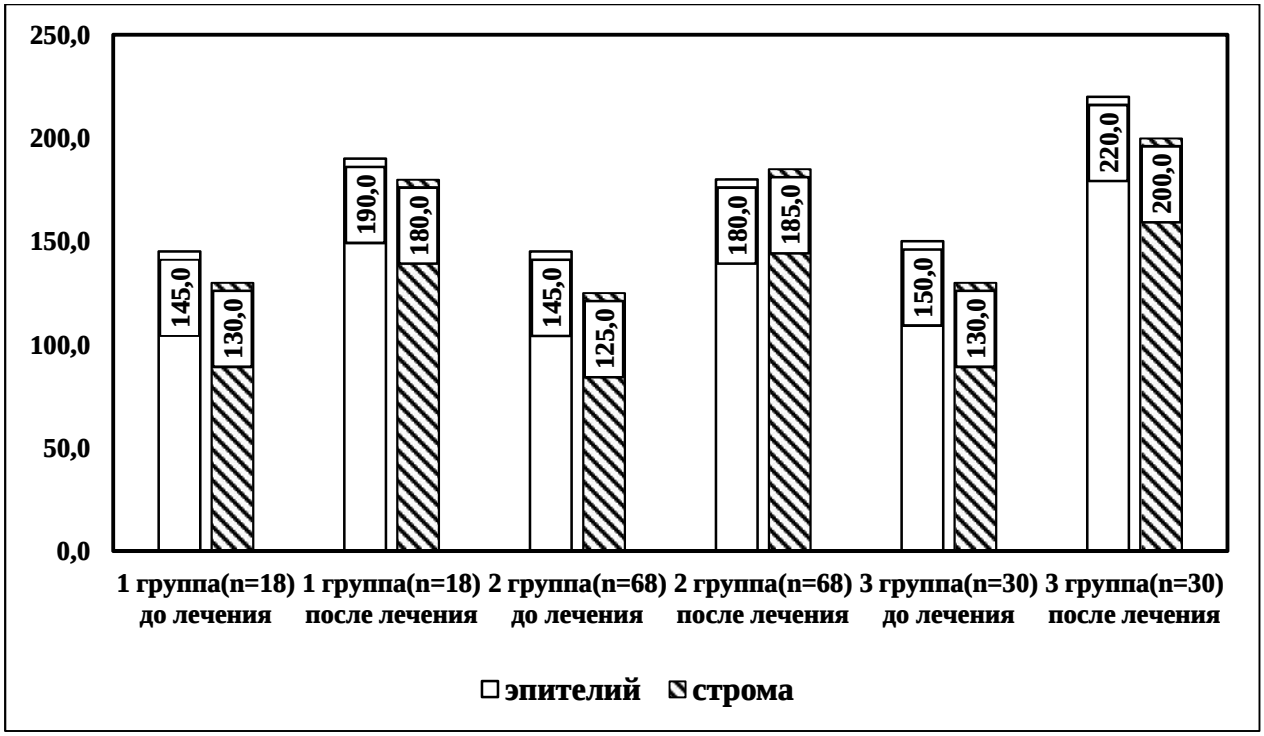

Рисунок 41 – Динамика изменения экспрессии медианы VEGF в эндометрии у пациенток исследуемых групп до и после лечения (по шкале Hscore)

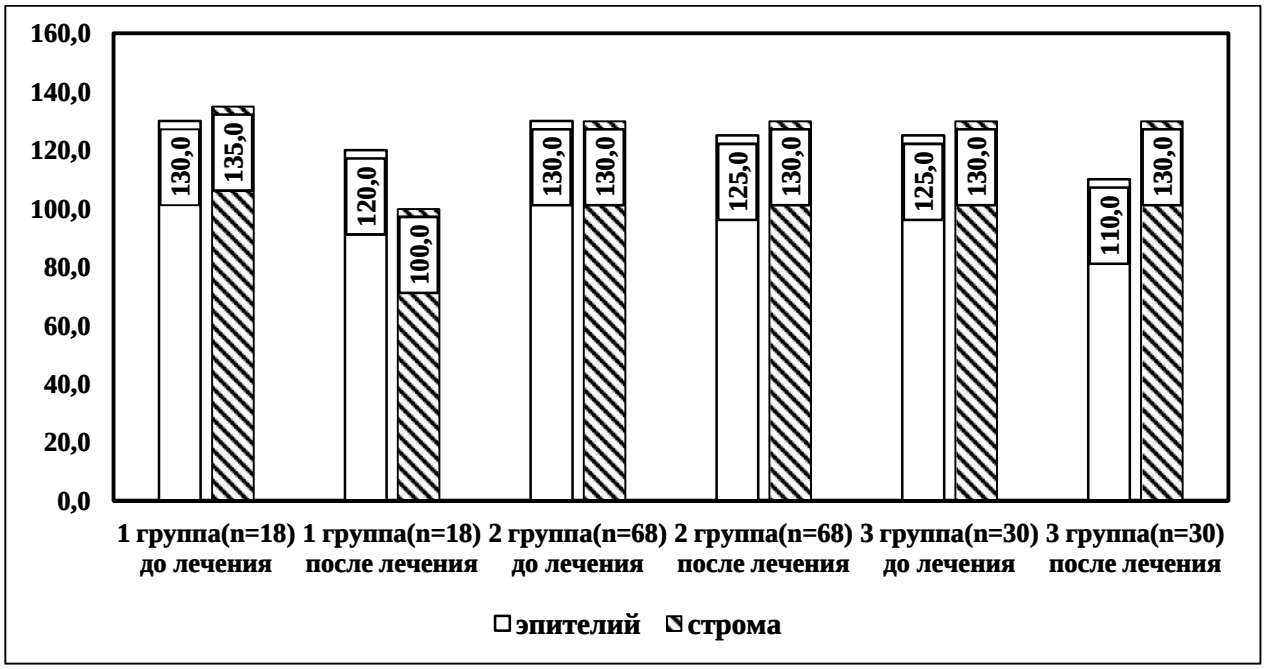

Рисунок 42 – Динамика изменения экспрессии медианы TGF-β в эндометрии у пациенток исследуемых групп до и после лечения (по шкале Hscore)

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хронический эндометрит в последние годы часто является темой научных публикаций (71 – в период с 2010 по 2015 г. и 140 – в период с 2015 по 2020 г.) (PubMed, 2020). Такое увеличение связано с появлением данных, свидетельствующих о возможном участии хронического эндометрита в репродуктивных результатах, что свидетельствует об увеличении его распространенности у женщин с необъяснимым бесплодием и у пациенток с рецидивирующими выкидышами в анамнезе или с повторными неудачами имплантации (RIF). Хронический эндометрит является локальным воспалением эндометрия и характеризуется наличием отека, увеличением плотности стромальных клеток, диссоциированным созреванием стромы и эпителия, а также наличием инфильтрата плазматических клеток в строме. Клинически в большинстве случаях ХЭ протекает бессимптомно, и его диагностика тем самым затрудняется. Стандартом диагностики ХЭ является гистологическое исследование биоптата эндометрия с выявлением плазматических клеток. Для повышения точности диагностики применяют иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с выявлением CD 138 плазматических клеток, так как при стандартном гистологическом исследовании возможны ложноположительные результаты из-за схожести плазматических клеток с фибробластами (Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V., 2012; Buzzaccarini G. et al., 2020). Атрофическая форма ХЭ считается конечным исходом эндометрита и характеризуется, с морфологической точки зрения, обнаружением атрофии желез эндометрия, фиброзом стромы, лимфоидной инфильтрацией и склерозом сосудов (Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И., 2018). Для оценки тяжести атрофической формы ХЭ можно использовать трансформирующий фактор бетта 1 – TGF- β1. Сигнальный путь TGF-b1 / Smad считается классическим сигнальным путем для фиброза и характеризует степень фиброза ткани (Liu L. et al., 2019; Wei Z. et al., 2020). Клинически атрофический ХЭ проявляется уменьшением пе-

редне-заднего размера маточного эха (М-эхо) до менее 8 мм в период расцвета желтого тела с нарушением внутриэндометриального кровотока при проведении ультразвукового исследования в комплексе с допплеровским сканированием (Кузнецова И.В. и др., 2019; Ящук А.Г. и др., 2019; Масленников А.В. и др., 2020; Оразов М.Р. и др., 2020). Ключевым моментом считается, что фактором, влияющим на реализацию репродуктивной функции, является не только толщина эндометрия, но и нормальные показатели васкуляризации эндометрия (Maged A.M. et al., 2019; Akgün Kavurmacı S. et al., 2021). Морфологическим субстратом нарушения васкуляризации является склероз сосудов эндометрия в сочетании с нарушением экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Низкий уровень VEGF приводит к скудному ангиогенезу, ухудшению кровоснабжения эндометрия. И, не смотря на многочисленные работы, посвященные патофизиологическому механизму развития ХЭ, тема остается не до конца изученной, особенно это касается единого подхода к лечению функциональных нарушений эндометрия при ХЭ. В нашем исследовании мы применяли плазму, обогащенную тромбоцитами в комплексе с сулодексидом для восстановления его анамо-функционального состояния.

В данном исследовании на первом этапе был проведен поиск факторов, приводящих к нарушениям кровотока в эндометрии. В исследовании приняло участие 86 пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ. По результатам исследования, статистических различий по возрасту и антропометрическим параметрам выявлено не было. При изучении экстрагенитальных заболеваний у половины пациенток (48% в 1-й группе, 46% во 2-й группе) выявлены заболевания органов ЖКТ, далее идут заболевания органов мочеполовой системы и органов дыхания, в данных группах статических различий выявлено не было. В структуре органов малого таза первое место занимают заболевания, передающиеся половым путем, в обеих группах, что могло послужить фактором развития атрофической формы ХЭ, далее идет синдром Ашермана в 1-й группе и во 2-й группе. При изучении проведенных гинекологических операций чаще всего были выявлены в анамнезе внутриматочные вмешательства (раздельное диагностиче-

ское выскабливание полости матки, гистероскопии, гистерорезектоскопии): в первой группе – у 80,9% пациенток, во второй группе – у 50%. Можно предположить, что, несмотря на минимальное повреждение эндометрия при гистероскопии, оно все равно влияет на его дальнейшую функцию. Поэтому предпочтительным является метод пайпель-биопсии (Прегравидарная подготовка. Клинический протокол, 2020). Статистически достоверно у пациенток с нарушением гемодинамики чаще встречались нарушения менструального цикла по типу дисменореи (52%) и гипоменореи (86%). Гипоменорея была выявлена и у пациенток без нарушения кровотока (46%), однако в первой группе число пациенток было больше. При изучении клинико-биохимических показателей статистически значимых различий выявлено не было. По данным УЗИ у пациенток всех групп были выявлены косвенные признаки ХЭ. При оценке М-эхо в «окно имплантации» медиана толщины М-эхо в первой группе составляет 3,2 (2,3; 6,8) мм, во второй – 5,4 (3,8; 7,7) мм. То есть у пациенток с нарушением гемодинамики толщина М-эхо статистически меньше, чем у пациенток без нарушений кровотока.

Отдельно оценили кровоток в эндометрии с оценкой индекса резистентности. В первой группе отсутствует кровоток в спиральных артериях, тогда как во второй группе медиана равна 0,47 (0,20; 0,60). По остальным показателям статистических различий выявлено не было. Также была проведена морфологическая оценка эндометрия, и во всех группах были выявлены 3–4 признака ХЭ. Однако в первой группе больше встречался склероз сосудов эндометрия (81,81%), чем во второй группе (28,57%). При иммуногистохимическом исследовании уровня CD 138 во всех группах были выявлены единичные плазматические клетки, что говорит о легком течении и отсутствии острого процесса в эндометрии. У пациенток с нарушением гемодинамики статистически понижена экспрессия VEGF в связи с нарушением ангиогенеза. Для пациенток первой группы иммуногистохимически характерна повышенная экспрессия TGF-β, что демонстрирует выраженность фиброза у пациенток с нарушением гемодинамики. Выявленные факторы, по результатам первого этапа, послужили для дальнейшего углубленного изучения ХЭ атрофической формы с нарушением гемодинамики. После анализа

полученных данных нами была разработана стратегия лечения для воздействия на данные факторы и улучшения структуры эндометрия. Лечение атрофической формы ХЭ должно включать компоненты, направленные на коррекцию описанных механизмов, а маркером успешности таких вмешательств будет являться улучшение морфологической картины эндометрия с увеличением содержания VEGF и снижением содержания TGF-b. В настоящее время в литературе появились статьи, описывающие положительное влияния плазмы, обогащенной тромбоцитами, на регенерацию эндометрия (Tandulwadkar S.R. et al., 2017). PRP – внутриматочная инфузия пациенткам с «тонким» эндометрием приводит не только к увеличению его толщины, но также к повышению степени его васкуляризации (Sfakianoudis K. et al., 2019) и уменьшает выраженность фиброза (Galindo M.P. et al., 2016; Maleki-Hajiagha A. et al., 2020; Tsai W.C. et al., 2021). Для восстановления гемодинамики в сосудах эндометрия может быть использован гепариноид сулодексид, который улучшает внутриматочную гемодинамику, что было показано в проведённых ранее исследованиях (Ящук А.Г. и др., 2019; Масленников А.В. и др., 2020). За счёт вазопротективного действия он улучшает регенерацию ткани, и высказывалось предположение, что он способствует снижению выраженность фиброза (Duan Z. et al., 2021). Мы предположили, что совместное применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида приведет к лучшим эффектам при терапии атрофической формы хронического эндометрита, что проявится увеличением толщины эндометрия, снижением выраженности фиброза в нём и улучшением эндометриального кровотока. После лечения проведено сравнение групп по изменению характера менструального цикла. В первой группе при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами, симптомы гипоменореи присутствовали у 2-х пациенток, алгоменореи у 4-х женщин, что составляет 22,2%. Во второй группе после использования сулодексида симптомы гипоменореи исчезли у 8-и пациенток, дисменореи – более чем у половины. В третьей группе симптомы гипоменореи после лечения полностью отсутствовали, однако дисменорея сохранилась у 13,3% пациенток. Представленные результаты показывают положительное влияние применения плазмы,

обогащенной тромбоцитами, и гепариноида сулодексида на лечение нарушений МЦ. Наиболее выраженное снижение клинической симптоматики выявлено в группе с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами, в комбинации с сулодексидом. Для оценки влияния сулодексида на объем кровопотери была проведена сравнительная характеристика показателей красной крови до и после лечения. Для объективной оценки на момент проведения исследования были исключены препараты железа, биологически активные добавки у всех пациенток. Согласно нашим результатам, объем красной крови не уменьшился после проведенного лечения в группах с применением гепариноида. Также была проведена оценка кровопотери по шкале Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена.

При первом ультразвуковом исследовании у всех пациенток были выявлены косвенные признаки ХЭ. Отдельно оценивали толщину М-эхо в «окно имплантации» до и после лечения. Во всех группах отмечалось увеличение толщины М-эхо после проведенной терапии: в первой группе до лечения медиана М-эхо составила 3,5 (2; 7,8) мм, после лечения – 7,1 (3,1; 9,1) мм, во второй группе до лечения – 3,4 (2; 7) мм, после – 6,8 (3,9; 7,8) мм, в третьей группе до терапии – 3,5 (0,9; 6,4) мм после – 7,5 (4,5; 8,0) мм. Для выявления нарушений гемодинамики проводили допплеровское сканирование сосудов матки с оценкой индекса резистентности. После терапии отмечалось улучшение кровотока в спиральных артериях в 100% случаев и снижение сопротивления в маточных сосудах на всех уровнях «сосудистого дерева». Необходимо отметить, что в группе изолированного применения PRP-терапии медиана IR не достигла целевых показателей, а максимальное улучшение фиксировались во второй (0,45 (0,35; 0,53)) и третьей (0,42 (0,38; 0,45)) группах, что объясняется положительным влиянием сулодексида на кровоток в сосудах эндометрия.

Для патогенетического контроля эффективности лечения был проведен 3-й этап исследования. На 3-м этапе проведена гистологическая и иммуногистохимическая оценка эндометрия до и после лечения с определением маркеров ангиогенеза и фиброза.

Морфологические признаки ХЭ были оценены у всех пациенток до включения в исследование. При выявлении 3–4 признаков (воспалительные инфильтраты, наличие CD 138-плазматических клеток, склероз сосудов, фиброз стромы) диагноз хронический эндометрит считался подтверждённым. Иммуногистохимическое определение уровня CD 138 проводилось с целью точной верификации ХЭ. У пациенток во всех группах были выявлены единичные CD138 плазматические клетки, что говорит об отсутствии острого воспаления в эндометрии и подтверждает диагноз хронический эндометрит. После проведенной терапии во всех трёх группах при гистологическом исследовании были выявлены существенные изменения в морфологической картине эндометрия. В первой группе после лечения воспалительные инфильтраты сохранились у 4 пациенток (22,2%), фиброз стромы – у 6 женщин (33,3%), склероз сосудов матки – у 4 (22,2%), плазматические клетки остались лишь у 2 (11,1%) пациенток. Во второй группе после применения гепариноида воспалительные инфильтраты остались у 21 (30,9%) пациентки, фиброзирование стромы осталось у 48 (70,5%) пациенток, склероз сосудов – у 46 (67,4%) женщин, плазматические клетки выявлены у 48 (70,5%) женщин. В третьей группе воспалительные инфильтраты и фиброз стромы сохранились у 7 пациенток (23,3%), склероз стромы – у 20% пациенток, плазматические клетки остались у 3-х женщин (10%). Таким образом, лучшие показатели эффективности по данным морфологического контроля наблюдались в третьей группе, при сочетанном воздействии PRP-терапии и сулодексида. Статистически значимых различий при изучении экспрессии VEGF TGF-β в эндометрии у пациенток на этапе включения в исследование выявлено не было. После проведенной терапии отмечались изменения в экспрессии изучаемых маркеров во всех группах. При сравнении экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста, который ассоциирован с показателями гемодинамики, до и после лечения наилучшие результаты выявлены в третьей группе, где медиана прироста экспрессии ростового фактора VEGF по шкале Hscore составила 70 единиц, как в эпителии, так и в строме. Пророст экспрессии VEGF в первой и второй группе также отмечался, но был существенно ниже: для эндометрия в первой и второй группах – 45/35 со-

ответственно, для стромы – 50/60 соответственно. Динамика прироста маркера ангиогенеза VEGF обнаруживалась как при применении PRP-терапии, так и при применении сулодексида, но максимальный значимый прирост маркера отмечался при совместном применении этих двух методов лечения. Таким образом, PRP-терапия и сулодексид, улучшая показатели гемодинамики в тканях эндометрия каждый в отдельности, при совместном применении потенцировали эффекты друг друга.

При оценке изменения выраженности экспрессии маркера фиброза TGF-β в эпителии и строме эндометрия было установлено, что он снижался во всех группах, но его максимальное снижение отмечено в третьей группе – там, где применялось орошение полости матки плазмой, богатой тромбоцитами, совместно с гепариноидом. Таким образом, сулодексид при монотерапии практически не влиял на морфологические признаки фиброза, но в сочетании с PRP-терапией потенцировал её эффекты.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами развития хронического эндометрита атрофической формы являются наличие внутриматочных вмешательств в анамнезе, нарушение менструального цикла по типу гипоменореи и дисменореи, а также уменьшение экспрессии VEGF, увеличение экспрессии маркера фиброза TGF-β в эндометрии.

2. При атрофической форме хронического эндометрита возникают анатомо-функциональные, морфологические изменения в эндометрии в виде повреждения тканевых структур и выделения большого набора медиаторов воспаления с признаками формирования гранулемы и кровоизлияниями.

3. Предложенная комплексная терапия с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами, в сочетании с гепариноидом способствует уменьшению выраженности фиброза в эндометрии, что подтверждено уменьшением экспрессии TGF-β в эндометрии.

4. Эффективность предложенной схемы лечения доказана улучшением анатомо-функционального состояния эндометрия, что проявляется в виде роста кровеносных капилляров, улучшения неоангиогенеза и при иммуногистохимическом исследовании отмечается увеличение экспрессии VEGF.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам, страдающим атрофической формой хронического эндометрита, имеющим отягощенный клинико-анамнестический статус, целесообразно провести изучение анатомо-функционального состояния эндометрия.

2. С целью оценки анатомо-функционального состояния эндометрия целесообразно использование ультразвукового (М-эхо в динамике), допплерометрического (определение индекса резистентности сосудов матки на всех уровнях – от спиральных до маточных артерий), морфологического, иммуногистохимического (изучение маркеров ангиогенеза и фиброза в эндометрии) методов исследования.

3. При хроническом эндометрите атрофической формы терапевтическим эффектом обладает разработанная схема лечения (циклическая гормональная терапия, использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, гепариноида сулодексида).

4. Оптимальным вариантом применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, является в пролиферативную фазу МЦ. Первая процедура проводится на 5–7 день МЦ и повторно – через 7 дней в объеме 2 мл.

5. Разработанная схема лечения хронического эндометрита атрофической формы с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами, может быть применена в амбулаторных условиях в связи с малоинвазивностью, отсутствием аллергических и инфекционных осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EFG – эндотелиальный фактор роста

EGF – эпидермальный фактор роста

FGF – фактор роста фибробластов

İGF – инсулиноподобный фактор роста

LİF – лейкемияингибирующий фактор

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами

TGF – трансформирующий фактор роста

Th 1,2 – Т-хелперы 1,2

TNF – фактор некроза опухоли

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

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс резистентности

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЦ – менструальный цикл

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

ОМТ – органы малого таза

ОРВИ, ОРЗ – острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТВ – тромбиновое время

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХЭ – хронический эндометрит

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г.О. Кливленд, И.В. Ключаров, Р.А. Дзамуков, В.Н. Цибулькина // Практическая медицина. – 2016. – № 4–2 (96). – С. 41–46.

2. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 1200 с.

3. Анализ результатов эластографии и эластометрии сдвиговой волны в диагностике патологии эндометрия у пациенток с вторичным бесплодием / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, Т.К. Спиридонова, О.В. Петрова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 336–341.

4. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / под ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Status Praesens, 2013. – 16 с.

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. Берестовой, О.А. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий: подходы к подготовке трансдермальными формами натурального эстрадиола / О.А. Берестовой, В.В. Веселовский // Женское здоровье. – 2012. – № 4. – С. 27–30.

7. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 432 с.

8. Богданова, А.М. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита /

А.М. Богданова, Е.Ю. Глухов, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 2. – С. 90–96.

9. Булгакова, В.П. Применение препаратов микронизированного прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия / В.П. Булгакова, И.О. Боровиков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 67–75.

10. Васюхина, А.А. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с трубно–перитонеальным бесплодием / А.А. Васюхина, Л.С. Целкович // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 1–2. – С. 13–16.

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

12. Влияние на эффективность эко эндометриального скретчинга, назначаемого пациенткам с ультразвуковыми признаками экстремально «тонкого» эндометрия / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, А.А. Федоров, И.Ю. Ершова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 27 (290). – С. 39–43.

13. Внутриматочные синехии и синдром ашермана: комплексный подход к диагностике и лечению / Т.А. Джибладзе, Е.А. Свидинская, Ш.Н. Борцвадзе [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 43–50.

14. Волкова, Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким эндометрием»: автореф. дис. … канд. мед.наук: 14.01.01 / Волкова Екатерина Юрьевна. – М., 2014. – 22 с.

15. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок / Л.В. Адамян, Ю.С. Абсатарова, Е.Н. Андреева [и др.]. – М.: Е–ното, 2020. – 544 с.

16. Гиперплазия эндометрия, ассоциированная с хроническим эндометритом: особенности экспрессии KI–67, P16INK4A и рецепторов к витамину D (VDR) / Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Э.А. Казачкова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 5 (173). – С. 87–94.

17. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико–морфологические особенности / Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 3 (186). – С. 36–41.

18. 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.

19. Гомболевская, Н.А. Патогенетическое обоснование терапии хронического эндометрита / Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 78–85.

20. Гомболевская, Н.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2012. – № 9. – С. 42–46.

21. Горбачева, Т.И. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите / Т.И. Горбачева, В.В. Востриков // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 99–104.

22. Государственный реестр лекарственных средств / Минздрав России. Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246–grls (Дата обращения 01.02.2018)

23. Громова, О.А. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований, как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния

и пиридоксина / О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 3. – С. 35–50.

24. Данусевич, И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений / И.Н. Данусевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 18–20.

25. Дивигель (Divigel®) инструкция по применению / VIDAL: справочник лекарственных средств. Режим доступа: www.vidal.ru/drugs/divigel_1125 (Дата обращения: 01.03. 2018).

26. Дикке, Г.Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г.Б. Дикке, В.В. Остроменский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 139–146.

27. Иванов, А.В. Третий лишний? / А.В. Иванов // Status Praesens. – 2021. – № 4 (79). – С. 17–23.

28. Изделие медицинского назначения для получения плазмы крови с высоким содержанием тромбоцитов: пат. RU 176780 U1 Рос. Федерация / Башкатов Ю.Г.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью "БИОНЕТ-ПЛЮС". – № 2017118118; заявл. 24.05.2017; опубл. 29.01.2018.

29. Келлэт, Е.П. Особенности клиники и иммунологические нарушения у супружеских пар с бесплодием неясного генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Келлэт Елена Павловна. – М., 2012. – 24 с.

30. 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. Семенова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 3. – С. 27–30.

31. Клинико–иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 154–160.

32. Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным и экстремальным отставанием развития эндометрия / К.В. Краснопольская, А.А. Федоров, И.Ю. Ершова, В.Р. Александрова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 3 (300). – С. 46–50.

33. Клинические исходы стандартных программ эко у пациенток с ультразвуковыми признаками "тонкого" эндометрия и влияние на его рецептивность интенсивной поддержки эстрогенами / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, М.М. Левиашвили, И.Ю. Ершова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 57–62.

34. Клиническое значение лазерного конверсионного тестирования в диагностике и лечении хронического эндометрита / В.М. Зуев, М.Т. Александров, Т.А. Хомерики [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия. Медицина. – 2012. – № 6. – С. 95–101.

35. 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.

36. Колмык, В.А. Гистологическая и иммуногистохимическая верификация хронического эндометрита у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / В.А. Колмык, Г.Ф. Кутушева, Р.А. Насыров // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – № 3. – С. 29–32.

37. Комплексная диагностика состояния эндометрия у женщин с бесплодием и внутриматочной патологией с использованием иммуногистохими-

ческих маркеров / Н.А. Арутюнян, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 93–96.

38. Кореева, Н.В. Локальная цитокинотерапия в гинекологической практике (обзор литературы) / Н.В. Кореева, Ю.Э. Доброхотова // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 21–26.

39. Краснопольская, К.В. Результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования применения препаратов трансдермального эстрадиола гемигидрата и перорального эстрадиола валерата у пациенток в криопротоколах программ вспомогательных репродуктивных технологий в рутинной клинической практике / К.В. Краснопольская // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 117–124.

40. Краснопольская, К.В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 61–69.

41. Лысенко, О.В. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий / О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. –С. 46–50.

42. Мальцева, Л.И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 49–53.

43. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит – смена привычных представлений / Л.И. Мальцева, Р.И. Шарипова, М.Е. Железова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 99–105.

44. Медицинское изделие для получения плазмы крови с высоким содержанием тромбоцитов: пат. 2747943 С2 Рос. Федерация / Башкатов Ю.Г.,

заявитель и патентообладатель. – № 2018113907; заявл. 17.04.2018; опубл. 17.05.2021.

45. Мелкозерова, О.А. Программа диагностики нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Г.Н. Чистякова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 9. – С. 119–127.

46. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, О.С. Зиновьева [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 6, № 51. – С. 80–83.

47. Миниинвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием / Т.А. Максимова, А.Л. Черкасова, Т.А. Джибладзе [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 27–32.

48. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, Е.И. Боровкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 125–132.

49. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации: методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / [Коллектив авторов]. – М.: StatusPraesens, 2021. – 68 с.

50. Новый способ лечения «тонкого» эндометрия в процессе подготовки к программе ЭКО / М.Г. Шнейдерман, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина [и др.] // Материалы VIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2014. – С. 262–264.

51. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в комплексной терапии женщин с рефрактерным «тонким» эндометрием / И.А. Аполихина, З.Н. Эфендиева, Т.А. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 112–119.

52. Овчарук, Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) / Э.А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 224.

53. Оптимизация ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки / А.К. Аршакян, Н.В. Зароченцева, Ю.Т. Титченко, Н.С. Меньшикова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 29–34.

54. Оразов, М.Р. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 16–25.

55. Орлова, В.С. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте / В.С. Орлова, О.В. Трушина, И.В. Калашникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 38–46.

56. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом / Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 100–106.

57. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом / Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 1. – С. 28–35.

58. Пантелеев, М.А. Тромбоциты и гемостаз / М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 65–73.

59. Первый опыт инъекционного введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в эндометрий пациенток с маточным фактором

бесплодия / З.Н. Эфендиева, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 82–89.

60. Петров, Ю.А. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита / Ю.А. Петров, А.Г. Алехина, А.Е. Блесманович // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 10.

61. Петров, Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю.А. Петров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 113–118.

62. Плясунова, М.П. Сравнительная оценка ультразвуковых и допплерометрических показателей при хроническом эндометрите / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Е.Н. Чичерина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 57–64.

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

64. Потеря беременности после ЭКО и ее профилактика в первом триместре у пациенток со сниженным овариальным резервом / А.К. Рабаданова, Р.И. Шалина, Н.А. Гугушвили [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 36–43.

65. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М.: StatusPraesens, 2020. – 128 с.

66. Применение активированных хлорофиллсодержащих препаратов (радахлорофилла) для антимикробной терапии при хронических эндометритах (экспериментальное обоснование) / М.Т. Александров, В.М. Зуев, В.И. Кукушкин [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 51.

67. Применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток с целью восстановления эндометрия у пациенток со сниженной фертильностью

/ И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Р.А. Мусина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 34–40.

68. Применение сулодексида для улучшения внутриматочной гемодинамики у пациенток с невынашиванием беременности / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Б. Фаткуллина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 172–179.

69. Применение эстрогенов в программах ВРТ: научно–практические рекомендации / Н.Б. Аншина, Э.Б. Исакова, Е.А. Калинина [и др.]. – М., 2015. – 24 с.

70. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 8–9. – С. 13–19.

71. 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.

72. Результаты программ эко с донорскими ооцитами у пациенток с ультразвуковыми признаками "тонкого" эндометрия / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, Н.И. Сесина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 12 (309). – С. 34–38.

73. Рейтер, К.Л. УЗИ в акушерстве и гинекологии / К.Л. Рейтер, Т.К. Бабагбеми. – М.: ГЭОТАР– МЕДИА, 2013. – 304 с.

74. Роль офисной гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии у женщин с бесплодием / Ш.Н. Борцвадзе, Т.А. Джибладзе, А.И. Ищенко [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 48–49.

75. Савина, В.А. Роль факторов роста в терапевтическом эффекте, вызываемом в эндометрии действием плазмы, обогащенной тромбоцитами (об-

зор литературы) / В.А. Савина, Э.В. Исакова, В.С. Корсак // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 91–98.

76. Серебренникова, К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К.Г. Серебренникова, Н.А. Арутюнян, А.И. Алехин // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 53–59.

77. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 1011 с.

78. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс–информ, 2011. – 224 с.

79. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В.В. Лихачева, В.Н. Зорина, Я.Н. Третьякова [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. –С. 25–32.

80. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов / Л.С. Полянских, М.А. Петросян, С.Н. Морозкина, Е.В. Базиян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 6. – С. 99–106.

81. Способ лечения «тонкого» эндометрия у женщин репродуктивного возраста при помощи аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами: патент №2748490 / Аполихина И.А., Эфендиева З.Н., Калинина Е.А., Федорова Т.А., Фатхудинов Т.Х., Быстрых О.А. – Дата регистрации 26.05.2021.

82. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР–медиа, 2013. – 64 с.

83. Тапильская, Н.И. Хронические эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 104–109.

84. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 6. – С. 15–22.

85. Унанян, А.Л. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 141–148.

86. Феоктистов, А.А. Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия / А.А. Феоктистов, Т.В. Овсянникова, Д.П. Камилова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 10–13.

87. Ходжаева, З.С. антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода: взгляд в будущее / З.С. Ходжаева, К.А. Горина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 12-18.

88. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, С.В. Волкова [и др.] // Гинекология. – 2020. –Т. 22, № 3. – С. 15–20.

89. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная, И.М. Боровков // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 49–52.

90. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21–27.

91. Шуршалина, А.В. Возможности трофотропных воздействий на эндометрий (обзор литературы) // А.В. Шуршалина, Е.С. Силантьева // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 50–52.

92. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 4–6.

93. Шуршалина, А.В. Эффективность современных подходов в терапии эндометрита / А.В. Шуршалина // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 40-42.

94. Экспрессия белка P16INK4A при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом / Э.А. Казачкова, А.В. Гошгарлы, Е.Е. Воропаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (157). – С. 97–100.

95. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия / Л.М. Чуприненко, А.А. Славинский, Е.С. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 85–95.

96. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, М.А. Клещёв [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 69–77.

97. Эстрожель® (Oestrogel) инструкция по применению // VIDAL: справочник лекарственных средств. Режим доступа: www.vidal.ru/drugs/oestrogel__23864 (Дата обращения: 01.03.2018).

98. Эфендиева, З.Н. «Тонкий» эндометрий в аспекте репродуктивных неудач: современная проблема или гипердиагностика / З.Н. Эфендиева, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 32–39.

99. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Э.Ю. Глухов [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 86, № 1. – С. 25–32.

100. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза / М.Р. Оразов, К.В. Краснопольская, Е.С. Силантьева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 92–96.

101. 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. – № 1–2 (20). – С. 20–24.

102. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, П.А. Семенов [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 8–9. – С. 7–12.

103. Эффективность применения гепариноидов у пациенток с дисфункцией эндометрия на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Масленников, А.Г. Ящук, Г.Х. Газизова, Э.Ф. Бердигулова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 50–56.

104. A meta– analysis on the prophylactic use of microlide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E.Donath,A. Chaudhry,L.F. Hernandez-Aya,L. Lit // Resp. Med. – 2013. – Vol. 107, № 9. – P. 1385–1392.

105. A prospective randomized controlled study (RCT) of intra–uterine administration of Granulocyte Colony–Stimulating Factor (G–CSF) before embryo–transfer on resistant thin endometrium in IVF cycles /R. Singh, M. Singh, A. Jindal, P.C. Jindal // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30. – P. 280.

106. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony–stimulating factor in in vitro fertilization cycles: Impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates / D.H. Barad, Y. Yu, V.A. Kushnir [et al.] // Fertil.Steril. – 2014. – Vol. 101, № 3. – P. 710–715.

107. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Fertil. Steril.– 2015.– Vol. 103, № 4.– P. 1049–1052.

108. Alves, R. A Review of Platelet Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification / R. Alves, R. Grimalt // Skin Appendage Dis. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 18–24.

109. An in vitro evaluation of the anti–inflammatory effects of platelet–rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone / A.D. Mazzocca, B.R. McCarthy, J. Intravia [et al.] // Arthroscopy. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 675–683.

110. Anghelache–Lupaşcu, I. Effect on endometrium quality in infertility uterine infectious etiology. Correlations between inflammatory factors and microbial agents (Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum) / I. Anghelache–Lupaşcu. – Iaşi, 2013. – 34 p.

111. Antimicrobial activity of pure platelet–rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity / L. Drago, M. Bortolin, C. Vassena [et al.]//BMC Microbiol. – 2013. – Vol. 13. – P. 47.

112. Arsenic trioxide inhibits transforming growth factor-beta1-induced fibroblast to myofibroblast differentiation in vitro and bleomycin induced lung fibrosis in vivo / F. Luo, Y. Zhuang, M.D. Sides [et al.]// Respir. Res. – 2014. – Vol. 15. – P. 51.

113. Autologous Intrauterine Platelet–Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: A Pilot Study / S.R. Tandulwadkar, M.V. Naralkar, A.D. Surana [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 208–212.

114. Autologous platelet–rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Y. Chang, J. Li, Y. Chen [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 1286–1290.

115. Breuss, J.M. VEGF–initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system / J.M. Breuss, P. Uhrin // Cell Adhes. Migrat. – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 535–540.

116. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen–thawed embryo transfer cycle? A random-

ized clinical trial / M. Eftekhar, N. Neghab, E. Naghshineh, P. Khani // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 57, № 6. – P. 810–813.

117. Check, J.H. Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte– colony stimulating factor / J.H. Check, R. Cohen, J.K. Choe // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 41, №4. – P. 473–475.

118. Christiansen, O.B. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double–blind, placebo–controlled trial /O.B. Christiansen,E.C. Larsen,P. Egerup //BJOG. – 2014. – Vol. 122, № 4. – P. 500–508.

119. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2020. – Vol. 37, № 12. – P. 2897–2911.

120. Chronic endometritis and infertility / H.J. Park, Y.S. Kim, T.K. Yoon, W.S. Lee // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 185–192.

121. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges/ E. Puente, L. Alonso, A.S. Laganà[et al.] // Int. J. Fertil. Steril. –2020. – Vol. 13, № 4. – P. 250–256.

122. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y.Liu, X.Chen, J. Huang [et al.] // Fertil. Steril. – 2018. – Vol. 109. – P. 832–839.

123. Complex assessment of the effect of glycosaminoglycans on the system of haemostasis in patients with polycystic ovary syndrome / I.A. Lapina, L.A. Ozolinya, Y.E. Dobrokhotova [et al.] // Gynecol. Obstet. Perinatol. – 2019. – Vol. 18, № 5. – P. 35–41.

124. Composition of platelet–rich plasma gel: A Western blot analysis / M.P. Galindo, O.G. Avila, M.L. Torrecillas [et al.] // J. Oral Sci. Reabil. –2016. – Vol. 2, № 2. – P. 42–48.

125. Effect of 1,25(OH)2 vitamin D3 on cytokine production by endometrial cells of women with repeated implantation failure / S. Rajaei, M. Mirahmadian, M. Jeddi-Tehrani [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28, № 11. – P. 906-11.

126. Effect of growth hormone on the endometrial and endometrial blood flow in forzen thawed embryo transfer / H. Wu, L. Li, M. Li, H. Yuan // J. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 22. – P. 914–917.

127. Effect of ovarian endometrioma on uterine and ovarian blood flow in infertile women / A. El-Mazny, A. Kamel, W. Ramadan [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2016. – № 8. – P. 677-682.

128. Effects of autologous platelet–rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study / L. Nazari, S. Salehpour, S. Hoseini [et al.] // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). – 2016. – Vol. 14, № 10. – P. 625–628.

129. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium / N. Cui, A.M. Li, Z.Y. Luo [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 27–35.

130. Effects of icariin on the expression of ER, VEGF, and KDR in the endome trial cells of thin endometrium / A.W. Le, L. Shan, Z.H. Wang [et al.] // Genet. Mol. Res. J. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 11250–11258.

131. Effects of platelet–rich plasma on mesenchymal stem cells isolated from rat uterus / P. Vishnyakova, D. Artemova, A. Elchaninov [et al.] // Peer J. – 2020. – № 8. – P. e10415.

132. Efficacy evaluation of low–dose aspirin in IVF/ICSIpatients evidence from 13RCTs. A systematic review and meta–analysis / L. Wang, X. Huang,

X. Li [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, № 37. – DOI: 10.1097/MD.0000000000007720.

133. Efficacy of intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure: a randomized control trial / M. Eftekhar, S. Miraj, M.F. Mojtahedi, N. Neghab // Int. J. Reprod. BioMed. – 2016. – Vol. 14, № 11. – P. 687–690.

134. Encapsulated VEGF121–PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells / S. Abraham, G. Sanjay, N.A. Majiyd, A. Chinnaiah // J. Genet. Eng. Biotechnol. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 23.

135. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range–based method / Y. Liu, E.Y. Ko, K.K. Wong [et al.] // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112, № 4. – P. 707–717.

136. Endometrial Vascularization Characterized by Optical Coherence Tomography and Immunohistochemistry in Women Undergoing In Vitro Fertilization–Embryo Transfer Treatment / T.S.M. Law, W.C. Cheung, F. Wu [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 81.

137. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry / M. Zargar, M. Ghafourian, R. Nikbakht [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 116–121.

138. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in in vitro fertilisation success / S. Akgün Kavurmacı, G. Şahin, A. Akdoğan [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2021. – Oct. 28. – P. 1–7. – DOI: 10.1080/01443615.2021.1960292.

139. Evaluation of granulocyte colony–stimulating factor effects on treatment–resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization / M. Kunicki, K. Lukaszuk, I. Woclawek–Potocka [et al.] //BioMed. Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 913235.

140. Follicular HCG endometrium priming for IVF patients experiencing resisting thin endometrium. A proof of concept study / E.G. Papanikolaou, D. Kyrou, G. Zervakakou [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. –2013. – Vol. 30, № 10. – P. 1341–1345.

141. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F.M. Carvalho, F.N. Aguiar, R. Tomioka [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 152–156.

142. Gleicher, N. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies / N. Gleicher, A. Kim, T. Michaeli [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 172-7.

143. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects / V. Masola, G. Zaza, M. Onisto [et al.] // Int. Angiol. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 243–254.

144. Granulocyte colonystimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial / A. Aleyasin, Z. Abediasl, A. Nazari, M. Sheikh // Reproduction. – 2016. – Vol. 151, № 6. – P. 637–642.

145. Growth hormone intrauterine perfusion combined with replacement cycle in the treatment of non–response thin endometrium: report of 5 cases / H. Yu, S.Gao, H. Tang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2016. – № 9. – P. 11982–11989.

146. Hannan, N.J. Pre-eclampsia: Challenges for Nanomedicine Development in Pregnancy / N.J. Hannan, N. de Alwis, N.K. Binder // Trends Mol. Med. – 2021. – Vol. 27, № 8. – P. 824-825.

147. Histology of micro polyps in chronic endometritis / L. Resta, M. Palumbo, R. Rossi [et al.] // Histopathology. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 670–674.

148. Icariin promotes angiogenic differentiation and prevents oxidative stress–induced autophagy in endothelial progenitor cells / Y. Tang, A. Jacobi, C. Vater [et al.] // Stem. Cells. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1863–1877.

149. Immunohistochemical Evaluation of Chronic Endometritis by CD138, CD3 and CD20 / T.K. Sarpal, R. Bhagat, R.S. Punia [et al.] // Ann. Pathol. Lab. Med. –2019. – Vol. 6, № 8. – DOI: 10.21276/APALM.2625.

150. Influence of growth hormone supplementation in patients with thin endometrium undergoing frozen embryo transfer / L. Li, X.–X. Sun, J.–Y. Yang [et al.] // Reprod. Develop. Med. – 2019. – № 3. – P. 49–53.

151. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway: Mind the Gap(s) / S. Makieva, E. Giacomini, J. Ottolina [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 2477.

152. Intrauterine infusion of autologous platelet–rich plasma in women undergoing assisted reproduction: A systematic review and meta–analysis / A. Maleki–Hajiagha, M. Razavi, S. Rouholamin [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 137. – P. 103078.

153. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan–1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H.K. Lingaiah, V. Sunita // J. Lab. Phys. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 69–73.

154. Kitaya, K. Effect of early endometriosis on ovarian reserve and reproductive outcome / K. Kitaya // Front. Biosci. (Schol Ed). – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 40-5.

155. Lafontaine, L. Immunoscore assay for the immune classification of solid tumors: Technical aspects, improvements and clinical perspectives / L. Lafontaine, F. Marliot, J. Galon // Methods Enzymol. – 2020. – № 636. – P. 109–128.

156. Lazzaroni, E. A pilot cohort study of granulocyte colony–stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies / E. Lazzaroni, D.H. Barad // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 172–177.

157. Molecular Mechanism of Mesenchyme Homeobox 1 in Transforming Growth Factor β1–Induced P311 Gene Transcription in Fibrosis / Z. Wei, C. Han, H. Li [et al.] // Front. Mol. Biosci. – 2020. – Vol. 7. – P. 59.

158. Mouhayar, Y. Obstetrical complicationsof thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review / Y. Mouhayar, J.M. Franasiak, F.I. Sharara // J. Assist. Reprod. Genet. – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 607–611.

159. Outcome Study of Five Cases Receiving In Vitro Fertilization After Treatment of Intrauterine Platelet–Rich Plasma (PRP) for Chronic Endometritis / F. Li, Y. Cui, D. Zhao [et al.] // Panminerva Med. – 2021. – DOI: 10.23736/S0031–0808.20.04247–0.

160. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation / X. Chen, G.C. W. Man, Y. Liu [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. –2017. – Vol. 78. – P. 1–7.

161. Physiopathologic mechanisms involved in mare endometrosis / M.R. Rebordão, A. Galvão, A. Szóstek [et al.] // Reprod. Domest. Anim. – 2014. –Vol. 49, № 4. – P. 82–87.

162. Platelet–Rich Plasma in the Management of Chronic Endometritis Treatment in Women with Reproductive Health Disorders / V.O. Sklyarova, K.L. Shatylovich, A.L. Filipyuk [et al.] // Eur. J. Med. Health Sci. – 2020. – Vol. 2, № 6. – DOI:10.24018/ejmed.2020.2.6.560

163. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure / D.Song, X. Feng, Q. Zhang [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2018. – Vol. 36. – P. 78–83.

164. 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, № 2. – P. 323–330.

165. Prognostic profiles and the effectiveness of assisted conception: secondary analyses of individual patient data / N.M. Van den Boogaard,

A.J. Bensdorp, K. Oude Rengerink [et al.] //Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 141–151.

166. Reappraisal of ischemic heart disease: fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris / J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh, P.G. Camici // Circulation. – 2018. – Vol. 138. – P. 1463–1480.

167. Reduced Transforming Growth Factor–β Activity in the Endometrium of Women with Heavy Menstrual Bleeding / J.A. Maybin, L. Boswell, V.J. Young [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1299–1308.

168. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy / A.E. Tersoglio, S. Tersoglio, D.R. Salatino [et al.] // JBRA Assist. Reprod. – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 118–127.

169. Regulatory T cells protect from autoimmune arthritis during pregnancy / A. Munoz-Suano, M. Kallikourdis, M. Sarris, A.G. Betz // J. Autoimmun. – 2012. – Vol. 38, № 2-3. – P. J103-8.

170. Review: chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.]// J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2019. – Vol. 45. – P. 951–960.

171. Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications / X. Guo, H. Yi, T.C. Li [et al.] // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 253.

172. Sanjabi, S. Regulation of the Immune Response by TGF–β: From Conception to Autoimmunity and Infection / S. Sanjabi, S.A. Oh, M.O. Li // Cold Spring Harb. Persp. Biol. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. a022236.

173. Scarpellini, F. G–CSF treatment improves IVF outcome in women with recurrent implantation failuree in IVF / F. Scarpellini, M. Sbracia // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 94. – P. 103.

174. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet–Rich Plasma Treatment for a Patient With Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, N. Nitsos [et al.] // In Vivo. – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. 515–521.

175. Sulodexide Prevents Peritoneal Fibrosis by Downregulating the Expression of TGF–β1 and Its Signaling Pathway Molecules / Z. Duan, J. Yao, N. Duan[et al.] // Evid. Based Complement Alternat. Med. – 2021. – Vol. 2021. – DOI: 10.1155/2021/2052787.

176. Synthesis of prenylated flavonols and their potents as estrogen receptor modulator / Z. Tao, J. Liu, Y. Jiang [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 12445.

177. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I.Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia–Grau [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 602.

178. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: A protocol for systematic review / J. Du, H. Lu, X. Yu [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – P. 12.

179. The effects of growth hormone on clinical outcomes after frozen – thawed embryo transfer / W. Xue–Mei, J. Hong,Z. Wen–Xiang, L. Yang // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2016. – Vol. 133. – P. 347–350.

180. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study / L. Liu, H. Yang, Y. Guo [et al.] // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 111, № 5. – P. 1002–1010.

181. The measurement of endometrial volume and sub–endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in–vitro fertilization success / A.M. Maged, A.M. Kamel, F. Abu–Hamila [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2019. – Vol. 35, № 11. – P. 949–954.

182. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J.C. Kasius, F.J.M. Broekmans, D.M.D.S. Sie–Go [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 153–158.

183. The role of G–CSF in recurrent implantation failure: a randomized double blind placebo control trial / F. Davari–Tanha, E.S. Tehraninejad, M. Ghazi, Z. Shahraki // Int. J. Reprod. Bio–Med. – 2016. – Vol. 14, № 12. – P. 737–742.

184. Treatment of thin endometrium with autologous platelet–rich plasma: a pilot study / S. Zadehmodarres, S. Salehpour, N. Saharkhiz, L. Nazari // JBRA Assist. Reprod. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 54–56.

185. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized–controlled observer study / E. Cicinelli, A. Vitagliano, A. Kumar [et al.] // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112, № 1. – P. 162–173.

186. Use of Platelet–Rich Plasma Plus Suramin, an Antifibrotic Agent, to Improve Muscle Healing After Injuries / W.C. Tsai, T.Y. Yu, G.J. Chang [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2021. – Vol. 49, № 11. – P. 3102–3112.

187. Using autologous intrauterine plateletrich plasma to improve the reproductive outcomes of women with recurrent implantation failure / F. Aghajanzadeh, S. Esmaeilzadeh, Z. Basirat [et al.] // JBRA Assist. Reprod. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 30–33.

188. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua / K.C. Wheeler, M.K. Jena, B.S. Pradhan [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 1. – DOI: 10.1371/journal.pone.0191040.