

*На правах рукописи*

**МОТОВИЛОВА ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА**

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА  
И «ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ». ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К  
ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ У ЖЕНЩИН  
С НАРУШЕНИЯМИ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Иваново, 2022**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Качалина Татьяна Симоновна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России,  
кафедра акушерства и гинекологии  
лечебного факультета, заведующий

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**

доктор медицинских наук, профессор  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России,  
кафедра акушерства и гинекологии, профессор

**Зуев Владимир Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор  
Казанская государственная медицинская академия -  
филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России,  
кафедра акушерства и гинекологии, профессор

**Мальцева Лариса Ивановна**

**Ведущая организация** - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.010.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России ([www. niimid.ru](http://www.niimid.ru)).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Панова Ирина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Решением проблемы лечения и реабилитации женщин с «маточным фактором» репродуктивных неудач занимаются многие исследователи, и все они указывают на необходимость восстановления морфофункционального состояния эндометрия [Пономаренко К.Ю., 2017; Львова А.В., 2018; Унанян А.Л., 2018; Мальцева Л.И., 2019; Тапильская Н.И., 2019; Краснопольская К.В., 2020; Зуев В.М., 2020; Доброхотова Ю.Э., 2021; Katzorke N., 2016; Tersoglio A.E., 2019; Yokomizo R., 2021].

По мнению ведущих ученых, так называемый «проблемный эндометрий» — наиболее часто встречающаяся причина различных нарушений менструальной и репродуктивной функции женщины в практике врачей гинекологов и репродуктологов. Это понятие ассоциируется с широким спектром структурно-функциональных изменений на фоне асинхронной трансформации слизистой полости матки, прежде всего, обусловленных воспалительным процессом [Толибова Г.Х., 2018; Тапильская Н.И., 2019; Зуев В.М., 2020; Мальцева Л.И., 2020; Доброхотова Ю.Э., 2020; Оразов М.Р., 2020; Cicinelly E., 2015]. В связи с этим в последние годы возрос исследовательский интерес в отношении отдельной нозологии, относящейся к ВЗОМТ, — хронического эндометрита, что объясняется наличием целого спектра проблем, касающихся особенностей этиопатогенеза, диагностических критериев, подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям при данном заболевании [Радзинский В.Е., 2017; Мальцева Л.И., 2019; Зуев В.М., 2019; Доброхотова Ю.Э., 2020; Тапильская Н.И., 2020; Vitagliano A., 2018; Li Y., 2019].

Результатом персистирующего воспаления в ткани эндометрия является неполноценная слизистая, где могут присутствовать признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [Мальшкіна А.И., 2015; Ипатова М.В., 2015; Радзинский В.Е. и соавт. Прегравидарная подготовка: клинический протокол, 2016; Илизарова Н.А., 2017; Таболова В.К., 2017; Мальцева Л.И., 2019; Кириллова Н.В., 2020; Зуев В.М., 2020; Доброхотова Ю.Э., 2020; Nayki C., 2017]. Ишемия и неадекватная регенерация ткани эндометрия, развитие фиброза и склероза, а также патологическая импульсация стероидных рецепторов становятся основой для расстройств менструальной функции и последующих нарушений фертильности и/или осложнений в процессе гестации [Зуев В.М., 2019; Kitaya K., 2016]. Типичным проявлением эндометриопатии в результате хронического воспаления является «тонкий эндометрий», что ассоциировано с повышенным риском неудач имплантации, маточной формы аменореи и неблагоприятных репродуктивных исходов [Оразов М.Р., 2018; Абдурахманова Н.Ф., 2019].

На сегодняшний день недостаточно изучены различные аспекты, касающиеся взаимосвязи нарушений детородной функции и «проблемного эндометрия». Современные представления о микробном агенте в инициации, развитии и поддержании хронического воспаления свидетельствуют о растущей роли оппортунистических и условно-патогенных микроорганизмов с особыми биологическими свойствами, их склонность создавать полимикробные сообщества с формированием резистентности к антимикробным препаратам. Это является

определяющим фактором при субклиническом, вялотекущем и возвратно-прогрессирующем течении данной патологии [Петров Ю.А., 2016; Тапильская Н.И., 2020; Мальцева Л.И., 2020; Moreno I., 2016; Mlodzik N., 2020].

#### **Степень разработанности темы**

Несмотря на многочисленность научных данных об этиопатогенезе хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», они представляют собой фрагментарные знания проблемы, поэтому остаются не до конца выясненными механизмы развития и взаимосвязи различных структурных изменений в слизистой полости матки, не разработаны способы их прогнозирования, что в нынешних условиях затрудняет стандартизацию лечения [Абдуллаева Л.М., 2016; Зуев В.М., 2019; Басиашвили Г.Т., 2019].

В настоящее время необходимо решить, какая флора из числа микроорганизмов, контаминирующая полость матки, однозначно может быть расценена как этиологические агенты [Мальцева Л.И., 2019; Тапильская Н.И., 2020; Moreno I., 2016; Fang L.R., 2016; Franasiak J.M., 2017; Perez-Muñoz M.E., 2017; Sharipova M.R., 2017; Chen C., 2017; Bracewell-Milnes T., 2018]. Кроме того, нет четких представлений о роли и функциональной активности иммунной системы, особенно факторов местного иммунитета, закономерностях развития заболевания в зависимости от различных аспектов, прежде всего, характера контаминантов [Доброхотова Ю.Э., 2019; Mitchell C.M., 2015; Franasiak J.M., 2017]. В ходе реализации воспалительной реакции в случае разбалансировки процессов пролиферации и апоптоза клеток эндометрия развивается либо патологическое размножение эндометриальных элементов, либо клеточная атрофия [Pietro C.D., 2018], но закономерности формирования тех или иных исходов персистирующего воспаления (развитие гиперпластического или атрофического процесса) до сих пор остаются неясными.

Вариабельность результатов эндоскопической и гистологической оценки эндометрия, а также риск ятрогенных осложнений заставляет сомневаться в однозначности роли «золотого стандарта» во всех клинических ситуациях [Толибова Г.Х., 2018; Оразов М.Р., 2020]. Важным аспектом проблемы диагностики зачастую является невозможность получения репрезентативного материала при биопсии «тонкого эндометрия» для осуществления полноценного морфологического, иммуногистохимического, микробиологического и прочих исследований ткани слизистой полости матки. В этом случае, очевидно, требуется взвешенная тактика, принимая во внимание, что, с одной стороны, необходима информативная и разносторонняя оценка состояния эндометрия, а с другой — имеет место риск осложнений вследствие инвазии в полость матки и дополнительного повреждения заведомо ослабленной эндометриальной ткани, что в дальнейшем может ухудшить прогноз восстановления менструальной и репродуктивной функций у данной когорты больных. В связи с этим общемировым трендом является поиск путей снижения инвазивности вмешательств в диагностическом алгоритме [Вартанян Э.В., 2015; Зуев В.М., 2019; Viana G.A., 2015; Li Y., 2019]. Вместе с тем клиницисты не располагают четко сформулированными показаниями для внутриматочных вмешательств как с диагностической, так и с лечебной целью.

В целом традиционная тактика при хроническом эндометрите на данный момент является недостаточно адекватной: частота диагностических ошибок достигает

13%, а в 14,9–27,5% случаев диагноз оказывается неполным [Петров Ю.А., 2012]. Разногласия в определении диагностических критериев заболевания также влекут за собой несвоевременное, неполноценное обследование и неадекватное лечение [Кливленд Г.О., 2016; Фатеева Н.В., 2019; Liu Y., 2018; Cicinelli E., 2019; Chen Y.Q., 2016; Huang W., 2020].

Вызывают закономерные сомнения привычные подходы к лечению ХЭ с неэффективно используемыми унифицированными схемами антимикробных препаратов без адекватной детекции микробных агентов. Зачастую необоснованное назначение антибиотиков формирует устойчивую флору во всех биотопах макроорганизма, что угрожает развитием поливалентной аллергии и гнойно-септических состояний в случае обострения воспаления [Буданов П.В., 2015; Adesanya O., 2020].

Обсуждение аспектов лечения предполагает, что, наряду с воздействием на патоген и сам воспалительный процесс, существенное значение в лечебно-реабилитационной программе должно отводиться коррекции вторичных структурно-функциональных расстройств [Золоева И.А., 2019; Зуев В.М., 2019; Доброхотова Ю.Э., 2020; Мальцева Л.И., 2020]. Однако, в настоящее время за неимением общепринятых представлений о генезе и особенностях становления и исходов патологического процесса в эндометрии нет четких показаний для назначения антимикробных препаратов, не решены вопросы дифференцированного применения гормональных и иммуностропных средств [Радзинский В.Е., 2016; Дикке Г.Б., 2019; Доброхотова Ю.Э., 2020], дискуссионными остаются также вопросы использования методик скреч-воздействия, силденафила, филграстима, регенеративной и физиотерапии [Оразов М.Р., 2020; Зуев В.М., 2020; Panagiotopoulou N., 2015; Skoropatskaya O.A., 2016; Lensen S., 2018; Liu K.E., 2019; Tersoglio A.E., 2019].

По единодушному мнению большинства исследователей, отсутствие научно обоснованной программы ведения пациенток с нарушениями фертильности на этапе подготовки к последующей беременности определяет неблагоприятный гестационный прогноз на фоне предсуществующего ХЭ. И при этом успехи по восстановлению при помощи большого количества предлагаемых лечебных методик присущих эндометрию функций (менструальной и репродуктивной) пока остаются весьма скромными [Базина М.И., 2016; Ковалева Ю.В., 2016; Межевитинова Е.А., 2016; Яковчук Е.К., 2016; Сандакова Е.А., 2017; Алборов Д.К., 2018; Золоева И.А., 2019; Мальцева Л.И., 2020].

Таким образом, формирование морфофункциональных изменений в слизистой оболочке матки однозначно отрицательно влияет на возможность наступления, прогрессирования беременности и вероятность гестационных осложнений. Однако, до сих пор открытыми и дискуссионными остаются вопросы, касающиеся общепринятой концепции этиопатогенеза ХЭ и его исходов, а также несовершенства диагностических и лечебно-реабилитирующих мероприятий при «маточном факторе» нарушений фертильности [Кливленд Г.О., 2016; Мальцева Л.И., 2019; Оразов М.Р., 2020; Доброхотова Ю.Э., 2020]. Проблема ХЭ и его исхода в «тонкий эндометрий» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в настоящее время не решена и отчасти контраверсионна для гинекологов, репродуктологов, микробиологов и морфологов. Наличие разных, иногда диаметрально противоположных, точек зрения современных исследователей на этиопатогенез, критерии диагностики, роль «золотого стандарта» в

диагностическом алгоритме патологических состояний эндометрия, а также выбор лечебно-восстановительных воздействий у пациенток с нарушениями детородной функции определяет важность и необходимость продолжения разработки данных вопросов [Мальцева Л.И., 2020; Зуев В.М., 2020; Тапильская Н.И., 2020; Доброхотова Ю.Э., 2020]. Все вышеперечисленное делает актуальность данной проблемы по-прежнему острой и определяет выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования:** повысить эффективность диагностики и терапии хронического эндометрита и его исхода в «тонкий эндометрий» у пациенток с нарушением фертильности путем разработки и внедрения новых диагностических неинвазивных методик и лечебных биотехнологий для оптимизации репродуктивных исходов.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиничко-анамнестические особенности у пациенток с нарушениями репродуктивной функции (бесплодием, невынашиванием беременности и неудачами ВРТ) на фоне эндометриальной патологии воспалительного генеза.
2. Обосновать современные концептуальные основы этиопатогенеза формирования «тонкого эндометрия» как исхода хронического воспаления в полости матки путем выявления потенциальных факторов риска.
3. Определить уровни биомаркеров воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции в менструальной крови и выявить их диагностическую/прогностическую значимость в оценке состояния эндометрия.
4. Провести системный анализ закономерностей развития патологического процесса в полости матки в зависимости от клиничко-анамнестических и этиопатогенетических особенностей заболевания.
5. Выяснить эффективность метода оптической когерентной томографии в диагностике гипопластического варианта хронического эндометрита и «тонкого эндометрия».
6. Усовершенствовать методы диагностики патологии эндометрия у женщин с нарушениями фертильности путем создания единого оптимизированного алгоритма эндометриальных тестов.
7. Провести доклинический эксперимент в целях определения влияния терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора натрия хлорида на лизирующие свойства бактериофагов *in vitro* и обосновать целесообразность их совместного использования для лечения ХЭ.
8. Оценить эффективность использования сочетанных методов лечения (бактериофаголазеротерапия, озонфаготерапия, биорезонансная электромагнитная и антимикробная терапия) в лечении хронического эндометрита и установить особенности их влияния на клиничко-лабораторные показатели и репродуктивные исходы.
9. Определить характер реабилитирующего воздействия сочетанной плацентарно-лазерной терапии на толщину и эхо-структуру эндометрия, субэндометриальный кровоток, биомаркеры менструальной крови, иммуногистохимические параметры, менструальную функцию и репродуктивные исходы при «тонком эндометрии».

10. Обосновать и внедрить интегральную систему персонализированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации при хроническом эндометрите и «тонком эндометрии» для повышения репродуктивного потенциала у пациенток с данной патологией.

#### **Научная новизна исследования**

Выявлены потенциальные клиничко-анамнестические факторы риска формирования гипоплазии эндометрия при персистирующем воспалении в полости матки с дальнейшим исходом в «тонкий эндометрий».

Проведен системный анализ закономерностей развития патологического процесса в полости матки с учетом клиничко-анамнестических и этиопатогенетических особенностей заболевания.

Впервые определена диагностическая/прогностическая значимость биомаркеров воспаления ИЛ-6, оксидативного стресса глутатионпероксидазы-1 и эндотелиальной дисфункции растворимого Е-селектина, измеряемых в менструальной крови, в оценке состояния эндометрия с использованием предсказательной способности математической модели, а также установлена положительная корреляционная взаимосвязь между обсемененностью эндометрия инфекционными агентами и уровнем интерлейкина-6 в менструальных выделениях у женщин с хроническим эндометритом.

Впервые продемонстрирована информативность метода оптической когерентной томографии в визуализации патоморфологических особенностей гипопластического варианта хронического эндометрита и «тонкого эндометрия», разработаны оптические критерии патологии и определены возможности объективизации данного диагностического подхода.

Представлена диагностическая ценность новых подходов к скринингу и мониторингу состояния эндометрия в процессе обследования женщин с расстройствами репродуктивной функции.

Впервые в эксперименте *in vitro* обоснована целесообразность совместного применения медицинского озона и бактериофагов в лечении хронического воспаления в полости матки.

Впервые предложен этиопатогенетический подход к отбору пациенток с ХЭ для проведения персонализированного лечения в зависимости от особенностей микробной контаминации эндометрия, морфотипа воспаления, с учетом показаний и противопоказаний к медикаментозным и немедикаментозным воздействиям.

Научно обоснована целесообразность и эффективность воздействия новых сочетанных биотехнологических методик лечения (бактериофаголазеротерапия, озонотерапия, сочетанная биорезонансная ЭМ и антимикробная терапия) на различные факторы этиопатогенеза хронического эндометрита.

Впервые патогенетически обоснована и доказана эффективность совместного применения плацентарной и низкоинтенсивной лазерной терапии в восстановлении менструальной и репродуктивной функции у пациенток с «тонким эндометрием».

Впервые обоснована, апробирована и внедрена интегральная система поэтапного персонализированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации при хроническом эндометрите и «тонком эндометрии» для повышения репродуктивного потенциала у пациенток с данной патологией.

Доказано, что разработанная стратегия ведения больных представляет собой новый концептуальный диагностический и лечебный подход к женщинам с «маточным фактором» нарушений фертильности.

### **Научно-практическая значимость исследования**

На основании полученных научных данных расширены представления об этиопатогенезе хронического воспаления эндометрия и его исхода в «тонкий эндометрий», а также роли этой патологии в нарушении репродуктивной функции. В диссертации разработан и научно обоснован комплексный подход к восстановлению репродуктивной функции у женщин с патологией эндометрия.

Разработан поэтапный алгоритм диагностики патологии эндометрия у больных с нарушениями репродуктивной функции с применением анализа менструальной крови на биомаркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и интегративного прогностического показателя в качестве скринингового метода, что позволяет осуществлять отбор пациенток для дальнейшего дифференцированного углубленного обследования. Применение теста менструальных выделений также обеспечивает возможность оценки в динамике (мониторинга) эффективности лечебных мероприятий у женщин с патологией эндометрия, не прибегая к повторным инвазивным вмешательствам.

Продемонстрировано, что применение ОКТ-ГС у больных с гипопластичным эндометрием оптимизирует тактику ведения женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, особенно при сомнительных результатах УЗИ и невозможности выполнить оценку менструальных выделений. Разработана новая система эндоскопической аппликации, включающая совместное применение гистероскопии и оптической когерентной томографии эндометрия.

Показана диагностическая ценность предлагаемых эндометриальных тестов как составных частей единого оптимизированного алгоритма. Разработан новый способ прогнозирования обсемененности эндометрия в зависимости от уровня интерлейкина-6 в менструальной крови (Патент на изобретение № 2646373 от 05.03.2018 г. «Способ прогнозирования эндометриопатии у женщин с репродуктивными нарушениями»).

Доказана эффективность дифференцированного выбора схемы лечения при ХЭ в зависимости от особенностей микробной контаминации эндометрия, морфотипа воспаления, с учетом показаний и противопоказаний к немедикаментозным воздействиям.

Проведена широкомасштабная работа в условиях Нижегородского региона по повышению микробиологической эффективности бактериофагов путем сбора, идентификации и включения в производственный цикл биопрепаратов патогенных культур микроорганизмов, выявленных из полового тракта больных с инфекционно-воспалительными процессами.

Разработаны новые биотехнологии сочетанного применения препаратов поливалентных бактериофагов и немедикаментозных методов в комплексной терапии ХЭ, что эффективно в плане санации эндометрия и потенциально снижает возможный риск неблагоприятных побочных реакций антимикробных химиопрепаратов (Патент на изобретение № 2493863 от 27.09.2013 г. «Способ лечения хронического



неспецифического эндометрита»; Патент на изобретение № 2612087 от 02.03.2017 г. «Способ лечения хронического воспаления эндометрия»).

Предложен новый способ лечебно-реабилитационных мероприятий при «тонком эндометрии» у пациенток, ранее безуспешно леченных с применением гормонотерапии, включающий комбинацию внутривенного и внутриматочного введения гидролизата плаценты в сочетании с инфракрасным низкоинтенсивным лазерным излучением, что является патогенетически обоснованным в связи с улучшением репродуктивных исходов у данной когорты больных (Патент на изобретение № 2655538 от 28.05.2018 г. «Способ лечения эндометриальной дисфункции»).

На основании результатов диссертационного исследования Минздравом Нижегородской области издано информационное письмо «Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» у женщин с нарушениями фертильности».

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования базировалась на принципах медицины, основанной на доказательствах. Работа проведена с участием трех клинических баз кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ и иных ЛПУ в период с 2010 по 2020 годы. В ходе планирования ее дизайна проведено доклиническое экспериментальное исследование по изучению взаимного влияния различных лечебных факторов для обоснования целесообразности их совместного применения. В дальнейшем для разработки новых способов диагностики и прогнозирования, а также для оценки клинической эффективности сочетанных лечебных методик проведено проспективное сравнительное многоцентровое когортное исследование, в которое было включено в соответствии с критериями включения и исключения 630 женщин. С целью выявления клинико-anamnestических факторов риска перехода ХЭ в «тонкий эндометрий» проводилось исследование типа «случай-контроль».

В целом для решения поставленных в данной работе цели и задач мы применяли комплексный подход, который включал в себя анамnestические, клинические, микробиологические, иммуноферментные, молекулярные, морфологические, иммуногистохимические, инструментальные и статистические методы. Исследования проводились в соответствии с клиническими протоколами, одобренными решениями Локального Этического Комитета по проведению научных исследований с участием человека и/или животных в качестве объекта исследования ФГБОУ ВО НижГМА и ПИМУ Минздрава России, с использованием сертифицированного, зарегистрированного в установленном порядке и поверенного оборудования. Помимо высокоспециализированного лабораторного оборудования, высокая точность результатов достигалась путем контроля качества лабораторных тестов, который включал ежедневный внутренний контроль и калибровку и внешнюю оценку качества – программа Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (№ 08952 в реестре ФСВОК) и Международная программа EQAS (BIO-RAD, США).

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Использование теста менструальных выделений с определением биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса в качестве скрининга позволяет определить показания для инвазивных диагностических вмешательств, индивидуализировать терапию, а также оценить эффективность проведенных лечебно-восстановительных мероприятий в динамике у пациенток с нарушениями фертильности.

2. Включение в алгоритм обследования пациенток с ХЭ и «тонким эндометрием» метода ОКТ-гистероскопии позволяет выявить оптические признаки хронического воспаления эндометрия без повреждения его ткани.

3. Дифференцированное применение сочетанной бактериофаго-лазеротерапии, озono-бактериофаготерапии, биорезонансной электромагнитной терапии и антимикробных средств оказывает позитивное влияние на клиническое течение заболевания, ближайшие и отдаленные результаты восстановления эндометриальной функции, включая репродуктивные исходы. В основе эффективности данных терапевтических методик лежит адекватная коррекция иммунологических нарушений, гемодинамических расстройств, а также улучшение структурно-функциональных характеристик эндометрия, что доказывает этиопатогенетическую обоснованность и целесообразность применения предложенных способов лечения у пациенток с ХЭ.

4. Использование сочетания плацентарной и лазерной терапии в реабилитации пациенток с «тонким эндометрием» обеспечивает позитивное влияние на прирост эндометрия, параметры субэндометриального кровотока, рецепторную чувствительность, а также менструальную и репродуктивную функции.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором самостоятельно проведен анализ литературных источников и написан обзор, организован и проведен доклинический эксперимент, отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения, клиническое обследование женщин, наблюдение за ними в динамике, 85% диагностических (ГС, ОКТ-ГС, пайпель-биопсия эндометрия, забор менструальной крови, УЗИ), 80% лечебных (внутриматочные орошения, лазерная терапия, озонотерапия, электромагнитная терапия) процедур, систематизация данных с созданием их электронной базы, анализ и описание статистико-математической обработки результатов исследования, оформлены заявки на изобретения, научные статьи для публикаций, написан текст диссертационного исследования, а также сформулированы выводы, практические рекомендации с предложенными диагностическими и лечебными алгоритмами и внедрены результаты работы в практику. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Автором организована и скоординирована работа по направлению культур этиологически значимых возбудителей инфекционно-воспалительных процессов из различных ЛПУ г. Нижнего Новгорода амбулаторного и стационарного звена, в том числе акушерско-гинекологического профиля, для подбора, адаптации и повышения литической активности фагов в цикле производства биопрепаратов филиала «Имбио» НПО «Микроген».

За вклад в развитие биомедицинских технологий в России 11.12.2019 года автор награжден нагрудным знаком Фонда им. Филатова. За вклад в организации и координации взаимодействия клинических ЛПУ и производственной базы биопрепаратов «Имбио» 01.02.2021 года автор награжден Благодарственным письмом НПО «Микроген».

### **Апробация результатов исследования**

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены в рамках научно-практических мероприятий различного уровня. Результаты исследования и разработанные на их основе рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России для преподавания дисциплины «Гинекология» студентам лечебного факультета, клиническим ординаторам, врачам слушателям курсов повышения квалификации, а также в практическую работу ряда медицинских учреждений г. Нижнего Новгорода: ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №29», ООО «Клиника современных технологий «Садко».

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Работа прошла экспертизу на заседании Проблемной комиссии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России и рекомендована к защите.

### **Публикации по теме исследования**

По теме диссертации опубликована 71 печатная работа, в том числе 33 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, том числе получено 4 патента на изобретения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, девяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 309 страницах машинописного текста, содержит 46 таблиц и 33 рисунка. Список литературы включает 503 источника, из них 276 отечественных и 227 — иностранных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объект и программа исследования**

Настоящее исследование проведено с участием 630 пациенток, проходивших обследование, лечение и реабилитацию на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

Общие критерии включения в исследование: возраст от 19 до 43 лет, заинтересованность в беременности, отсутствие приема антимикробных и

гормональных препаратов в течение 2-3 месяцев, предшествующих настоящему исследованию, а также оформленное информированное согласие на участие в исследовании.

Общие критерии исключения из исследования: аномалии и пороки развития половых органов, гиперпластические процессы эндометрия, синехии полости матки (до гистерорезектоскопии), генитальный эндометриоз, подслизистая миома матки, наличие интерстициальных и субсерозных миоматозных узлов больших размеров, непроходимость маточных труб, опухоли яичников, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-3 ст., декомпенсированный сахарный диабет, ожирение с ИМТ>35, выраженный гипо- и гипертиреоз, антифосфолипидный синдром, уровень антимюллерова гормона < 0,5 нг/мл, низкое качество эмбрионов (в протоколах ВРТ), противопоказания для проведения физиотерапии, добровольный отказ от участия в исследовании.

Согласно поставленным цели и задачам работы были сформированы 2 когорты пациенток, в каждой из которых представлены основная и контрольная группы.

**I основная группа:** пациентки с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями — 317 чел.

В зависимости от используемых методов лечения пациентки I основной группы подразделены на 3 подгруппы.

**Ia подгруппа:** 100 пациенток, получавших сочетанную бактериофаго-лазеротерапию.

Критерии включения: неспецифический характер микробной флоры эндометрия, чувствительной к действию пиобактериофага, морфологически подтвержденный ХЭ, нормо- или гипопластический тип воспаления.

**Iб подгруппа:** 157 пациенток, получавших сочетанную озono-бактериофаготерапию.

Критерии включения: сложное микробное поражение эндометрия, включая анаэробные микроорганизмы и грибы, морфологически подтвержденный ХЭ, нормо- или гиперпластический вариант воспаления, наличие противопоказаний к лазеротерапии.

**Iв подгруппа:** 60 пациенток, получавших в комплексном противовоспалительном лечении низкочастотную биорезонансную магнитотерапию и антимикробные препараты.

Критерии включения: смешанное специфическое вирусно-бактериальное поражение эндометрия, морфологически подтвержденный ХЭ.

**I контрольная группа:** 86 чел. с расстройствами фертильности, получавших стандартное традиционное противовоспалительное лечение ХЭ.

Критерии включения: контингент, проходивший обследование и лечение на базе различных медицинских центров и женских консультаций города Нижнего Новгорода, морфологически подтвержденный ХЭ.

**II основная группа:** пациентки с «тонким эндометрием» и расстройствами детородной функции, получавшие сочетанную плацентарно-лазерную терапию — 111 чел.

Критерии включения: толщина эндометрия в «окно имплантации»  $\leq 7$  мм, предшествующее традиционное лечение без позитивного репродуктивного исхода, отсутствие микрофлоры в полости матки.

**II контрольная группа:** пациентки с нарушениями репродуктивной функции на фоне «тонкого эндометрия», получавшие традиционную циклическую гормональную и физиотерапию — 56 чел.

Критерии включения: контингент с расстройствами фертильности, проходивший обследование и лечение тонкого эндометрия на базе различных медицинских центров и женских консультаций города Нижнего Новгорода.

Для разработки референсных значений биомаркеров менструальной крови и оптических критериев структуры нормального эндометрия при ОКТ-исследовании нами была сформирована также **III контрольная группа:** пациентки с бесплодным браком, обусловленным мужским фактором, и здоровые пациентки, планирующие беременность — 60 чел.

Основываясь на полученных данных о характере этиологических факторов, результатах эндоскопического исследования, а также морфотипе воспаления, больным назначалась персонализированная терапия ХЭ (сочетанная бактериофаголазеротерапия, озонотерапия, биорезонансная ЭМТ в сочетании с антимикробными препаратами).

Стандартное традиционное противовоспалительное лечение ХЭ в I группе контроля представляло собой комбинацию 2–3 антимикробных препаратов, а также иммуномодулирующие, дезагрегантные, нестероидные противовоспалительные средства, витаминно-минеральные комплексы, физиотерапию (системную магнитотерапию в импульсном режиме переменного магнитного поля с вариациями индукции 3,5–32 мТл и частотой 100 Гц, 10 процедур длительностью по 20 мин согласно клиническим рекомендациям «Магнитотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах» / под ред. Герасименко М.Ю. – М., 2015. – 47 с. и «Применение общей магнитотерапии в клинической практике»/ А.Г. Куликов, О.В. Ярустовская, М.Ю. Герасименко и др. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 48 с.).

При наличии «тонкого эндометрия» и ассоциированных с ним репродуктивных нарушений назначалась сочетанная плацентарно-лазерная терапия, включающая внутриматочное и внутривенное введение гидролизата плаценты.

Традиционный подход к реабилитации пациенток с «тонким эндометрием» включал в себя пероральный прием эстрадиола валерата в дозе 4–6 мг с 5 по 25 день менструального цикла и дидрогестерона в дозе 20 мг в сутки с 16 по 25 день менструального цикла в течение 3 месяцев, а также курс системной магнитотерапии.

#### **Методы исследования**

**Клинико-статистическое обследование** проводили при помощи заполнения разработанной карты, в которую заносились данные из медицинской документации гинекологической больной, и состояло из анализа определенных параметров, включая возраст, семейную и профессиональную принадлежность, жалобы и анамнез заболевания, характер репродуктивных и менструальных нарушений, преморбидного фона, результаты обследований, анализов и тестов. Наряду с методами общеклинического обследования использовались специальные методы диагностики.

**Ультразвуковое исследование** проводилось дважды на 5–9-й и 19–23-й дни менструального цикла с использованием аппаратуры экспертного класса.

Спектральный доплерометрический анализ кровотока в сосудах матки проводили в предполагаемое «окно имплантации». Показатели кривой скоростей кровотока измеряли на протяжении двух последовательных сердечных циклов с усреднением полученных данных, анализировали индекс резистентности (ИР).

Для *оценки микрофлоры полового тракта* молекулярно-биологическое исследование влагалища, цервикального канала и эндометрия проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием методики Фемофлор-скрин для качественной и количественной детекции микробов. Клинический материал для ПЦР-исследования и посева эндометрия на аэробную и анаэробную флору забирали из полости матки при помощи атравматической пайпель-кюретки с исключением контаминации вагинальной микрофлорой.

*Тестирование биомаркеров в менструальной крови* с определением интерлейкина-6 (IL-6), sE-селектина (sE-selectin) и глутатион пероксидазы-1 (Gpx1) осуществлялось с применением метода иммуноферментного анализа.

Референсные значения (нормы), определенные в менструальной крови здоровых женщин-добровольцев, составили: IL-6: 500–3000 пг/мл, sELAM: 4–27 нг/мл, Gpx-1: 4–310 нг/мл (для Immulite 1000). Все использованные лабораторные тест-системы валидизированы производителями для определения данных биомаркеров в любых биологических средах.

*Гистероскопия* выполнялась на 5–9-й день менструального цикла у пациенток с ХЭ и у пациенток с «тонким эндометрием» на 19–23-й день цикла. В рамках настоящего исследования в процессе гистероскопии проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) эндометрия (*ОКТ-гистероскопия*) и забор пайпель-биоптата эндометрия для морфологического и/или иммуногистохимического исследований. Для проведения ОКТ использована установка «ОКТ-1300У» (ИПФ РАН, ООО «Биомедтех», Н. Новгород) с техническими параметрами: длина волны излучения – 1280 нм, разрешение по глубине – 15 мкм, латеральное – 20 мкм, глубина зондирования – 1,5–2 мм, эндоскопический сменный зонд 2,4 мм в диаметре, время получения ОКТ-изображения 8 кадров в секунду. ОКТ-изображения получали в виде последовательности В-сканов, объединенных в видеофильм.

*Морфологическое исследование* эндометрия включало в себя обзорную гистологию и иммуногистохимию. Забор материала проводился при помощи пайпель-биопсии в предполагаемое «окно имплантации». При *оценке экспрессии рецепторов* к половым стероидам учитывали процент окрашенных антителами клеток и интенсивность окрашивания. Выраженность экспрессии оценивали при помощи методики подсчета H-score по формуле:  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где, а — доля слабо окрашенных ядер клеток, %; b — доля умеренно окрашенных ядер клеток, %; c — доля сильно окрашенных ядер клеток, %. Степень выраженности (КЭ) экспрессии к эстрогену и прогестерону расценивали так: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 баллов — слабая экспрессия, 101–200 баллов — умеренная экспрессия, 201–300 баллов — выраженная экспрессия.

Для *статистической обработки* результатов исследования в качестве программного обеспечения использовали пакеты прикладных программ IBM SPSS Statistics 19, Statistica 6.05, 12.0, Biostat, Microsoft Excel, LibreOffice Calc. Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова.

Для проверки статистических гипотез использовались: параметрический критерий Стьюдента, непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Близкие к нормальному распределению признаки описывались как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD). Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Исследование взаимосвязи между количественными признаками оценивали с помощью парного коэффициента корреляции (r) Спирмана. Моделирование вероятности событий осуществлялось методом логистической регрессии с пошаговым включением и исключением потенциальных предикторов. С целью определения диагностической эффективности, прогностической ценности исследуемых параметров, качества и предсказательной способности модели был проведен ROC-анализ с вычислением площади под кривой — AUC (Area Under Curve). Для бинарных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ, OR, Odds Ratio) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). С целью объективизации результатов ОКТ эндометрия использовался компьютерный анализ гистограмм, на основе которого была разработана методика численной оценки полученных ОКТ-изображений. Для анализа согласованности характеристик ОКТ-изображений между визуальной и компьютерной оценкой использован метод Блэнда-Алтмана. Для адекватного и объективного сопоставления эффективности проведенных лечебных мероприятий использовали метод линейной регрессии и уравнения, отражающие скорость снижения уровня ИЛ-6. Для обработки частотных (качественных переменных) указывали абсолютные значения и относительные величины (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса или критерия Фишера.

В качестве порогового уровня значимости  $p$  принято его значение 0,05, ниже которого различия расценивались как статистически значимые.

### **Результаты и обсуждение результатов исследования**

Полученные в ходе настоящей работы данные не противоречат общеизвестным сводным сведениям относительно общей характеристики обследованного контингента больных [Толибова Г.Х., 2018; Ищенко А.И., 2018; Liu К.Е., 2019; Buzzaccarini G., 2020]. Так, собственные исследования показали, что среди женщин как с ХЭ, так и с ТЭ, наибольшее количество больных приходилось на возраст 26–35 лет (71,7% для ХЭ и 76,65% для ТЭ). Статистический анализ не выявил существенных возрастных различий в группах сравнения внутри каждой когорты ( $p > 0,05$ ), однако отличался между самими когортами в сторону увеличения возраста у больных с «тонким эндометрием» ( $p < 0,05$ ). Давность установления диагноза ХЭ в среднем составляла  $2,84 \pm 0,07$  лет, а ТЭ —  $5,83 \pm 0,22$  года, что может быть свидетельством последовательности и углубления структурных изменений в ткани слизистой полости матки с течением времени. Анализ особенностей менструальной функции показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и продолжительность менструации в целом соответствуют нормальным физиологическим показателям [Толибова Г.Х., 2018; Ищенко А.И., 2018]. Обращает на себя внимание, что в случае «тонкого эндометрия» доминирующим проявлением был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций. При сборе фертильного анамнеза у больных с патологией эндометрия установлено, что к моменту вступления в настоящее исследование

большинство, а именно 68,4% женщин, не имели детей, причем наиболее частой причиной было вторичное бесплодие, на что указывают и другие исследователи [Кузнецова И.В., 2015].

Современные представления о формировании ХЭ рассматривают взаимосвязь развития несостоятельного эндометрия с генитальной и экстрагенитальной патологией [Сандакова Е.А., 2017; Ищенко А.И., 2018]. Согласно собственным исследованиям, типичными клинико-anamnestическими характеристиками больных с расстройствами фертильности на фоне патологии эндометрия воспалительного генеза являлись различные нарушения менструального цикла, отягощенный фертильный анамнез, высокая частота предшествующих внутриматочных вмешательств, перенесенные урогенитальные инфекции. Из сопутствующих заболеваний полового тракта отмечались: хронический сальпингоофорит 257 (45,1%), цервицит 296 (51,9%), цервикальная эктопия 387 (67,9%), рецидивирующий бактериальный вагиноз 160 (28,07%), миома матки небольших размеров 31 (5,4%). Среди сопутствующей экстрагенитальной патологии, как в первой, так и во второй когорте больных, чаще всего встречались очаги хронической инфекции, такие как хронический цистит, пиелонефрит, гастродуоденит, тонзиллит, синусит, холецистит. В ряде публикаций описан «cross-organ»-эффект для органов малого таза, когда патологические изменения в них могут быть индуцированы острым или хроническим воспалением в близлежащих или отдаленных органах за счет активации вегетативной нервной системы и при участии различных медиаторов, включая цитокины [Сандакова Е.А., 2017; Мальцева Л.И., 2019; Chen С., 2017]. По данным статистического анализа в качестве клинико-anamnestических факторов риска формирования «тонкого эндометрия» как исхода хронического эндометрита нами была расценена большая длительность заболевания (в среднем на 3 года — AUC=0,88), большая частота вторичного бесплодия (62,1% при ТЭ против 26,7% при ХЭ — AUC=0,77; ОШ 4,08 95%ДИ [0,13;6,71]), наличие гипоменструального синдрома в виде скудных менструаций (в 2 раза чаще — AUC=0,616; ОШ 2,7 95%ДИ [0,09;4,36]), более старший репродуктивный возраст (в среднем на 2 года — AUC=0,613), которые очевидно служат предикторами прогрессирующей эндометриальной дисфункции. Для логистической регрессии предсказательная способность модели, включающей все 4 параметра, составила 65,8%.

Результаты микробиологического исследования свидетельствовали о преимущественно ассоциативном характере флоры, что подтверждает данные литературы [Муравьева В.В., 2015; Гомболевская Н.А., 2016; Толибова Г.Х., 2018; Тапильская Н.И., 2019; Мальцева Л.И., 2020; Cicinelli E., 2015]. Оценка микробиоценоза влагалища и цервикального канала, а также эндометриальной микроэкосистемы позволила нам констатировать разноплановое преобладание флоры в биологических нишах. Выяснилось, что некоторые микроорганизмы (стрептококки, уреоплазмы, хламидии, анаэробы, актиномицеты, цитомегаловирус) достоверно чаще обнаруживались в полости матки по сравнению с нижним отделом полового тракта. Особо следует отметить, что тщательной детекции микроорганизмов у больных с ХЭ в нашем исследовании была отведена важнейшая роль, поскольку именно характер контаминирующей флоры был взят за основу персонализированного этиопатогенетического подхода к терапии ХЭ. Длительность заболевания, по нашим данным, слабо обратно коррелирует (коэффициент Спирмана -0,011, уровень



значимости  $p=0,45$ ) с вероятностью микробной контаминации полости матки, то есть чем продолжительнее протекает воспалительный процесс, чем меньше вероятность того, что удастся обнаружить микрофлору в эндометрии. Стоит подчеркнуть, что в ходе определения чувствительности выявленной флоры к антимикробным химиопрепаратам микроорганизмы были либо устойчивы, либо демонстрировали низкую чувствительность к основным группам антибиотиков в 37% случаев, что не противоречит современным данным [Козлов Р.С., 2016; Информационный бюллетень ВОЗ от 5 февраля 2018 г. Устойчивость к антибиотикам].

При УЗ-доплерометрии субэндометриальной зоны в «окно имплантации» нами было показано, что в средних и мелких сосудах из бассейна маточной артерии наблюдается повышение средних значений показателей сосудистого сопротивления (индекса резистентности). В целом полученные от УЗ-визуализации данные подтверждают литературные сведения [Вартанян Э.В., 2015; Каткова Н.Ю., 2016; Wanderley, 2016; Озерская И.А., 2018; Казарян Г.Г., 2021].

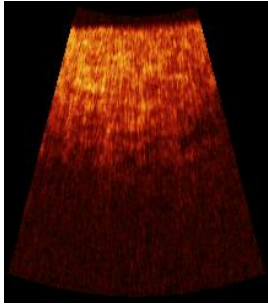
Обсуждая проблемы диагностики репродуктивно значимой патологии эндометрия, необходимо отметить, что ряд исследователей ставит под сомнение ценность изолированной гистероскопической оценки состояния эндометрия для детекции хронического воспаления в полости матки [Толибова Г.Х., 2018; Оразов М.Р., 2020]. Подчеркивается, что игнорирование сравнительного анализа истероскопической и морфологической картин «обедняет» диагностику [Толибова Г.Х., 2018; Moreno I., 2018; Cicinelli E., 2019; Zargar M., 2020]. Несмотря на то, что многими авторами обнаружение плазматических клеток обозначается как основа морфологической верификации ХЭ [Унанян А.Л., 2017; Huang W., 2020; Buzzaccarini G., 2020], в нашем исследовании детекция плазмоцитов произошла в среднем в 85% случаев, тогда, как наиболее постоянными признаками ХЭ, по собственным данным, являлись лимфоидные инфильтраты и фиброз стромы (96–98%). Таким образом, визуализация признаков фиброза может служить надежным маркером ХЭ.

Что же касается эндоскопического исследования, то оно далеко не всегда позволяет получить визуальное подтверждение фиброзных и склеротических изменений в эндометрии. Так, чувствительность гистероскопии в этом отношении, по нашим данным, составила 18%, специфичность 83%, а диагностическая точность лишь 29%. В поисках повышения диагностической эффективности и безопасности при проведении обследования женщин с репродуктивно значимой патологией эндометрия нами был включен в диагностический комплекс метод оптической когерентной томографии в процессе рутинной гистероскопии (ОКТ-ГС).



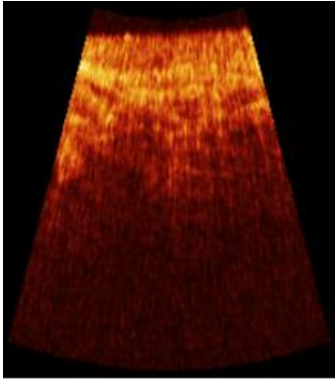
**Рисунок 1. ОКТ-зонд в рабочем канале гистероскопа**

Было показано, что ОКТ способна неинвазивно визуализировать фиброз эндометрия. Сопоставление гистологических и ОКТ-данных позволило установить, что наличие фиброза на ОКТ-изображениях проявляется в виде областей с высоким уровнем ОКТ-сигнала (яркие светлые зоны), существенно превышающем таковой для условной нормы, за которую мы приняли изображение без участков усиления сигнала у здоровых женщин [Kirillin M.Y., 2017].

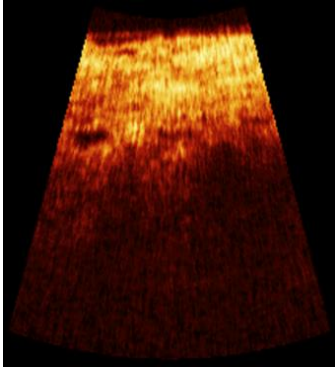
Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 30-ти лет, вторичное бесплодие в течение 3-х лет, мужской фактор. Подготовка к ВРТ	 <p>Однородное томографическое изображение с умеренным равномерным спаданием оптического сигнала по глубине</p>	0	Патологии не выявлено	Эндометрий в поздней фазе пролиферации

**Рисунок 2. Гисто-томографическое сопоставление картины нормального эндометрия**

Выявление степени выраженности фиброза базировалось на методике численной оценки полученных ОКТ-изображений, основанной на компьютерном анализе гистограмм, что позволяло характеризовать глубину фиброза (склероза) по пятибалльной шкале.

Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 29-ти лет, первичное бесплодие в течение 3-х лет, 2 неудачные попытки ЭКО и ПЭ. Хронический эндометрит	 <p>Изображение эндометрия с участками небольшого повышения интенсивности ОКТ-сигнала</p>	1,5	Слизистая полости матки неравномерно окрашенная, рыхлая	В строме выраженная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация на фоне слабого диффузного склероза и множественных мелких геморрагий. Картина хронического эндометрита

**Рисунок 3. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с признаками диффузного фиброза**

Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 35-ти лет, вторичное бесплодие в течение 4,5 лет. В анамнезе 1 роды, 1 медицинский аборт, 1 НБ, ВМС в течение 2-х лет. Хронический эндометрит	 <p>Визуализируются участки различной формы и размеров с чередованием снижения интенсивности сигнала (темные зоны) со значительным повышением (яркие зоны)</p>	4,5	Слизистая полости матки неравномерной толщины и окраски, при контакте умеренно кровоточит, в области передней стенки и дна имеются белесоватые участки, фиброз?	В строме имеется выраженный склероз, отек, геморрагии и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Полнокровие сосудов. Картина хронического эндометрита с обострением

**Рисунок 4. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с выраженным фиброзом и отеком (в стадии обострения)**

Кроме того, известно, что признаком острого или обострения хронического воспалительного процесса в любой живой ткани является экссудация и отек. На ОКТ-картинах эндометрия это выглядит как снижение уровня оптического сигнала (темные зоны), что помогает дифференцировать различные фазы воспалительной реакции и оптимизировать в дальнейшем лечебную тактику при ХЭ.

По нашим данным, чувствительность метода ОКТ для определения фиброза как постоянного маркера ХЭ составила 85%, специфичность — 50%, диагностическая точность — 79%.

Таким образом, полученные нами результаты позволили прийти к заключению, что сочетание рутинной гистероскопии с оптической когерентной томографией обеспечивает дополнительные возможности визуализации и тем самым расширяет диагностический потенциал в плане оценки слизистой полости матки при гипоплазии эндометрия. Очевидно, что методика ОКТ-гистероскопии осуществляет малоинвазивную оценку эндометрия и проведение «оптической биопсии» его ткани, что отвечает требованиям информативности и безопасности диагностики.

Максимально снизить риски внутриматочных вмешательств позволяет метод оценки биомаркеров в менструальной крови. Комплексный анализ менструальных выделений, являющихся непосредственным отделяемым-субстратом из предполагаемого очага, представляется одним из наиболее перспективных методов, характеризующих выраженность патологического процесса в эндометрии, о чем и ранее сообщалось некоторыми исследователями [Дикарева Л.В., 2013; Viana G.A., 2015]. По нашему мнению, имеется ряд лабораторных показателей, которые ввиду их биологической роли и простоты определения наиболее оптимально тестировать в образце менструальной крови при помощи ИФА-метода: ферменты антиоксидантной системы, цитокины и молекулы адгезии, концентрации которых отражают выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Мы полагаем, что высокоинформативным является предложенный нами способ вычисления прогностической вероятности патологии эндометрия на основе определения комплекса биомаркеров в менструальной крови. Он позволяет провести интегративную и более объективную неинвазивную оценку различных патогенетических звеньев патологического процесса в полости матки, индуцированного воспалением. Для анализа и предсказания результатов нами была создана математическая формула:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_3 + bx_2 + cx_1 + d)}} \quad (1)$$

где  $x_1$  - Gpx-1 (пг/мл),  $x_2$  - sELAM (нг/мл),  $x_3$  - IL-6 (нг/мл)

$a=0,0002782$ ;  $b=0,0381529$ ;  $c=-0,1205126$ ;  $d=-1,1189533$ ;  $e$  (экспонента)=2,7.

На вход формулы подаются результаты анализов пациентки (параметры менструальной крови: интерлейкин-6 (IL-6), глутатион-пероксидаза-1 (Gpx-1), Е-селектин (sELAM), а на выходе представлена вероятность наличия заболевания при пороговом значении  $P=0,29$  (29%). Для критерия выбора порога отсечения было задано требование максимальной суммы чувствительности и специфичности. Если вычисленное значение  $P$  по формуле выше порога, то в таком случае пациентку следует

отнести к группе риска и заподозрить наличие у нее патологии эндометрия, обосновав тем самым более углубленное обследование. Диагностическая чувствительность данного теста составляет 93,3%, специфичность – 92,86%. Тест демонстрирует высокую положительную прогностическую ценность — 97,6% и отрицательную прогностическую ценность на уровне 69,5%, что было подтверждено в ходе собственных исследований арбитражными морфологическими критериями. Мы считаем, что особая практическая значимость теста менструальных выделений с вычислением прогностического показателя Р заключается в четком обосновании показаний к проведению инвазивных внутриматочных вмешательств у женщин с репродуктивными неудачами, а также для планирования, персонализации и оценки эффективности этиопатогенетической терапии.

После соответствующего обследования в дальнейшем всем 317 больным с ХЭ из основной группы 1 когорты на основании результатов клинико-лабораторных исследований была назначена противовоспалительная терапия. Двухуровневая комплексная схема детекции потенциальных этиологических факторов (включая нижний и верхний отделы гениталий) позволила нам осуществить тщательный отбор больных в целях проведения персонализированного этиопатогенетического лечения ХЭ в зависимости от характера микрофлоры и микробных ассоциаций, а также с учетом показаний и противопоказаний к медикаментозным и немедикаментозным методам воздействия.

Целесообразность совместного применения лечебных методик (бактериофаги и НИЛТ, озон и бактериофаги) в комплексе противовоспалительной терапии была обоснована нами, исходя из известных этиопатогенетических взаимодополняющих механизмов влияния каждого из этих факторов, а также опытным путём в доклинических экспериментах. В частности, при облучении препаратов бактериофагов инфракрасным лазерным излучением с наиболее часто применяемыми в терапии частотами установлено, что литическая активность фаговых частиц под воздействием НИЛИ инфракрасного спектра по отношению к ряду потенциально этиологически значимых микроорганизмов имеет выраженную тенденцию к усилению, что имеет потенцирующий эффект воздействия [Мотовилова Т.М. и соавт., 2013]. Отсутствие значимого влияния среднетерапевтических концентраций озонированного физиологического раствора натрия хлорида на функциональные свойства бактериофагов позволяет осуществлять сочетанное применение медицинского озона и антимикробных биопрепаратов без угрозы снижения активности последних [Мотовилова Т.М., 2014].

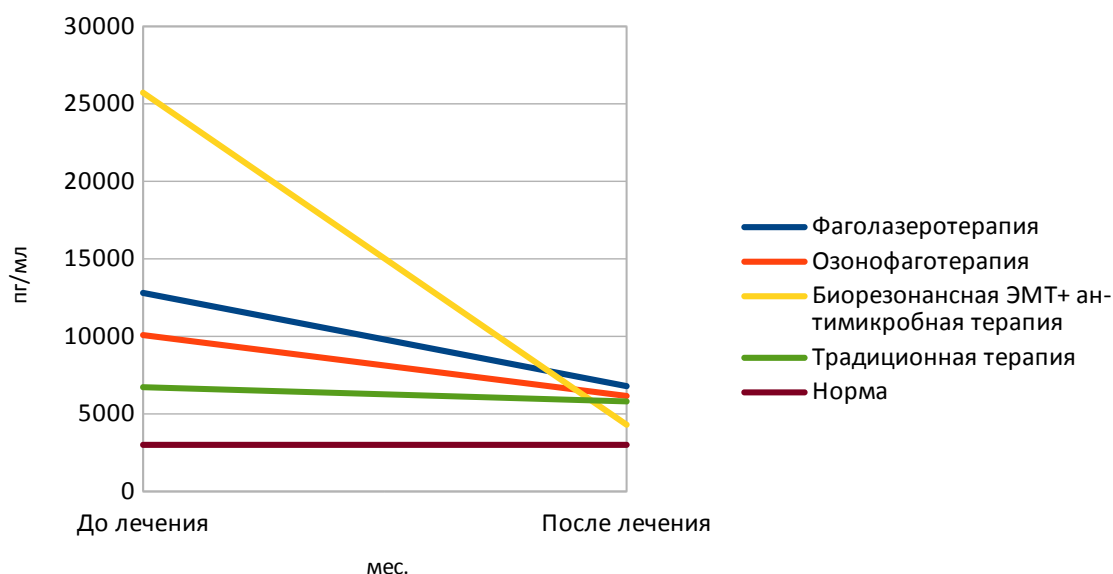
Результаты собственных исследований показали значительный saniрующий эффект бактериофаголазеротерапии (Ia подгруппа с ХЭ) в сравнении с традиционным лечением по отношению к чувствительной микрофлоре из числа условно-патогенных микроорганизмов, чувствительных к фагам: в эндометрии количество стафилококков уменьшилось в 13,5 раз, кишечной палочки в 20 раз, энтерококков в 11 раз, стрептококков в 5,5 раз ( $p < 0,001$ ). Клебсиеллы и протеи в контрольном посеве из полости матки после лечения также не выявлялись ( $p < 0,01$ ). В Ib подгруппе больных с ХЭ в процессе проведенной озонфаготерапии в полости матки количество стафилококков уменьшилось в 28 раз ( $p < 0,001$ ), кишечной палочки в 8,7 раз ( $p < 0,001$ ), энтерококков — в 5 раз ( $p < 0,001$ ); произошла полная 100% санация полости матки

относительно стрептококков, анаэробов, актиномицетов, клебсиелл, протеев и кандид ( $p < 0,001$ ). Микрофлора полового тракта пациенток Ib подгруппы была представлена различными микроорганизмами из числа специфических микробов (бактериями и вирусами) и условно-патогенных в различных ассоциациях. В процессе проведенной сочетанной низкочастотной биорезонансной электромагнитной и персонализированной антимикробной терапии произошло значимое уменьшение частоты выявления микроорганизмов в полости матки: количество *Mycoplasma genitalium* снизилось в 3,53 раза ( $p = 0,012$ ), *Mycoplasma hominis* в 5,88 раз ( $p < 0,001$ ), *Ureaplasma urealyticum* в 9,2 раза ( $p < 0,001$ ), *Herpes simplex I* и *II* типа в 11,6 раза ( $p < 0,001$ ), CMV в 2,4 раза ( $p = 0,03$ ); *Chlamydia trachomatis* и грибы в контрольном образце эндометрия после лечения не идентифицировались ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе сравнения столь ярких результатов при лечении ХЭ добиться не удалось.

Несмотря на то, что статистически значимые различия в параметрах ИР РА, БА и СА после лечения имели место у пациенток как с бактериофаголазеротерапией (Ia подгруппа), так и с традиционным лечением, результаты подробного статистического анализа позволили сделать вывод, что методика бактериофаголазеротерапии оказывает значительно более выраженное позитивное воздействие на улучшение кровотока в мельчайших сосудах бассейна маточной артерии (спиральных артериях). Вероятно, это обусловлено известными механизмами влияния НИЛИ на микроциркуляторное русло [Абдрахманова А.И., 2015; Конопля А.А., 2016; Зуев В.М., 2020]. После сочетанной озонотерапии по сравнению с общепринятым лечением было установлено, что наиболее существенное снижение ИР наблюдалось в мелких артериях у больных Ib подгруппы. Мы подтвердили данные, представленные ранее другими авторами, о позитивном воздействии медицинского озона на сосудистый фактор воспаления [Мальшикина А.И., 2015; Гречканев Г.О., 2018]. Относительно влияния низкочастотной ЭМТ в сочетании с антимикробным воздействием на микроциркуляторное русло бассейна маточных артерий у больных с ХЭ было выяснено, что достоверные изменения в динамике ИР до и после лечения с применением низкочастотной электромагнитной терапии и антимикробных препаратов отмечены лишь относительно радиальных артерий ( $p < 0,05$ ); кровотоков на уровне БА и СА существенно не изменился в сравнении с традиционным лечением ( $p = 0,62$ ).

В целях углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия используемых сочетанных методик при хроническом эндометрите нами было проанализировано состояние местных иммунных механизмов защиты с оценкой динамики ИЛ-6, растворимого sE-селектина и ГПО-1. Подробно изучая выраженность воспалительной реакции в полости матки и ее зависимость от различных факторов, мы оценивали концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 в менструальных выделениях больных. Во всех группах пациенток изначально уровень ИЛ-6 был существенно повышен, что согласуется с результатами, полученными Tortorella et al., 2018. При этом мы обратили внимание на то, что исходные значения провоспалительного цитокина различались в основных подгруппах и группе контроля. Видимо, это было обусловлено разнородностью микрофлоры, морфотипов воспаления в каждой из анализируемых выборок и/или длительностью течения инфекционного процесса, что, в свою очередь, определяет степень выраженности воспалительной реакции [Каграманова Ж.А., 2014; Петров Ю.А., 2016; Радзинский В.Е., 2017; Tortorella

С., 2014]. Анализируя динамику снижения биомаркера воспаления, для более адекватного и объективного сопоставления эффективности проведенных лечебных мероприятий мы сочли целесообразным представить наглядный график изменения уровней ИЛ-6 в менструальной крови.



**Рисунок 5. Влияние различных лечебных воздействий на концентрацию ИЛ-6 в менструальной крови у больных с ХЭ**

Приведенные ниже уравнения отражают численные значения скорости снижения уровня ИЛ-6 после лечения с применением различных методик:  $f(x)=-21419x+47138$  (биорезонансная ЭМТ в сочетании с антимикробной терапией),  $f(x)=-6010x+18810$  (фаголазеротерапия),  $f(x)=-3925x+14005$  (озонофаготерапия),  $f(x)=-921x+7642$  (традиционная противовоспалительная терапия), где  $x$  — период лечения, мес. [ $0$  = до лечения;  $1$  = после лечения];  $y$  — медианные значения уровней ИЛ-6, пг/мл; численный коэффициент при переменной  $x$  — тангенс угла наклона, характеризующий скорость и интенсивность изменения динамики медианных значений ИЛ-6 при использовании различных методов лечения ХЭ. Для сравнения различий динамика при традиционной терапии принята за 1.

При анализе динамики ИЛ-6 в процессе лечебных воздействий оказалось, что ввиду инертности данного показателя он приходит к норме позднее, чем через 3 месяца. Однако, относительная скорость его снижения при использовании сочетанных методов лечения существенно превосходит таковую при проведении общепринятого лечения ХЭ, а именно: в ходе проведения озонофаготерапии скорость снижения выше в 4,2 раза, фаго-лазеротерапии в 6,5, а биорезонансной ЭМТ в комбинации с персонализированной антимикробной терапией — в 24,6 раза в сравнении с традиционным подходом ( $p<0,001$ ). Таким образом, отчетливая динамика снижения концентрации ИЛ-6 в сравниваемых подгруппах больных с ХЭ подтверждает правильность выбора подхода к персонализации лечения.

При анализе маркера эндотелиальной дисфункции растворимого Е-селектина в менструальной крови было показано, что под влиянием сочетанной бактериофаголазеротерапии (Ia подгруппа) происходит существенное снижение его концентрации,

что свидетельствует о более выраженном уменьшении проявлений эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным подходом. Аналогичная картина отмечена в Ib подгруппе после сочетанной озонотерапии, где было продемонстрировано, что нормальных значений данный параметр через 3 месяца достиг у 66,1% больных, тогда как в группе контроля — лишь у 32,6% ( $p < 0,001$ ). Для оценки состояния антиоксидантной системы защиты на фоне ХЭ мы проанализировали уровни глутатион-пероксидазы-1 в менструальных выделениях. У 70% больных Ia подгруппы с бактериофаголазеротерапией и у 67,4% женщин контрольной группы концентрация фермента ГПО-1 до начала терапии была снижена, что являлось проявлением выраженной антиоксидантной недостаточности. В результате воздействия бактериофаго-лазеротерапии отмечено более значимое увеличение концентрации антиоксидативного фермента ГПО-1 ( $p = 0,028$ ), что говорит об эффективном нивелировании оксидативного стресса в очаге воспаления за счет стимулирования системы антиоксидантов в сравнении с традиционной терапией ХЭ. Что касается Ib подгруппы с озонотерапией, существенных изменений данного параметра не произошло ни в одной из сравниваемых выборок больных ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии значимого влияния данных лечебных факторов на локальную антиоксидантную систему защиты. Однако, несмотря на то, что мы не получили данных о нивелировании проявлений оксидативного стресса в очаге воспаления в Ib подгруппе, наши исследования показали мощный saniрующий эффект сочетания озона и фагов относительно контаминирующей микрофлоры. Так, используемые нами концентрации медицинского озона для внутриматочных орошений были призваны реализовать прежде всего антисептическое воздействие с учетом наличия сложного микробного поражения эндометрия, поэтому в данном случае полученные результаты подтверждают его микробиологический эффект как мощного окислителя [Масленников О.В., 2015; Гречканев Г.О., 2016].

В собственном исследовании мы проанализировали также влияние различных методик лечения на морфологическую и иммуногистохимическую картину воспаления в эндометрии. Было продемонстрировано, что во всех подгруппах больных с ХЭ (Ia, Ib, Iv) снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. При этом существенной динамики частоты детекции стромального фиброза, а также кольцевидного склероза стенок спиральных артерий после проведенной терапии не наблюдалось, так как данные признаки являются показателями более глубоких и иногда необратимых тканевых изменений.

В рамках настоящей работы осуществлялся подробный анализ репродуктивных исходов обследованных пациенток после проведения этиопатогенетической терапии. В каждой группе обеих когорт оценка проводилась в зависимости от характера предшествующих нарушений фертильности и способа достижения беременности: спонтанная беременность или в программе ВРТ (бесплодие, привычное невынашивание, ЭКО и ПЭ) в течение 1,5–2-х лет после лечения.

По нашим данным, среди больных с бесплодием на фоне ХЭ после применения поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 66,7% женщин, что статистически чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ — 57,1%. Частота доношивания беременности до срока родов у больных с бесплодием в анамнезе из основной группы



также существенно превышала подобный показатель в группе сравнения: 50% против 32,1%, при этом репродуктивные потери у этих пациенток в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционного лечения с применением общепринятой антимикробной химиотерапии и физиовоздействия. У больных с привычным невынашиванием в анамнезе частота факта наступления беременности в обеих группах статистически сопоставима ( $p=0,08$ ), однако имело место большее количество пролонгированных и доношенных беременностей после фаголазеротерапии по сравнению с контролем (45% и 30,8% соответственно). Успешное достижение беременности с помощью технологий ВРТ у больных после фаголазеротерапии наблюдалось в 34,2% случаев, в группе с традиционным лечением — в 28,1%, при этом чаще наблюдались преждевременные роды в группе контроля ( $p=0,01$ ).

После применения внутриматочных орошений озонированным физраствором в сочетании с введением поливалентных препаратов бактериофагов беременность наступила у 64,8% ранее бесплодных женщин, что существенно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ — 57,1% ( $p=0,04$ ). Количество своевременных родов у пациенток основной группы с бесплодием в анамнезе также статистически значимо превышало подобный показатель в группе сравнения (51,1% против 32,1%,  $p=0,03$ ). Число неразвивающихся и эктопических беременностей в группе контроля было больше. Частота преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей не отличалась между группами ( $p>0,05$ ). У больных с привычным невынашиванием в анамнезе и после применения ВРТ в целом репродуктивные исходы были статистически сопоставимы в обеих группах наблюдения.

Несмотря на то, что после применения биорезонансной электромагнитной терапии в сочетании с антимикробными препаратами частота наступления беременности у больных с бесплодием и невынашиванием в анамнезе была сопоставима с пациентками группы контроля, вероятность донашивания этих беременностей до срока своевременных родов была статистически значимо выше. Кроме того, после традиционной терапии ХЭ у женщин с различными расстройствами детородной функции в анамнезе чаще встречались гестационные осложнения в ходе наблюдаемой беременности.

Таким образом очевидно, что комплексная этиопатогенетическая терапия ХЭ способствует полноценной имплантации и сокращению повторных репродуктивных потерь у большинства женщин, пролеченных по предложенным сочетанным методикам. Сведения, полученные нами об успешной реализации репродуктивной функции в когорте больных с ХЭ, доказывают обоснованность дифференцированного этиопатогенетического подхода к лечению данной патологии.

Одним из наиболее частых исходов ХЭ является «тонкий эндометрий», проблема которого широко обсуждается в отечественной и мировой литературе [Краснопольская К.В., 2016; Оразов М.Р., 2020; Maekawa R., 2017; Von Wolff M., 2017; Tersoglio A.E., 2019; Gao M., 2019; Miralaei S., 2019]. Ряд специалистов считают на определенном этапе развития патологического процесса в эндометрии термин «хронический эндометрит» неуместным, так как воспалительной реакции в чистом виде давно уже нет, а имеет место угнетение пластических механизмов на уровне клетки как защитного

фактора ее выживания в изменившихся условиях [Илизарова Н.А. и соавт., 2017], а на ультраструктурном уровне выявляются признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [Радзинский В.Е. и соавт. Прегравидарная подготовка: клинический протокол, 2016; Оразов М.Р., 2020]. Результаты нашего исследования созвучны основным положениям данной концепции.

В рамках настоящего исследования мы оценили изменения параметров эндометрия до и после применения сочетанной плацентарно-лазерной терапии в сравнении с традиционным реабилитирующим подходом. В частности, в обеих группах отмечалось увеличение показателя М-эхо под воздействием различных восстановительных мероприятий, однако динамика прироста толщины эндометрия у пациенток после применения плацентарно-лазерной терапии была более выражена в сравнении с традиционной терапией, причем различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). У части женщин, а именно, у 23,4% пациенток основной группы толщина эндометрия через 3 месяца после реабилитации с использованием гидролизата плаценты и низкоинтенсивного излучения ИК-лазера достигала 9-10,2 мм в «окно имплантации», что является наиболее оптимальным для наступления и вынашивания последующей беременности. В контрольной же группе подобных результатов удалось добиться лишь в 12,5% случаев.

Поскольку гидролизат плаценты не обладает селективностью в отношении эндометрия, то при попадании через вену или мышцу в системный кровоток концентрация его в маточном (субэндометриальном) кровотоке, по-видимому, незначительна, что может объяснить недостаточную, либо отсроченную клиническую эффективность данной схемы. Это послужило поводом к использованию комбинации традиционного пути введения гидролизата плаценты с его внутриматочным введением. Мы полагали, что применение внутривенной и внутриматочной плацентарной терапии в сочетании с НИЛИ будет обладать взаимопотенцирующим действием и существенно повысит ожидаемый эффект реабилитирующего воздействия на ткань эндометрия, что и нашло подтверждение в нашей работе. Так, помимо быстрого и выраженного прироста толщины эндометрия, его нормальная трехслойная эхоструктура, восстановилась в 92,5% случаев в основной группе пациенток после сочетанной плацентарно-лазерной терапии и в 68% в контрольной группе.

Через 2,5–3 месяца по окончании лечения в обеих группах больных отмечалось статистически значимое улучшение перфузионных характеристик эндометрия на уровне радиальных и базальных артерий (ИР), при этом у пациенток после плацентарно-лазерной терапии отчетливая динамика восстановления СЭК в мельчайших сосудах — спиральных артериях — была наиболее выражена по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ). Что касается больных с «нулевым кровотоком», то на основании анализа динамики медианных значений измеренных индексов резистентности сосудов различного порядка установлено, что восстановление перфузии эндометрия после плацентарно-лазерной терапии происходит более полноценно по сравнению с традиционным лечением.

Нами было показано, что исходные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 в менструальной крови при ТЭ незначительно превышали нормальные значения — это свидетельствует о поствоспалительных изменениях в полости матки без выраженного

иммунного ответа. Согласно нашим данным, при использовании гидролизата плаценты и низкоинтенсивного лазерного излучения уменьшение концентрации цитокина проявилось более отчетливо в сравнении с группой контроля и характеризовало полное нивелирование поствоспалительных изменений в эндометрии ( $p < 0,01$ ).

В группе пациенток, получавших сочетанное воздействие гидролизата плаценты и НИЛТ, в отличие от группы сравнения, отмечено снижение концентрации растворимого Е-селектина в менструальной крови ( $p = 0,03$ ). Также оказалось, что сочетанный подход с применением плацентарного препарата и НИЛИ гораздо более эффективно в сравнении с традиционной терапией нивелирует проявления оксидативного стресса при дисфункции тонкого эндометрия за счет стимуляции системы антиоксидантов. Это подтверждается существенным повышением содержания фермента глутатион-пероксидазы-1 у пациенток основной группы ( $p < 0,001$ ).

Реализация описанных изменений на тканевом уровне нашла свое подтверждение в результатах ИГХ-исследования образцов эндометрия. По окончании реабилитационных воздействий после применения плацентарно-лазерной терапии отмечено выраженное увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах и в меньшей степени в строме. Аналогично отмечен статистически значимый рост восприимчивости к прогестерону в железах и в строме, который достигал нормальных значений. По окончании традиционной терапии с использованием гормональных препаратов и физиолечения возросла чувствительность к эстрогенам в эпителии желез, тогда как строма по-прежнему оставалась малочувствительной к ним. Что касается восприимчивости ткани эндометрия к ПРГ, то существенного увеличения ее в группе контроля не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Подобные данные приводят литературные источники последних лет, говоря о том, что в генезе реализации нарушений рецептивности эндометрия лежит воспаление, которое запускает процесс снижения восприимчивости ткани к половым стероидам и прогрессирование фиброзных изменений в строме [Оразов М.Р., 2020; Толибова Г.Х., 2020].

Анализируя репродуктивные исходы у женщин с нарушениями фертильности на фоне «тонкого эндометрия» мы установили, что в основной группе у пациенток с бесплодием на фоне дисфункции эндометрия после внутривенного и внутриматочного применения гидролизата плаценты в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 63% женщин, что было значительно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода — 50%. Частота доношивания беременности до срока родов у ранее бесплодных пациенток основной группы статистически значимо превышала такой же показатель в группе сравнения (54,3% и 33,3% соответственно). Репродуктивные неудачи в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционного лечения с применением циклической гормональной терапии и физиопроцедур. У женщин с привычным невынашиванием в анамнезе в обеих группах частота факта наступления беременности статистически сопоставима ( $p > 0,05$ ), однако имеет место значительно большее количество пролонгированных и доношенных беременностей в основной группе по сравнению с контролем (57,1% и 33,3% соответственно). После проведенной сочетанной плацентарно-лазерной терапии достижение беременности с помощью технологий ЭКО и ПЭ составило 34,1%, что приближается к современным общепопуляционным показателям эффективности ВРТ,

своевременные роды отмечены в 20,5% случаев. В контрольной же группе успешные попытки ЭКО и ПЭ зафиксированы у 26,9% пациенток, были доношены 15,4% беременностей, остальные закончились неразвивающимися беременностями или преждевременными родами, что в целом соотносится с литературными данными [Илизарова Н.А., 2017; Сабирова В.Л., 2021].

Очевидно, что методика реабилитации пациенток с расстройствами детородной функции на фоне «тонкого эндометрия» с использованием гидролизата плаценты и излучения инфракрасного лазера эффективно восстанавливает структурно-функциональные параметры слизистой полости матки, тем самым способствуя обеспечению полноценной имплантации эмбриона и успешному прогрессированию беременности, что подтверждает решающую роль патогенетически обоснованного выбора метода воздействия.

\*\*\*

Таким образом, предложенный нами комплексный дифференцированный подход к диагностике ХЭ и ТЭ с применением малоинвазивных и неинвазивных методик, а также персонализированный лечебно-реабилитационный алгоритм, основанный на этиопатогенетических механизмах заболевания, оптимизирует результаты восстановления фертильности у данного контингента больных.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны и внедрены новые диагностические неинвазивные методики и лечебные биотехнологии для оптимизации репродуктивных исходов у женщин с нарушением фертильности на фоне патологии эндометрия воспалительного генеза.

2. Клинико-anamnestическими особенностями пациенток с нарушением фертильности на фоне патологии эндометрия воспалительного генеза являются следующие аспекты: возраст (26-35 лет — 71,7% для пациенток с ХЭ и 76,65% для женщин с ТЭ), различные нарушения менструального цикла (37,2% для ХЭ и 51,4% для ТЭ), высокая частота предшествующих внутриматочных вмешательств (52% для ХЭ и 60,4% для ТЭ), перенесенные урогенитальные инфекции (41,9% для ХЭ и 41,4% для ТЭ).

3. Клиническими факторами риска формирования «тонкого эндометрия» как исхода хронического эндометрита, которые служат предикторами эндометриальной дисфункции, являются:

- большая длительность заболевания (в среднем на 3 года —  $AUC=0,88$ ),
- большая частота вторичного бесплодия (62,1% при ТЭ против 26,7% при ХЭ —  $AUC=0,77$ ; ОШ 4,08 95%ДИ [0,13;6,71]),
- наличие гипоменструального синдрома в виде скудных менструаций (в 2 раза чаще —  $AUC=0,616$ ; ОШ 2,7 95%ДИ [0,09;4,36]),
- более старший репродуктивный возраст (в среднем на 2 года —  $AUC=0,613$ ).

Для логистической регрессии предсказательная способность модели, включающей все 4 параметра, составила 65,8%.

4. Прогностическая вероятность патологии эндометрия у женщин с расстройствами

фертильности на этапе скрининга может быть определена при помощи неинвазивного теста трех биомаркеров менструальной крови: провоспалительного цитокина ИЛ-6, маркера эндотелиальной дисфункции растворимого Е-селектина и антиоксидативного фермента ГПО-1 по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_3 + bx_2 + cx_1 + d)}} \quad (1)$$

где  $x_1$  - Grx-1 (пг/мл),  $x_2$  - sELAM (нг/мл),  $x_3$  - ИЛ-6 (нг/мл);  
 $a=0,0002782$ ;  $b=0,0381529$ ;  $c=-0,1205126$ ;  $d=-1,1189533$ ;  $e$  (экспонента)=2,7.

Референсные значения уровней биомаркеров, определенные в менструальной крови здоровых женщин-добровольцев, составили: ИЛ-6: 500-3000 пг/мл, sELAM: 4-27 нг/мл, Grx-1: 4-310 нг/мл.

Интегративный прогностический показатель  $P_{ср.}$ , рассчитанный на основании уровней трех биомаркеров в менструальной крови, для здоровых женщин составил 0,22 (0,18; 0,37), для больных с ХЭ — 0,96 (0,88; 0,99), для больных с ТЭ — 0,8 (0,69; 0,99).

5. Оценка взаимосвязей уровня интерлейкина-6 в менструальной крови, характера микрофлоры в полости матки, морфологического типа воспаления и длительности заболевания ХЭ в рамках корреляционного анализа продемонстрировала следующее:

- при пороговом значении ИЛ-6  $\geq 7000$  пг/мл с большой вероятностью предполагается присутствие инфекционного агента в эндометрии, что требует проведения углубленных дополнительных методов исследования для идентификации этиологических факторов;

- чем выше уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в менструальной крови, тем чаще, как правило, имеет место развитие воспаления по гипертипу (коэффициент корреляции 0,181,  $p < 0,001$ ) и при концентрации его  $\geq 10000$  пг/мл обнаруживается специфический компонент воспаления как в виде моноинфекции, так и в составе микробных ассоциаций (коэффициент Спирмана 0,197,  $p < 0,05$ );

- при умеренно повышенных уровнях цитокина от 3000 до 10000 (пг/мл) и гипо- и нормопластическом вариантах ХЭ имеет место контаминация условно-патогенными микроорганизмами ( $f$  неспецифич. 0,977 против 0,023 специфич.);

- при увеличении длительности заболевания уровень ИЛ-6 постепенно снижается (коэффициент корреляции -0,108,  $p < 0,023$ ).

Данные, полученные в результате корреляционного анализа, позволяют оптимизировать диагностический алгоритм обследования пациенток с ХЭ.

6. Диагностическая методика ОКТ-гистероскопии позволяет осуществить малоинвазивную оценку эндометрия и проведение «оптической биопсии» его ткани. Чувствительность метода ОКТ для определения фиброза как постоянного маркера ХЭ составляет 85%, специфичность — 50%, диагностическая точность — 79%.

7. Разработанный новый оптимизированный алгоритм диагностики с использованием эндометриальных тестов (оценки биомаркеров в менструальной крови и ОКТ-гистероскопии) позволяет осуществлять скрининг и мониторинг состояния эндометрия в процессе обследования женщин с расстройствами репродуктивной функции.

8. При использовании *in vitro* среднетерапевтических насыщающих концентраций медицинского озона 1500, 3000, 5000, 8000 и 10000 (мкг/л) в составе озонированного физиологического раствора 0,9% отсутствует подавляющее влияние на литические свойства бактериофагов, что определяет возможность сочетанного применения бактериофаго- и озонотерапии для лечения хронического эндометрита.

9. Дифференцированное применение сочетанных методик лечения ХЭ (бактериофаголазеротерапии, озонотерапии, биорезонансной ЭМТ в сочетании с антимикробным воздействием) оказывает позитивное влияние на клиническое течение заболевания, что обусловлено эффективной санацией эндометрия, улучшением параметров микроциркуляции в субэндометриальной зоне и показателей биомаркеров менструальной крови, оптимизацией морфофункционального состояния эндометрия и в конечном итоге обеспечивает восстановление фертильности пациенток.

10. Использование сочетания воздействия гидролизата плаценты человека и инфракрасного лазерного излучения для реабилитации женщин с тонким эндометрием патогенетически обосновано, так как способствует приросту его толщины и нормализации экоструктуры, оптимизирует параметры субэндометриального кровотока и уровни биомаркеров, характеризующих поствоспалительные изменения, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс.

Сочетанная плацентарно-лазерная терапия обеспечивает улучшение репродуктивных исходов за счет эффективного восстановления структурно-функциональных параметров слизистой полости матки, тем самым способствуя полноценной имплантации эмбриона и успешному прогрессированию беременности.

11. Стратегия оптимизации ведения больных с нарушениями фертильности на фоне хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» базируется на комплексном использовании современных информативных методов диагностики, персонализированном этиопатогенетическом подходе к лечению и реабилитации пациенток.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексное обследование пациенток с репродуктивными нарушениями в качестве неинвазивного скрининга наряду с общепринятыми методами диагностики рекомендуется включать тест менструальных выделений с определением биомаркеров (интерлейкина-6, Е-селектина, глутатион-пероксидазы-1) и вычисление прогностической вероятности патологии эндометрия по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_3 + bx_2 + cx_1 + d)}} \quad (1)$$

, где  $x_1$  - Gpx-1 (пг/мл),  $x_2$  - sELAM (нг/мл),  $x_3$  - IL-6 (нг/мл)

$a=0,0002782$ ;  $b=0,0381529$ ;  $c=-0,1205126$ ;  $d=-1,1189533$ ;  $e$  (экспонента)=2,7.

При значении  $P$  выше порогового  $P=0,29$  (29%) пациентку относят к группе риска по развитию патологии эндометрия, что требует углубленного обследования.

По окончании курса противовоспалительной терапии ХЭ через 2,5–3 месяца рекомендуется оценить эффективность лечения по определению концентраций биомаркеров. Референсные значения (нормы) биомаркеров для менструальных выделений: ИЛ-6 500–3000 пг/мл, sELAM 4-27 нг/мл, ГПО-1 4–310 нг/мл (для Immulite 1000).

2. Забор менструальной крови для исследования осуществляется в самый обильный (как правило, второй) день менструации. После предварительного опорожнения мочевого пузыря пациентка размещается на гинекологическом кресле. Вводится вагинальное зеркало (створчатое или ложкообразное) по общепринятой методике, исключая контакт внутренней его поверхности с вагинальным отделяемым. В случае обильных или умеренных выделений кровь изливается из полости матки самопроизвольно в достаточном количестве и скапливается в ложке зеркала. Допустимо использовать для аспирации крови специальные лабораторные пипетки после легкого массажа низа живота женщины. Менструальную кровь аккуратно сливают из зеркала и помещают в пластиковую пробирку Эппендорфа. Для анализа необходимо 1 мл биоматериала. Образец менструальной крови доставляется в ИФА-лабораторию.

3. При уровне интерлейкина-6 в менструальной крови  $\geq 7000$  пг/мл необходимо выполнить пайпель-биопсию эндометрия с последующей детекцией этиологических факторов воспалительного процесса (фемофлор-скрин и посев эндометрия на анаэробную и аэробную флору с определением чувствительности к антибиотикам и бактериофагам).

4. При невозможности осуществления забора менструальной крови на фоне гипопластичного эндометрия для оценки состояния полости матки целесообразно использование ОКТ-гистероскопии.

ОКТ-гистероскопия при гипопластичном эндометрии осуществляется в первой фазе менструального цикла, на 5–7-й день, в стандартных асептических условиях. Производится рутинная эндоскопическая визуализация состояния полости матки по общепринятой методике. Для получения ОКТ-изображения зонд, введенный через рабочий канал гистероскопа, подводится к эндометрию в зоне интереса. Затем ОКТ-зонд фиксируется легким прижатием к слизистой оболочке полости, после чего проводится запись и анализ ОКТ-изображения.

5. Выбор метода сочетанной терапии ХЭ осуществляется в зависимости от характера контаминирующей микрофлоры, а также наличия показаний и противопоказаний к немедикаментозным методам воздействия.

6. Для лечения хронического эндометрита, обусловленного персистенцией в полости матки условно-патогенных микроорганизмов, рекомендуется использование НИЛТ в сочетании с местным введением поливалентных препаратов бактериофагов с учетом фагочувствительности контаминирующей флоры.

Перед введением препарата бактериофагов в полость матки рекомендуется довести его до комнатной температуры, предварительно выставив флакон из холодильника на 30–40 минут.

Внутриматочное применение бактериофагов осуществляется в первой фазе менструального цикла, начиная с 5–7 дня, один раз в день. Процедуры проводят в положении больной на гинекологическом кресле после опорожнения мочевого пузыря.

После соответствующей обработки наружных половых органов, влагалища и шейки матки растворами антисептиков (раствор хлоргексидина или октенидина дигидрохлорида) при помощи шприца с маточным наконечником в виде тонкого гибкого катетера препарат бактериофагов вводят в полость матки медленно, в количестве 4–6 мл (в зависимости от размеров матки). После этого в задний свод влагалища вводят пропитанный бактериофагом тампон. После процедуры желательно, чтобы пациентка находилась с приподнятым тазом в течение не менее 15–20 минут. Тампон извлекается через 3–8 часов. На курс 3–5 введений препарата через день.

Параллельно с бактериофаготерапией проводят сеансы НИЛТ с частотой импульсного воздействия 80–1500 Гц, длина волны лазерного излучения 0,89 мкм. Инфракрасные излучатели с зеркальными насадками устанавливаются на кожу на проекцию матки и придатков на переднюю брюшную стенку (область проекции органов уточняется в процессе проведения бимануального исследования перед началом процедуры), а также на проекцию кубитальных сосудов (с целью воздействия на кровь) и на проекцию вилочковой железы (яремная вырезка); экспозиция на каждую область – 2–3 минуты, суммарное время воздействия – 10–12 минут на процедуру, доза излучения 0,06–0,08 Дж/см<sup>2</sup>. Сеансы проводятся ежедневно, на курс 10 процедур.

7. Для лечения хронического эндометрита, обусловленного сложным микробным поражением с участием условно-патогенной флоры, анаэробов и грибов, проводят сочетанную озono-бактериофаготерапию. Начинают лечение после завершения менструации, на 5-7 день цикла. Процедуры проводят в положении больной на гинекологическом кресле после опорожнения мочевого пузыря. Осуществляется обработка наружных половых органов, влагалища и шейки матки растворами антисептиков (раствор хлоргексидина или октенидина дигидрохлорида). Флакон 400 мл со свежеприготовленным озонированным 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида с концентрацией озono-кислородной смеси 4500 мкг/л оборачивается непрозрачной бумагой или тканью и устанавливается в систему для капельной подачи лекарств. Через двухпросветный стерильный катетер в асептических условиях пациентке проводится орошение полости матки озонированным раствором в течение 12–15 минут, после чего внутриматочно вводится 4–6 мл препарата бактериофага, а затем в задний свод влагалища устанавливается смоченный препаратом тампон на 3–4 часа. Процедуры осуществляются через день №5. Между внутриматочными процедурами пациентка параллельно принимает внутрь перорально натошак 30 мл Пиобактериофага дважды в сутки. В целом курс лечения 10 дней.

8. Для лечения хронического эндометрита, ассоциированного со специфическими бактериально-вирусными агентами, рекомендовано использовать сочетание низкочастотной биорезонансной электромагнитной терапии и антимикробной терапии с учетом характера флоры. Каждая процедура биорезонансной ЭМТ включает индивидуально подобранную основную программу для каждого конкретного вида возбудителя (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex I* и *II* типа, CMV). Курс БЭМТ состоит из 12 процедур.

9. Курс реабилитации пациенток с нарушениями фертильности на фоне «тонкого эндометрия» осуществляется в первой фазе менструального цикла сразу после окончания менструации. В асептических условиях через тонкую гибкую пластиковую



трубку без расширения цервикального канала производится введение в полость матки раствора гидролизата плаценты человека в дозе 112 мг/2 мл через день. После этого в заднем своде влагалища размещается тампон на 3–4 часа. На курс 3–5 процедур. Между внутриматочными процедурами пациенткам проводится медленное внутривенное капельное введение гидролизата плаценты по 4–6 мл после разведения на 200 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия в течение 1–1,5 часов. На курс 7–10 введений.

Параллельно ежедневно проводят процедуры терапевтического инфракрасного лазера с длиной волны 0,89 мкм, мощностью в импульсе 5 Вт и частотой следования импульсов 1500 Гц на низ живота экспозицией 3–5 мин на каждую зону проекции матки и придатков в течение 10 дней.

## Алгоритм обследования пациенток с нарушениями фертильности для исключения "маточного фактора"

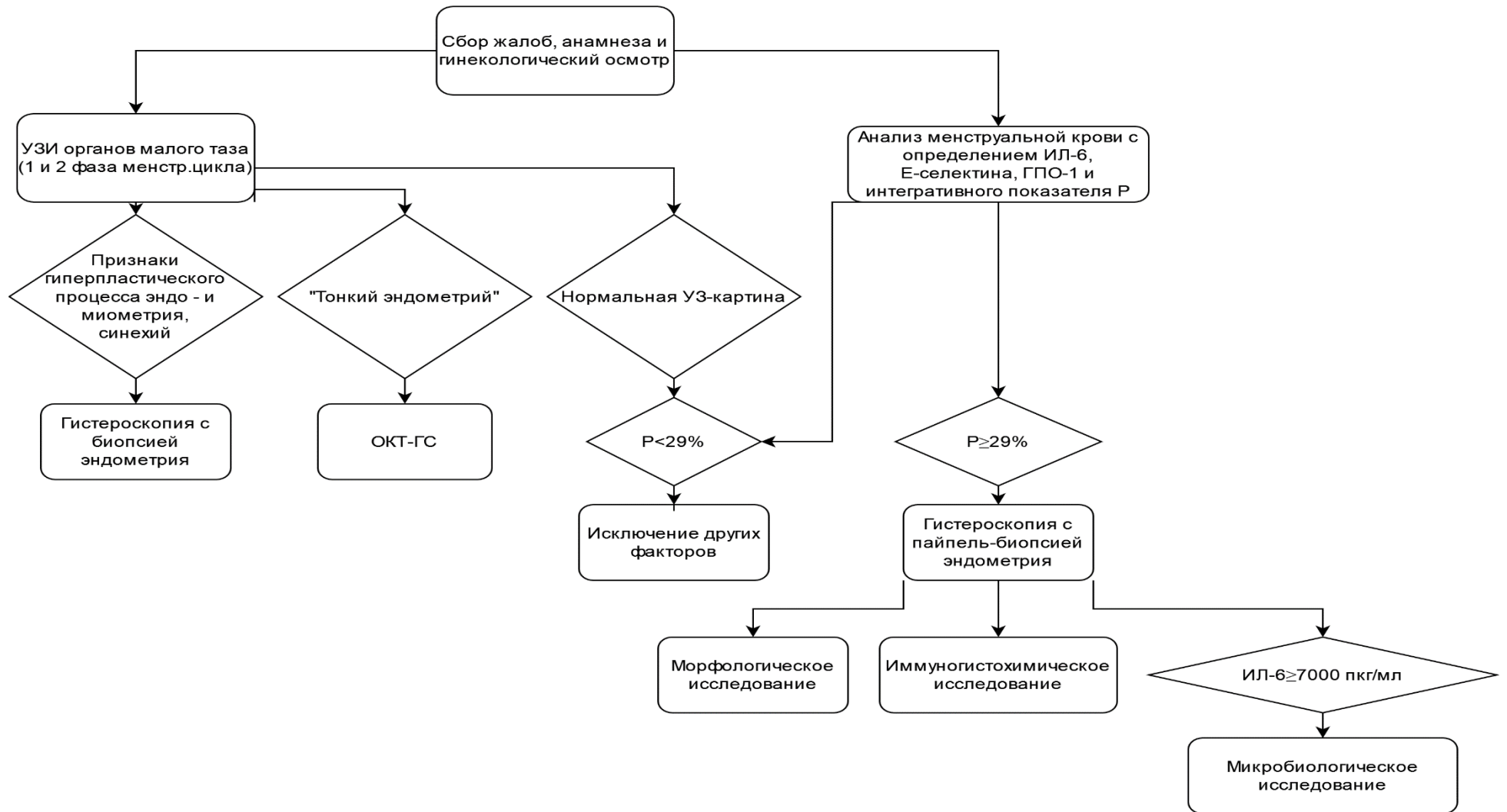


Рисунок 6. Алгоритм обследования больных с нарушениями фертильности

Алгоритм персонализированной этиопатогенетической терапии хронического эндометрита и "тонкого эндометрия" у пациенток с нарушением фертильности



Рисунок 7. Алгоритм этиопатогенетической персонализированной терапии репродуктивно значимой патологии эндометрия

## Список публикаций по теме диссертации

*Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России*

1. **Мотовилова, Т. М.** Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом / Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, Т. А. Аникина // РМЖ. Мать и дитя. – 2013. – Т. 21. – № 14. – С. 751–754.
2. Мотовилова, Т. М. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Т. А. Аникина // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 8-9. – С. 20–24.
3. Мотовилова, Т. М. Перспективы использования альтернативного этиопатогенетического подхода к лечению хронического неспецифического эндометрита / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 5. – С. 210–218.
4. Перспективы совместного применения озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Л. Г. Горшунова, И. В. Пономарева, Т. А. Бойченко, Н. Н. Никишов // Медицинский альманах. – 2014. – №5 (35). – С. 91–94.
5. Эффективность санации эндометрия с использованием бактериофагов у женщин с репродуктивными неудачами на фоне хронического неспецифического эндометрита / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Л. В. Боровкова, Г.О. Гречканев, А. Н. Зиновьев, Л. Г. Горшунова, Ю. А. Гаревская, И. В. Пономарева, М. С. Чурикова, С. Г. Нефедов // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 59–63.
6. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в лечении хронического эндометрита / Л. В. Боровкова, Т. В. Сумина, **Т. М. Мотовилова**, В. П. Замыслова // Медицинский альманах. – 2015. – №4 (39). – С. 103–104.
7. Сравнительная характеристика микрофлоры полости матки и небных миндалин у пациенток с персистирующим эндометритом / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина, А. Н. Зиновьев, И. В. Пономарева, М. В. Вахромова // Медицинский альманах. – 2015. – №4 (39). – С. 105–107.
8. Неинвазивная диагностика неопухолевой патологии с использованием оптической когерентной томографии / А. Е. Меллер, **Т. М. Мотовилова**, О. Г. Пантелеева, С.С. Кузнецов, К. И. Стройкова, О. А. Кондратьева, М. Ю. Кириллин, Н. М. Шахова // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 203–212.
9. Сочетанное местное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин (экспериментальное обоснование) / Гречканев Г.О., **Мотовилова Т.М.**, Горшунова Л. Г., Пономарева И. В., Никишов Н. Н., Котова Т. В., Бойченко Т. А., Тюнина А. В., Грабан И. В., Пшеницына С. М. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, №

1. – С. 17–20.
10. Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев, Л. В. Боровкова, А. Н. Зиновьев, О. А. Николаева, И. В. Пономарева, В. П. Замыслова, Т. Н. Пучкова, К. И. Стройкова, Л. З. Горхелашвили, Н. А. Козлова // Медицинский альманах. – 2016. – №5. – С.88–91.
11. Медицинский озон и препараты бактериофагов как важное звено в комплексной терапии хронического неспецифического эндометрита / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, И. В. Пономарева, Н. Н. Никишов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 46–49.
12. Озонотерапия в профилактике воспалительных осложнений медицинского аборта (патогенетические аспекты) / А. В. Тюнина, Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Т. В. Котова, Н. Н. Никишов, Г. Е. Аникина // Медицинский альманах. – 2016. – № 5. – С. 72–75.
13. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в предгравидарной подготовке больных с хроническим эндометритом / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, Т. В. Сумина, **Т. М. Мотовилова** // Практическая медицина. – 2016. – № 1(93). – С. 110–111.
14. Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита / **Т. М. Мотовилова**, Х. М. Клементе Апумайта, Н. Н. Никишов, М. Р. Гайнуллин, Д. А. Стрелкова, Ю. А. Гагаева // Медицинский альманах. – 2017. – № 6(51). – С. 91–94.
15. Некоторые патогенетические аспекты хронического эндометрита. Возможности коррекции с использованием озono-бактериофаготерапии / Т. Г. Ходосова, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Ю. А. Гаревская, И. Ю. Журина, А. Р. Хамидова // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 4(56). – С. 37–40.
16. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, О. С. Зиновьева, М. Е. Богатова, К. И. Чикалова, Н. А. Козлова // Медицинский альманах. – 2017. – № 6(51). – С. 80–83.
17. Замыслова, В. П. Низкочастотная электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, **Т. М. Мотовилова** // Медицинский альманах. – 2017. – № 6(51). – С. 32–35.
18. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии / О. С. Зиновьева, **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, И.А. Кузнецова, Е.А. Фомина, К.И. Чикалова, Ю.А. Гагаева // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 9–97.
19. Динамика некоторых показателей менструальной крови и перфузионных параметров у пациенток с хроническим эндометритом при использовании сочетанной озонобактериофаготерапии / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Л. В. Боровкова, А. Н. Зиновьев, О. С. Зиновьева, И. В. Пономарева, Ю. В.

- Антонова, М. Г. Пронина, К. И. Чикалова, Л. З. Сиротина, Н. А. Козлова, Ю. А. Гагаева, И. Ю. Журина, С. М. Аллахвердиева // Медицинский альманах. – 2018. – № 6(57). – С. 83–88.
20. Гемодинамические аспекты комплексного лечения больных с хроническим эндометритом с использованием медицинского озона и бактериофагов / Г. О. Гречканев, Т. Г. Ходосова, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Х. М. Клементе Апумайта, А. Р. Хамидова // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2018. – №4 Т. 18. – С.75–79.
21. Роль перекисного стресса в патогенезе хронического эндометрита и возможности его коррекции / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Т. Г. Ходосова, Х. М. Клементе Апумайта, И. Ю. Журина, Ю. А. Гагаева, В. О. Вотинцева, А. Р. Хамидова // Медицинский альманах. – 2018. – № 1(52). – С. 133–137.
22. Влияние озono-бактериофаготерапии на морфологическую картину и рецепторные свойства эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Т. Г. Ходосова, Х. М. Клементе Апумайта, Н. Н. Никишов, Ю. А. Гагаева, Е. С. Коломина, А. С. Симонян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 68–75.
23. Замыслова, В. П. Новое в диагностике и лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусными агентами / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, **Т. М. Мотовилова** // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 42–45.
24. Оптимизированная стратегия биоинформатического анализа данных клинического протеомного исследования ткани эндометрия при хроническом эндометрите / М. Р. Гайнуллин, А. Б. Языкова, **Т. М. Мотовилова**, Х. М. Клементе Апумайта, Т. Г. Ходосова, Ю.А. Гагаева, Е.С. Коломина, М.М. Ковалева, А.А. Милицкая, А.Н. Щерина, Е.Л. Бойко, В.Г. Згода, Г.О. Гречканев // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11, №2. – С. 50-56.
25. Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев, Ю. А. Гагаева // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 69-77.
26. Интегративная оценка биомаркеров менструальной крови в диагностике неопухолевой патологии эндометрия / Т. С. Качалина, **Т. М. Мотовилова**, Л. В. Боровкова, Г. О. Гречканев, И. В. Пономарева, Т. Н. Пучкова, И. В. Мартъянцева, В. П. Замыслова, О. С. Зиновьева, К. И. Чикалова, Л. З. Сиротина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 121–126.
27. Современные подходы к этиотропной терапии хронического эндометрита (обзор литературы)/ Гречканев Г.О., **Мотовилова Т.М.**, Клементе Апумайта Х.М., Никишов Н.Н., Гагаева Ю.А., Щерина А.В.// Вятский медицинский вестник. – 2020. – 3 (67). – С. 92-98.
28. Изменение концентраций биомаркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса в менструальных выделениях под влиянием бактериофаго-лазеротерапии хронического неспецифического воспаления

- эндометрия / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Л. В. Боровкова, Г. О. Гречканев, О. С. Зиновьева, И. В. Пономарева, И. В. Мартыанцева, Ю. А. Гагаева, Е. В. Банькина, Ш. Б. Разикова, О. В. Аникеева // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 188–194.
29. Возможности восстановления репродуктивной функции у пациенток с «тонким эндометрием» / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, О. С. Зиновьева, Г. О. Гречканев, Л. В. Боровкова, Ю. А. Гагаева// Медицинский альманах. – 2021. – № 4 (69). – С.61–68.
30. Патент № 2493863 С1 РФ, МПК А61К 35/66, А61К 39/116, А61N 5/067. Способ лечения хронического неспецифического эндометрита: № 2012120729/15: заявл. 18.05.2012: опубл. 27.09.2013 / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздравсоцразвития России): [сайт]. – URL: [https://i.moscow/patents/RU2493863C1\\_20130927](https://i.moscow/patents/RU2493863C1_20130927) (дата обращения: 19.06.2019).
31. Патент № 2612087 С Российская Федерация, МПК А61К 35/76, А61К 33/14, А61Р 15/00. Способ лечения хронического воспаления эндометрия: № 2015151883: заявл. 03.12.2015: опубл. 02.03.2017 / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина, И. В. Пономарева; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России): [сайт]. – URL: <https://patenton.ru/patent/RU2612087C1.pdf> (дата обращения: 20.05.2017)
32. Патент № 2646473 РФ, МПК G01N 33/48. Способ прогнозирования эндометриопатии у женщин с репродуктивными нарушениями: № 2016149702: заявл. 16.12.2016: опубл. 05.03.2018 / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России): [сайт]. – URL: [https://i.moscow/patents/RU2646473C1\\_20180305](https://i.moscow/patents/RU2646473C1_20180305) (дата обращения: 22.05.2018)
33. Патент № 2655538 РФ, МПК А61N 5/067 А61К 33/14 А61К 35/50 А61Р 15/00 А61М 5/158 А61М 31/00 Способ лечения эндометриальной дисфункции: № 2017125614: заявл. 17.07.2017: опубл. 28.05.2018 / **Мотовилова Т.М.**, Зиновьева О.С., Качалина Т.С., Чикалова К.И.: заявитель ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России [сайт] – URL: <https://www.fips.ru/cdfi/fips.dll/ru?ty=29&docid=2655538>. (дата обращения: 25.05.2020).

*Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов*

1. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на лизирующие свойства бактериофагов / **Т. М. Мотовилова**, Т. А. Аникина, Л. Г. Кочеткова // Вестник Лазерной Академии Наук. – 2002. – №6 (67). – С.3–4.
2. Качалина, Т.С. Динамика некоторых показателей локального иммунитета у пациенток с острым течением воспалительных процессов гениталий под воздействием сочетанного применения низкоинтенсивного инфракрасного лазера и препаратов бактериофагов / Т. С. Качалина, **Т. М. Мотовилова** // Обзорение. Медтехника. – 2005. – № 4. – С. 18–19.
3. Комбинированное использование озono- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин / **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Р. Чандра Д' Мелло, Г. О. Гречканев // Ремедиум. Медицина – женщинам. – 2007. – С.73–74.
4. Лечебно-профилактические бактериофаги Нижегородского предприятия бакпрепаратов ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ / **Т. М. Мотовилова**, Т. А. Аникина, В. И. Поляков, И. В. Красильников, Б. А. Гаранин, Л. Ю. Послова // Вестник семейной медицины. – 2011. – №1. – С.70–74.
5. Экспериментальное обоснование совместного применения озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительного процесса / Г. О. Гречканев, **Т.М. Мотовилова**, И. В. Пономарева, Т. А. Бойченко, Н. Н. Никишов, И. В. Зеленская // Медицинское обозрение. Наука и практика. – 2015. – Спецвыпуск №1(3). – С. 92–93.
6. Экспериментальное обоснование сочетанного использования озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Л. Г. Горшунова, И. В. Пономарева, Н. Н. Никишов, Э. М. Иутинский, Т. А. Бойченко, А. В. Тюнина, И. В. Зеленская // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 19–26.
7. Гречканев, Г. О. Нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом и возможности его коррекции / Г. О. Гречканев, И. В. Пономарева, **Т. М. Мотовилова** // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т.3., № 2. – С. 7–9.
8. Опыт комбинированного лечения хронического эндометрита с использованием озono-и бактериофаготерапии / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, И. В. Пономарева, Н. Н. Никишов, Т. В. Котова, А. В. Сошников, Г. Е. Аникина // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, №3. – С. 144–148.
9. Optical coherence tomography in gynecology: a narrative review / M. Kirillin, **T. Motovilova**, N. Shakhova // Journal of Biomedical Optics. – 2017. - Vol.22, №12. - P. 1–9.
10. Гемодинамические эффекты озono-бактериофаготерапии хронического эндометрита / Г. О. Гречканев, Т. Г. Ходосова, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Х. М. Клементе Апумайта, И. Ю. Журина, Ю. А. Гагаева, Е. С. Мухина, А. Р. Хамидова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, №3. – С. 110–114.



11. Мотовилова, Т.М. Методы этиопатогенетического лечения хронического воспаления эндометрия у пациенток с нарушениями репродукции / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев // Ремедиум. Консилиум: Акушерство и Гинекология. – №2 (162). – 2018. – С. 23–25.
12. Озон и препараты бактериофагов — патогенетическое обоснование использования в терапии хронического эндометрита / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Х. М. Кlemente Апумайта, А. Г. Гречканева // Биорадикалы и антиоксиданты Т. 4, №3. – 2017. – С. 31–34.
13. Патогенетические возможности озono-бактериофаготерапии в лечении хронического эндометрита / Г. О. Гречканев, Т. Г. Ходосова, **Т. М. Мотовилова**, Н.Н. Никишов, Х.М. Кlemente Апумайте, И.Ю. Журина, Ю.А. Гагаева, А.Р. Хамидова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 6–16.
14. Замыслова, В.П. Особенности течения и исходы беременности и родов в зависимости от метода прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, **Т. М. Мотовилова** // Электронный журнал «Женское здоровье». – 2018. – №3 (22).
15. Клиническая эффективность озono-бактериофаготерапии у пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции / Т. Г. Ходосова, Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Х. М. Кlemente Апумайта, Н. Н. Никишов, Ю. А. Гагаева // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2019. – Т. 6, №1. – С.31–42.
16. Изменение микробиологической, морфологической и иммуногистохимической картины эндометрия под влиянием сочетанной бактериофаго-лазеротерапии хронического неспецифического воспаления слизистой полости матки / **Мотовилова Т.М.**, Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Гречканев Г.О., Зиновьев А.Н., Гагаева Ю.А., Баныкина Е.В., Аникеева О.В. // Женское здоровье и репродукция. – 2020. – №3(46). – №п4.
17. Мотовилова, Т.М. Перспективы сочетанного применения низкоинтенсивного излучения лазера и бактериофаготерапии в комплексном лечении ВЗОМТ / **Т. М. Мотовилова**, Т. С. Качалина // Сборник научных трудов, посвященный 100-летию со дня рождения С.С. Добротина. –2003. – С.47–51.
18. Использование комбинированной озono- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний гениталий у женщин / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Н. Н. Никишов, Р. Чандра Д' Мелло // Материалы научно-практич. конференции «Медицинский озон и квантовая гемотерапия в акушерско-гинекологической практике». – 2007. – С. 23–25.
19. Мотовилова, Т.М. Место бактериофаготерапии в этиотропном лечении хронического неспецифического воспаления эндометрия / **Т. М. Мотовилова**, Н. М. Лукьянова // «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». Сборник научных трудов. Выпуск IX/ Под ред. проф. Дворянского С.А. – 2013. – С.79–86.
20. Перспективы комбинированного лечения хронического неспецифического эндометрита озонem и бактериофагами / **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, Г. О. Гречканев, И. В. Пономарева, Т. А. Бойченко, И. В. Зеленская // Materials of

- 22-nd World Congress and Exhibition «Ozone and Advanced Oxidation: Leading-edge science and technologies. 22 June-3 July, Barselona, Spain – 2013. – P. 9.9-1–9.9-7.
21. Динамика некоторых клинических и лабораторных показателей у больных с эндометритами в процессе лечения с применением препаратов поливалентных бактериофагов и лазеротерапии / **Т. М. Мотовилова**, Л. В. Боровкова, Т. С. Качалина [и др.] // «Актуальные проблемы управления здоровьем населения». Сборник научных трудов. Выпуск VII / Под ред. проф. Камаева. Н. Новгород, 2014. – С. 240–253.
  22. Мотовилова, Т.М. Возможности коррекции нарушений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом с использованием озона / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, И. В. Пономарева // Материалы Юбилейного Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – М., 2014. – С. 182–183.
  23. Сочетанное использование озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий (экспериментальное обоснование) / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Л. Г. Горшунова, И. В. Пономарева, Н. Н. Никишов, Э. М. Иутинский // «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». Сборник научных трудов (юбилейный 10 выпуск, посвященный 25-летию кафедры акушерства и гинекологии). Киров, 2015. – С. 22–27.
  24. Ведущие инфекционные факторы хронического воспалительного процесса в эндометрии у пациенток нижегородской области / **Т. М. Мотовилова**, В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, Т. С. Качалина, Г. О. Гречканев, А. Н. Зиновьев // «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии». Сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. - Изд-во «МИК». Иваново, 2015. – С.96–101.
  25. Мотовилова, Т.М. Возможности оптической когерентной томографии в оценке состояния эндометрия / **Т. М. Мотовилова**, К. И. Стройкова, Н. М. Шахова // «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом». Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции (Новосибирск, 10 февр. 2016 г.). – 2016. – С. 10–11.
  26. Мотовилова, Т.М. Возможности оптической когерентной томографии в оценке состояния эндометрия / **Т. М. Мотовилова**, К. И. Стройкова // Материалы VII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «АВИЦЕННА-2016», посвященной 125-летию профессора К.В. Ромодановского и 80-летию кафедры анатомии человека Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 14 апреля 2016) в 2 т. /ред. д.м.н., профессор А. П. Надеев — Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2016. — Т. 1. — С. 95–96.
  27. Замыслова, В.П. Влияние электромагнитной терапии на ультразвуковые, доплерометрические и иммунологические показатели пациенток с

- хроническим эндометритом / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, **Т. М. Мотовилова** // «Проблемы медицины в современных условиях». Выпуск IV. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Казань 11 июня 2017 г. – С. 17–23.
28. Novel approach to endometrium evaluation in patients with chronic endometritis using Optical Coherence Tomography/ **Т. М. Motovilova**, N. M. Shakhova, K. I. Chikalova, O. A. Kondratieva, S. S. Kuznetsov, O. V. Kachalina, P. A. Shilyagin, and M. Yu. Kirillin //Topical Problems of Biophotonics 2017 (TPB-2017) (St. Petersburg – Nizhny Novgorod, Russia, 28 July-3 August, 2017): proceedings. – Nizhny Novgorod, 2017. – P. 143.
  29. Замыслова, В.П. Электромагнитная терапия в комплексном лечении женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, ассоциированным с бактериально-вирусной флорой / В. П. Замыслова, Л. В. Боровкова, **Т. М. Мотовилова** // «Проблемы медицины в современных условиях». Выпуск IV. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Казань 11 июня 2017. – С. 23–29.
  30. Лечение хронического эндометрита с использованием комбинации озono- и бактериофаготерапии / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, X. М. Клементе Апумайта, Н. Н. Никишов, М. Р. Гайнуллин, Д. А. Стрелкова, Ю. А. Гагаева // Тезисы III Московской конференции специалистов производственной и клинической трансфузиологии, 25 конференция Московского общества гемофереза. Москва, 16-18 ноября 2017 г. – С. 30–32.
  31. The Combined Treatment of Chronic Nonspecific Endometritis with Ozone and Bacteriophage Therapy / G. O. Grechkanev, **Т. М. Motovilova**, N. N. Nikishov, H. M. Klemente Apumajta, A. V. Soshnikov, T. V. Kotova // Abstract Book of V International Congress of AEPROMO. VI International Congress of IMEOF. – Madrid, 2017. – P.46–47.
  32. Optical coherence tomography modalities in clinical diagnostics and monitoring of photodynamic therapy / M. Kirillin, M. Shakhova, A. Meller, D. Sapunov, O. Kondratieva, K. Stroikova, **Т. М. Motovilova**, E. Sergeeva, I. Turchin, N. Shakhova // Optics and Photonics Days. – 2017 (OPD 2017) Oulu, Finland. – P.15–17.
  33. Озон и препараты бактериофагов – патогенетическое обоснование использования в терапии хронического эндометрита / Г. О. Гречканев, **Т. М. Мотовилова**, Н. Н. Никишов, X. М. Клементе Апумайта, О. А. Гречканева // Материалы VII Азиатско-европейской международной конференции «Озон и другие медицинские газы в биологии и медицине». – Тбилиси, Грузия, 2017. – С.126–129.
  34. Ozone Therapy of Chronic Endometritis in Patients with Reproductive Problems / G. O. Grechkanev, T. G. Hodosova, **Т. М. Motovilova**, A. V. Soshnikov; N. N. Nikishov, Yu. A. Gagaeva, I. Yu. Zhurina; A. R. Hamidova // XI All-Russian scientific Conference with VII international congress IMEOF «Ozone, reactive oxygen species, nitric oxide and high intensive physical factors in biology and medicine» (19-21 September 2018), Россия, Нижний Новгород – 2018.
  35. Motovilova, T. M. Integrative assessment of menstrual blood biomarkers as an

opportunity to predict endometriopathy / **T. M. Motovilova** // Journal of reproductive biology and endochinology. – 2020. – Vol. 4. –European gynecology and obstetrics congress (Paris, France, 17-18 February 2020).

*Учебные пособия и монографии*

1. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения. Новые подходы к терапии. Учебно-методическое пособие под ред. проф. Т. С. Качалиной / **Т. М. Мотовилова**, Г. О. Гречканев, Л. В. Боровкова, А. Н. Зиновьев, И. А. Кузнецова, О. А. Николаева [и др.]; 2-е издание. – Н. Новгород: Изд-во ПИМУ, 2018 г, 88 с.
2. Гречканев, Г.О. и соавт. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии: монография. Озон и его применение в медицине (глава из книги) / Г. О. Гречканев. – Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. – 384 с. – ISBN 978-5-7032-1106-9. – гл. 1. – С. 9–35.
3. Гречканев, Г.О. и соавт. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии: монография. Современное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин (глава из книги) / Г.О. Гречканев. – Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. – 384 с. – ISBN 978-5-7032-1106-9. – гл. 4.8. – С. 324–347.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АОС — антиоксидантная система  
БА – базальные артерии  
БЭМТ – биорезонансная электромагнитная терапия  
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза  
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии  
ГПО (Gpx) — глутатионпероксидаза  
ДИ – доверительный интервал  
ИГХ — иммуногистохимия  
ИЛ (IL) — интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР — индекс резистентности  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КЭ — коэффициент экспрессии  
НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение  
НИЛТ — низкоинтенсивная лазерная терапия  
ОКТ — оптическая когерентная томография  
ОКТ-ГС — ОКТ-гистероскопия  
ОШ (OR, Odds Ratio) — относительный шанс  
ПНБ — привычное невынашивание беременности  
ПРГ – прогестерон  
ПЦР — полимеразно-цепная реакция  
РА – радиальные артерии  
СА – спиральные артерии  
СЭК — субэндометриальный кровоток  
ТЭ — тонкий эндометрий  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХЭ — хронический эндометрит  
ЭКО и ПЭ — экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона  
ЭМТ – электромагнитная терапия  
CD – Т-лимфоцит  
ELAM – растворимый E-селектин  
Th1 — Т-хелперы первого типа  
Th2 — Т-хелперы второго типа