

СМИРНОВА Дарья Владимировна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У
ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново, 2023 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент
доктор медицинских наук

Герасимов Алексей Михайлович
Кулида Людмила Викторовна

Официальные оппоненты:

Кукарская Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института материнства и детства, заведующий.

Карахалис Людмила Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, профессор.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного 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 МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе и хронический эндометрит (ХЭ), являются одной из важных современных медико-социальных проблем, которые определяют высокие показатели репродуктивных потерь, входят в структуру причин бесплодия, невынашивания беременности ранних сроков и аномальных маточных кровотечений (Puente E. et al., 2020). Векторизация репродуктивной медицины в рамках сложившейся демографической ситуации, а именно низкой рождаемости, направлена на разрешение дискуссионных аспектов репродукции (Широкова Д. В. и др., 2015 г.).

По данным литературы, преимущественно у женщин в репродуктивном периоде диагностируется ХЭ - 88% (Петров Ю. А. и др., 2018). Взаимосвязь между хроническим воспалением эндометрия и бесплодием, а также различными негативными исходами беременности стала активно дискутироваться в последнее десятилетие (Михалев С. А. и др., 2019; Савельева Г. М. и др., 2018; Park H. J. et al., 2016; Vitagliano A. et al., 2017). Однако причинно-следственная связь между эндометритом и нарушением репродуктивной функции до конца не изучена (Kitaya K. et al., 2017). Сегодня ХЭ остается достаточно сложной проблемой с точки зрения нозологии, этиологии и патогенетических связей, а также диагностики и лечения репродуктивных нарушений (Лещенко О. Я., 2020).

Степень разработанности темы

В настоящее время среди диагностических методов патологии эндометрия в приоритете остается гистероскопия в сочетании с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, которые, по мнению многих исследователей, не лишены недостатков и не всегда отвечают на поставленные вопросы относительно состояния эндометрия (Cicinelli E. et al., 2019; Huang W. et al., 2020). В доступной литературе недостаточно представлены результаты изучения эндометриального статуса с применением современных малоинвазивных технологий, поэтому продолжение исследований в данном направлении остается актуальным (Viana G. A. et al., 2015; Tortorella C. et al., 2014; Huang W. et al., 2020).

Несмотря на значительное развитие фармакологического компонента терапии различных заболеваний, современные особенности течения ХЭ создают некоторые сложности ведения пациенток с этой патологией, поэтому в последнее время ведется поиск более эффективных методов терапии (Унанян А. Л. и др., 2016).

В последнее десятилетие возрос интерес к бактериальному липополисахариду. В гинекологии появляются исследования, связанные с использованием данного препарата в качестве иммуностимулирующей терапии в лечении эктопии шейки матки (Н.Ф. Хворостухина и др., 2015 г.) и миомы матки (А.А. Плеханов и др., 2017 г.). В литературе имеются данные о том, что назначение антибиотиков и иммуномодуляторов позволяет усилить эффективность противовоспалительной терапии (Кравченко Е. Н., 2010).

Таким образом, многие аспекты ХЭ остаются противоречивыми. Наличие разных, иногда диаметрально противоположных, точек зрения современных исследователей на этиологию и патогенез эндометриальной дисфункции, многообразность схем антибактериальной терапии, недостаточное количество неинвазивных методов, позволяющих диагностировать и оценить эффективность лечения ХЭ у женщин с бесплодием, определяют актуальность продолжения изучения данной проблемы.

Цель исследования – улучшить исходы лечения женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

Задачи научного исследования

1. Выявить медико-социальные факторы риска хронического воспаления эндометрия при бесплодии маточного происхождения на основании оценки соматического и репродуктивного здоровья.
2. Расширить представления о патогенезе хронического эндометрита при бесплодии маточного происхождения на основании изучения особенностей морфофункционального состояния эндометрия и показателей перекисного окисления липидов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, суммарного содержания нитратов и нитритов в периферической и менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии.
3. Разработать диагностические критерии хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием.
4. Оценить эффективность комплексной терапии хронического эндометрита у женщин с бесплодием маточного происхождения с включением бактериального липополисахарида по показателям морфофункционального состояния эндометрия, перекисного окисления липидов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, суммарного содержания нитратов и нитритов в периферической и менструальной крови и частоте наступления беременности.

Научная новизна исследования

Выявлены особенности перекисного окисления липидов в менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, проявляющиеся активацией процессов перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты.

Впервые показано, что хронический эндометрит у женщин с бесплодием ассоциируется с повышенным содержанием в менструальной крови биомаркеров, характеризующих выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии - малонового диальдегида, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.

Впервые предложено диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием по определению содержания малонового диальдегида в менструальной крови.

Патогенетически обоснована и доказана эффективность включения бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием: на фоне лечения улучшается

морфофункциональное состояние эндометрия, ослабляются процессы перекисного окисления липидов, нормализуется антиоксидантная защита, снижается содержание С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, малонового диальдегида, увеличивается суммарное содержание нитратов и нитритов в менструальной крови, значительно увеличивается частота наступления беременности.

Теоретическая и практическая значимость

Расширено представление о патогенезе хронического воспаления эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием с участием биомаркеров менструальной крови – показателей перекисного окисления липидов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, суммарного содержания нитратов и нитритов.

Уточнены факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с бесплодием, наиболее значимыми из которых являются: наличие в анамнезе патологии щитовидной железы, нарушений менструальной функции, хронического тонзиллита, табакокурения, среднего образования, вагинита, операций на органах малого таза.

Разработан новый способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию малонового диальдегида (решение о выдаче патента по заявке № 2022107705 от 01.03.2023г «Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием»). Предложен дополнительный критерий диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию С-реактивного белка.

Дано научное обоснование возможности включения в стандартную схему лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием бактериального липополисахарида для повышения эффективности терапии хронического воспаления эндометрия.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в течение 2019-2022 гг. на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., проф. А. И. Малышкина). Лабораторные исследования проведены в биохимической лаборатории научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (руководитель – к.х.н., доцент Е. Л. Алексахина), лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России (зав. структурным подразделением – д.м.н. Г. Н. Кузьменко) и лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России (зав. структурным подразделением – д.м.н. Е. В. Проценко).

Группу исследования составили 90 женщин с ХЭ и бесплодием (МКБ-Х N97.8, N71.1), проходящих обследование и лечение ХЭ в рамках прегравидарной подготовки. Пациенток группы исследования рандомно разделили на 2 подгруппы: в 1-ую подгруппу (подгруппа сравнения) включены 30 женщин с ХЭ и бесплодием, которые получили стандартное лечение ХЭ, во 2-ую подгруппу

(основная подгруппа) - 60 женщин с ХЭ и бесплодием, которым в стандартную схему лечения ХЭ был включен бактериальный липополисахарид (показание к назначению — бесплодие, согласно инструкции к препарату, регистрационный номер РN003478/01, дата регистрации 22.03.2019г). На 3-й день менструального цикла назначался бактериальный липополисахарид (с учетом противопоказаний к данному препарату) 25 мкг внутримышечно с последовательным увеличением дозы на 25 мкг каждые 48 часов, но не более максимальной - 150 мкг (всего 10 инъекций). С момента повышения температуры тела 38°C и выше или с 3-й инъекции препарата бактериального липополисахарида (в случае если температура тела не повышалась) назначались антибактериальные (с учетом антибиотикограммы) и противовоспалительные препараты (Supp. Indomethacini) в течение 10 дней. Группу контроля составили 30 здоровых женщин с изолированным мужским фактором бесплодия в супружеской паре, проходящих прегравидарную подготовку к циклу ЭКО (МКБ-Х N97.4) (рис. 1).

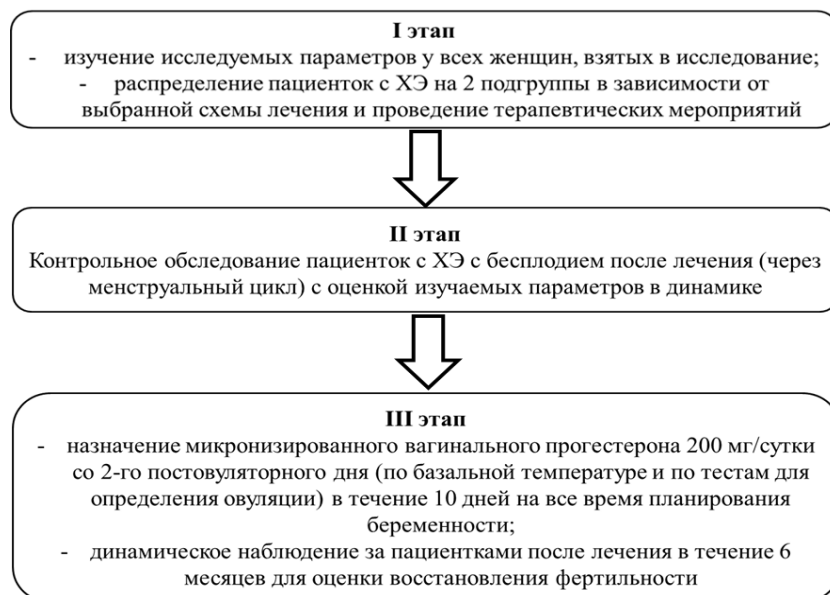


Рисунок 1. Схема общего дизайна клинического исследования

Критерии включения в группы исследования: репродуктивный возраст 18-40 лет (STRAW+10), наличие бесплодия и гистологически подтвержденного ХЭ (шифр МКБ-Х N97.8, N71.1).

Критерии включения в группу контроля: репродуктивный возраст 18-40 лет (STRAW+10), наличие в супружеской паре изолированного мужского фактора бесплодия (шифр МКБ-Х N97.4) и гистологически исключенного ХЭ.

Критерии невключения в исследование: наличие у женщин абсолютных (отсутствие матки и влагалища, наличие рудиментарной матки) и эндокринных форм бесплодия, аномалий развития гениталий, миомы матки (подслизистое расположение, большие размеры), аденомиоза.

Все женщины дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было проведено в соответствии с научными и этическими принципами, и одобрено этическими комитетами ФГБОУ ВО ИвГМА

Минздрава России (2020 г.) и ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России (2021 г.).

Материалами для исследования служили: отделяемое из влагалища и цервикального канала, периферическая и менструальная кровь, биоптаты эндометрия.

Клинические методы:

Все женщины обследованы согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Женское бесплодие» (2019 г.) и «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2021 г.).

Лабораторные методы:

1. Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого цервикального канала и менструальных выделений на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам.

2. ПЦР в реальном времени из заднебокового свода влагалища (Фемофлор-16).

3. ПЦР (из цервикального канала) для определения ДНК возбудителей инфекций, передающихся преимущественно половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

4. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) биохемиллюминесцентным методом (Кузьмина, 1983) с помощью биохемиллюминометра «БХЛ-07» (фирма «Медозон», Нижний Новгород, Россия) для определения: I_{\max} – максимальная интенсивность – отражает потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению (мВ); S – светосумма – указывает на содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления (мВ×сек); $S_{I_{\max}}$ – светосумма после максимального значения хемиллюминесценции; Z – нормированная светосумма (S/I_{\max}) (сек); α – относительная светосумма ($S/(I_{\max} \times t)$); $\text{tg}2\alpha$ – антиоксидантный потенциал – показатель антиоксидантной активности в исследуемой пробе (мВ/сек).

5. Метод К. Jagi (1968), основанный на образовании триметинового комплекса малонового диальдегида (МДА) с 2-тиобарбитуровой кислотой с оценкой на спектрофотометре Solar SM 2203 (длина волны - 532 нм) для определения содержания МДА.

6. Автоматизированный метод иммунотурбидиметрии с использованием реактивов BioSystems на анализаторе Beckman Coulter серии AU (длина волны - 536 нм) для определения содержания С-реактивного белка (СРБ).

7. Стандартная методика реакции окисления лактата до пирувата, происходящее с восстановлением НАД⁺ до НАДН на анализаторе Beckman Coulter серии AU (длина волны – 340 нм) для определения содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

8. Спектрофотометрический метод (К. Miranda, 2001) с использованием прибора Solar SM 2203 (длина волны - 532 нм) для определения суммарного содержания нитратов и нитритов (NO_x) путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (III) и дальнейшего их окрашивания реактивом Грисса (N-(1-нафтил) этилендиаминдегидрохлорид и сульфаниламид).

Инструментальные методы:

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) матки: определение толщины эндометрия, гиперэхогенных включений в базальном слое, диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия, неровности линии смыкания.

2. Допплерометрическое исследование кровотока матки: определение индекса резистентности (IR), пульсационного индекса (PI) правой и левой маточной артерии.

Морфологические методы:

1. Обзорная гистология пайпель-биоптатов эндометрия (окраска гематоксилином и эозином), морфометрия: определение удельной площади желез, стромы, сосудов, воспалительного инфильтрата, фиброза и толщины стенки сосудов. Обработка изучаемых параметров осуществлялась с помощью программы «ВидеоТест-Мастер Морфология 4,0».

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась в пакете прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Open Epi», «Statistica 13.0», «MedCalc 7.4.4.1» по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения. В программе «OpenEpi» рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом. ROC-анализ был проведен с использованием программы «MedCalc 7.4.4.1».

Положения, выносимые на защиту

Исследование содержания малонового диальдегида, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы в менструальной крови позволяет малоинвазивным способом выявить признаки хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием.

Включение бактериального липополисахарида в схему лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, морфофункциональное состояние эндометрия, биомаркеры менструальной крови, характеризующие выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса, гипоксии, а также на восстановление фертильной функции.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный новый способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием прошел предрегистрационное испытание в гинекологической клинике ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Данные исследования внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России и на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом клинических

наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор лично проводил отбор пациенток для проведения анкетирования, клиническо-лабораторного и морфологического обследования, согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, в дальнейшем проводил динамическое наблюдение за наступлением беременности и ее течением. Автор самостоятельно выполнял систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов; сформулировал выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты диссертации доложены на VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2021 г.), XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2021 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Современные аспекты профилактики заболеваний» (Самара, 2021 г.), VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Volga Med Science» (Нижний Новгород, 2022 г.), XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2022 г.), VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2022 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 – 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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографию. Список литературы включает 353 источника, в том числе 192 отечественных и 161 зарубежных. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 10 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Все женщины, вошедшие в исследование, находились в активном репродуктивном периоде, согласно критериям STRAW+10 (18-40 лет), с преобладающим количеством обследованных пациенток в возрасте 26-35 лет: в группе исследования - 52 (57,8%), в группе контроля - 18 (60%) ($p>0,05$), что не противоречит данным литературы (Толибова Г. Х. 2018; Buzzaccarini G. et al., 2020; Liu K. E. et al. 2019). Из них большинство на момент вступления в исследование состояли в первом зарегистрированном браке: в группе исследования - 69 (76,7%), в контрольной - 27 (90%) ($p>0,05$).

Отмечена высокая частота наличия среднего образования у женщин с ХЭ по сравнению с группой контроля (35,6% и 10% соответственно; $p=0,01$). Среди обследованных женщин наиболее часто встречались городские жители: в группе исследования – 80 (88,9%), в контрольной - 29 (96,7%) ($p>0,05$). Большинство пациенток относилось к категории рабочих: в группе исследования – 69 (76,7%), в контрольной - 24 (80%) ($p>0,05$).

У пациенток с ХЭ и бесплодием по сравнению с группой контроля чаще наблюдалась патология щитовидной железы (26,7% и 3,3%, соответственно; $p=0,01$) и хронический тонзиллит (21,1% и 3,3%, соответственно; $p=0,04$). При анализе вредных привычек отмечена высокая частота встречаемости табакокурения у женщин группы исследования (21,1% и 3,3%, соответственно; $p=0,04$).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту менархе, продолжительности менструального цикла и длительности менструации, что согласуется с данными литературы (Ищенко Л. И. и др., 2018; Толибова, Г. Х., 2018).

При анализе менструальной функции обращает на себя внимание, что в группе с ХЭ по сравнению с группой контроля чаще имели место гиперменструальный синдром (30% и 3,3%, $p=0,006$) и дисменорея (41,1% и 0; $p=0,001$). В литературе встречаются противоречивые данные относительно нарушения менструальной функции у пациенток с ХЭ, что, возможно, связано с различной длительностью течения эндометриальной дисфункции у женщин, взятых в исследование. Определить среднюю продолжительность ХЭ в каждом случае не представляется возможным, так как у большинства пациенток не удается точно установить дебют заболевания. Как правило, при более раннем выявлении ХЭ чаще встречаются обильные менструации и дисменорея, а при длительном течении заболевания, когда уже начинает идти речь о «тонком эндометрии», доминирующим проявлением становится гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций (Мотовилова Т. М., 2022; Толибова, Г. Х., 2018).

Сравниваемые группы были сопоставимы по началу половой жизни, которая была в большинстве случаев вне брака, что согласуется с исследованиями В. А. Колмык (2019 г.) и Г. Х. Толибовой (2018 г.).

Отмечено, что у женщин с ХЭ при бесплодии по сравнению с контрольной группой в анамнезе чаще диагностированы: хронический сальпингит при сохранной проходимости маточных труб по заключению гистеросальпингографии (17,8% и 0; $p=0,03$), цервикальная эктопия (21,1% и 3,3%; $p=0,04$), вагинит (62,2% и 13,3%; $p=0,000$) и нарушение менструальной функции (22,2% и 0; $p=0,01$) в анамнезе, гиперпластические процессы эндометрия (полипы, гиперплазия эндометрия), по поводу которых данная категория женщин ранее перенесла различные внутриматочные вмешательства, такие как гистероскопия, лечебно-диагностические выскабливания матки и гистерорезектоскопии — (31,1% и 3,3%; $p=0,005$). Указания на операции на органах малого таза (показания – внематочная беременность, киста или апоплексия яичника) значительно чаще встречались в группе исследования - 31 (34,4%), чем в контрольной — 4 (13,3%) ($p=0,04$). В сравниваемых группах встречаемость первичного и вторичного бесплодия была одинаковой (50% и 50%; $p>0,05$). Длительность бесплодия в группе контроля - 4,5 (2-9) лет была значимо больше по сравнению с группой женщин с ХЭ - 2 (1,5-3) года ($p=0,000$), что объясняется длительностью обследования и лечения в отделении вспомогательных репродуктивных технологий по поводу мужского фактора бесплодия.

При анализе репродуктивной функции выявлено, что в каждой из исследуемых групп отмечены беременности, которые завершились родами, при этом в 50% случаев родоразрешение было путем операции кесарева сечения ($p>0,05$). Во всех группах встречались женщины с медицинским абортom и самопроизвольным выкидышем до 12 недель, а также погибшей и внематочной беременностью ($p>0,05$).

В мировой литературе имеются единичные работы с расчетом факторов риска развития хронического воспаления слизистой оболочки матки (Данусевич И. Н. и др., 2016; Копьева О. В. и др., 2015; Тетелютина Ф. К. и др., 2015; Закирова Н., 2015; Drizi A. et al., 2020). Данный вопрос весьма актуален на этапе профилактики, поскольку некоторые факторы риска являются управляемыми в плане снижения вероятности возникновения нарушений репродуктивной функции, в частности бесплодия, в рамках персонифицированной прегравидарной подготовки. В нашем исследовании были уточнены и ранжированы факторы риска возникновения ХЭ у женщин с бесплодием (табл. 1), которые не противоречат данным литературы (Данусевич И. Н. и др., 2016; Копьева О. В. и др., 2015; Тетелютина Ф. К. и др., 2015; Закирова Н., 2015; Drizi A. et al., 2020).

Таблица 1. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с бесплодием

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Патология щитовидной железы	10,41 [1,8-226,2]	I
Нарушение менструальной функции в анамнезе	8,72 [1,5-190,4]	II
Хронический тонзиллит	7,68 [1,31-168,2]	III
Табакокурение	7,68 [1,31-168,2]	III

Продолжение таблицы 1

Среднее образование	4,9 [1,5-21,8]	IV
Вагинит в анамнезе	3,9 [1,3-14,1]	V
Операции на органах малого таза в анамнезе	3,39 [1,14-12,26]	VI

Несмотря на разработку многочисленных способов диагностики ХЭ, «золотым» стандартом верификации данного диагноза по-прежнему остается гистология биоптатов слизистой оболочки матки.

По данным морфологического исследования биоптатов эндометрия у женщин с ХЭ и бесплодием до лечения выявлены следующие особенности: во всех отделах функционального слоя эндометрия определялась воспалительная инфильтрация с характерной перигландулярной и периваскулярной локализацией, удельная площадь (0,5 (0,4-0,7) мкм²) и которой превышала аналогичный параметр группы контроля (0,06 (0,05-0,1 мкм²; p=0,000). Основными компонентами воспалительного инфильтрата были лимфоидные элементы, плазматические клетки, нейтрофильные лейкоциты и гистиоциты. В 20 (22%) случаях воспалительная инфильтрация имела диффузный характер распространения, в 39 (43%) определялась очаговая перигландулярная, периваскулярная локализация лимфоцитарного инфильтрата и в 32 (35%) сочетание указанных выше вариантов.

Очаговый фиброз стромы эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий диагностировались у каждой 4-й женщины с ХЭ и бесплодием. Следует подчеркнуть, что при ХЭ из-за повреждения рецепторного аппарата слизистой оболочки матки нарушались циклические изменения эндометрия в виде неполноценной секреторной перестройки желез и сосудисто-стромального компонента. Удельная площадь сосудов (p=0,002), толщина стенки спиральных артерий были меньше аналогичных параметров в группе контроля (p=0,000).

При проведении УЗИ матки во вторую фазу менструального цикла у женщин группы исследования были выявлены общепринятые сонографические признаки воспаления (Казарян Г. Г., 2021; Мальцева Л. И. и др., 2019; Озерская И. А. и др., 2019; Озерская И. А. и др., 2021): наличие диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия - 90 (100%), гиперэхогенных включений в базальном слое - 65 (72,2%) и неровность линии смыкания - 15 (16,7%). Значение УЗИ в диагностике ХЭ до сих пор остается предметом дискуссий. Суждения исследователей варьируют от бесспорной достоверности до сомнительной ценности данного метода верификации ХЭ (Базарбаева Д. А. и др., 2020; Кузнецова И. В. и др., 2016). Также при проведении УЗИ матки отмечено достоверное снижение толщины эндометрия у женщин с ХЭ и бесплодием: в группе исследования - 7,5 (5,1-9,0) мм, в группе контроля - 11 (10,0-12,7) мм (p=0,000).

В последние годы особую актуальность приобретает изучение нарушений кровоснабжения эндометрия среди пациенток, страдающих бесплодием. При

данной патологии многие авторы отмечают повышение резистентности, как в маточных артериях, так и в микроциркуляторном русле эндометрия (Колпинский Г. И. и др., 2016; Мальцева Л. И. и др., 2014; Титченко Ю. П. и др., 2014). Повышение средних значений уголнезависимых показателей сосудистого сопротивления (PI, IR) свидетельствует о гемодинамических нарушениях в маточных артериях у женщин с ХЭ и бесплодием (табл. 2).

Таблица 2. Допплерометрические параметры кровотока маточных артерий у женщин исследуемых групп

Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Правая маточная артерия IR	0,76 (0,74-0,8)	0,85 (0,83-0,88); $p=0,000$
Левая маточная артерия IR	0,76 (0,74-0,79)	0,86 (0,83-0,88); $p=0,000$
Правая маточная артерия PI	2,56 (2,4-2,65)	3,7 (3,5-4,1); $p=0,000$
Левая маточная артерия PI	2,58 (2,52-2,76)	3,65 (3,4-4); $p=0,000$

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

Максимально снизить риски внутриматочных вмешательств позволяет метод оценки биомаркеров в менструальных выделениях, являющихся непосредственным отделяемым-субстратом из предполагаемого очага (Дикарева Л. В. и др., 2013; Tortorella C. et al., 2014).

Для углубленного изучения этиопатогенетических аспектов ХЭ нами предложены биомаркеры менструальной крови, характеризующие выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса и гипоксии. В доступной литературе отсутствуют сведения об общепринятых нормативных значениях показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ, NOx в менструальной крови. В связи с этим мы определили их содержание у 30 здоровых женщин.

В литературе имеются данные, подтверждающие тот факт, что у больных с очагами хронического воспаления процессы ПОЛ значительно усилены и приводят к развитию окислительного стресса. Причем эта чрезмерная активация присутствует как в фазу ремиссии, так и в фазу обострения, и ведет к накоплению в организме конечного продукта ПОЛ – МДА (Горбачёва И. А. и др., 2018).

При изучении ПОЛ выявлены активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты (АОЗ) на локальном уровне у женщин с ХЭ и бесплодием по сравнению с группой контроля, что подтверждается увеличением параметра S (1383 (1202-701) мВ×сек и 1097 (891-1477) мВ×сек; $p=0,002$) и уменьшением $tg_{2\alpha}$ (19,5 (16,5-22,5) мВ/сек и 25,5 (16,5-34,5) мВ/сек; $p=0,002$).

При сравнительном анализе конечного продукта ПОЛ отмечено увеличение содержания МДА в менструальной крови у женщин с ХЭ и бесплодием в отличие от группы контроля (7,53 (5,7-9,9) нмоль/мл и 4,3 (3,4-4,8); $p=0,000$).

Разработан способ диагностики ХЭ у женщин с бесплодием (решение о выдаче патента по заявке № 2022107705 от 01.03.2023г). Определен пороговый уровень МДА в менструальной крови - 4,5 нмоль/мл (рис. 2).

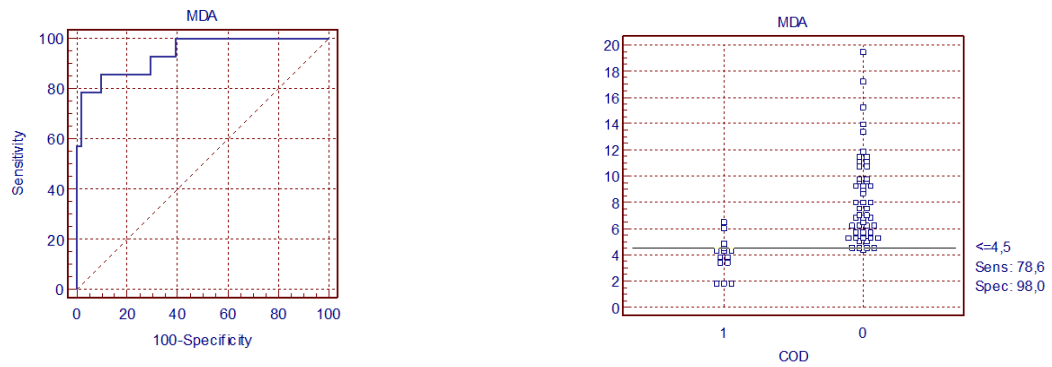


Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания МДА в менструальной крови женщин с хроническим эндометритом при бесплодии (0) и здоровых женщин (1). Чувствительность – 78,6%, специфичность – 98%, AUC – 0,94.

Известно, что СРБ является одним из индикаторов воспаления, вырабатывается печенью под действием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 11, γ -интерферона) в ответ на микробную инвазию (Peisajovich A. et al., 2008; Kolb-Vachofen V. et al., 1991). Оценка уровня СРБ в женской репродуктивной системе затруднена, поскольку его концентрация в сыворотке крови не может точно отражать его локальный уровень (Diba-Bagdash F. et al., 2020). Ранее изучение СРБ в менструальной крови не проводилось.

Определено, что содержание СРБ в менструальной крови у женщин с ХЭ с бесплодием в 5,8 раза превышает аналогичный параметр в группе контроля (1,45 (0,4-9,2) мг/л и 0,26 (0-0,58) мг/л; $p=0,000$).

Разработан диагностический критерий воспаления эндометрия у женщин с бесплодием. Определен пороговый уровень СРБ в менструальной крови - 0,6 мг/л (рис. 3).

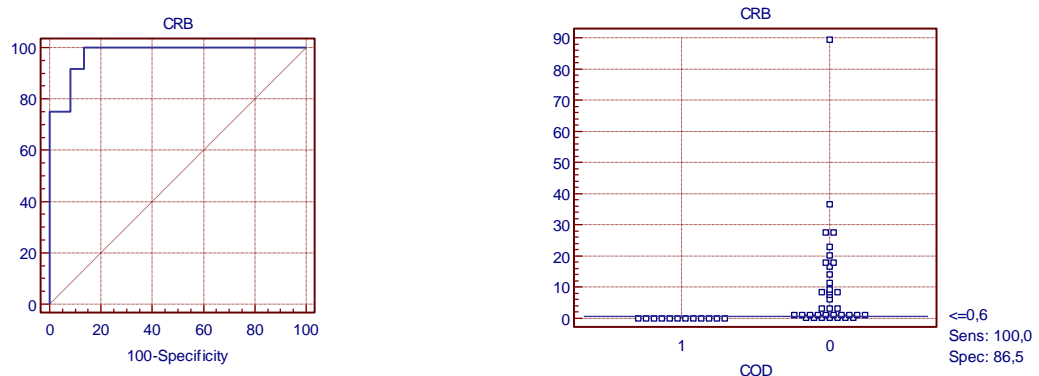


Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания СРБ в менструальной крови женщин с хроническим эндометритом при бесплодии (0) и здоровых женщин (1). Чувствительность – 100%, специфичность – 86,5%, AUC – 0,975.

При ХЭ избыточный воспалительный ответ протекает с интенсификацией ПОЛ и сопровождается повышением фермента ЛДГ - маркера тканевой деструкции (Мельникова Н. А. и др., 2018). В менструальной крови женщин группы исследования содержание ЛДГ в 2,6 раза превышает аналогичный

параметр группы контроля (4778,5 (2284,6-6284) мг/л и 1847,2 (855,2-2324,7) мг/л; $p=0,000$). Следует отметить, что в менструальной крови содержание ЛДГ превышает аналогичный параметр периферической крови в 10 раз в группе контроля ($p=0,000$) и в 25 раз в группе с ХЭ ($p=0,000$).

Во время воспаления макрофаги и нейтрофилы выделяют оксид азота (NO), который участвует в уничтожении возбудителя (Hibbs Jr. J. V. et al., 1988). Низкое содержание NO инициирует ПОЛ с дальнейшим продолжением нарушения прооксидантного равновесия (Zweier J. L. et al., 1995). Суммарное содержание нитритов и нитратов (NOx) – метаболитов NO - в группах исследования и контроля статистически не различалось, что указывает на низкий уровень компенсаторной вазодилатации сосудистого компонента эндометрия при ХЭ.

Согласно общепринятым принципам, антибактериальная терапия является одним из основных компонентов лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (Адамян Л. В. и др., 2021; Puente E. et al., 2020)

Для корректного подбора антибактериальной терапии у каждой пациентки с ХЭ и бесплодием был определен инфекционный статус. В нашем исследовании получены результаты, которые согласуются с данными, представленным в мировой научной литературе (Hillier S. L. et al., 2021; Лызикова Ю. А., 2020). При исследовании Фемофлор-16 отмечено наличие дисбаланса микрофлоры влагалища у всех женщин с ХЭ при бесплодии. В отделяемом слизистых оболочек женских половых органов методом ПЦР у женщин группы исследования были выявлены: *Mycoplasma genitalium* (1,1%) и *Chlamydia trachomatis* (1,1%). *Neisseria gonorrhoeae* не диагностирована ни у одной из обследованных пациенток с ХЭ и бесплодием. По данным культурального метода исследования верхние отделы генитального тракта были инфицированы у каждой женщины из группы исследования. Результаты микробиологического (культурального) исследования свидетельствовали о преимущественно ассоциативном характере условно-патогенной флоры, что согласуется с данными литературы (Гомболевская Н. А. и др., 2015; Толибова Г. Х., 2018; Cicinelli E. et al., 2014; Cicinelli E. et al., 2018). Обнаруженные выраженные дисбиотические расстройства во влагалище у пациенток с ХЭ и бесплодием лишней раз подтверждают вероятность восходящего инфицирования полового тракта с последующей контаминацией эндометрия (Лызикова Ю. А., 2020). Рядом авторов показано, что в микробиоте эндометрия у пациенток с нарушением фертильной функции выявляются персистирующие микст-инфекции. При этом многие исследователи подчеркивают ведущую роль условно-патогенной микрофлоры в качестве контаминантов и потенциальных этиологических микробных патогенов ХЭ (Гомболевская Н. А. и др., 2015; Толибова Г. Х., 2018; Cicinelli E. et al., 2014; Cicinelli E. et al., 2012).

Целесообразность совместного применения бактериального липополисахарида в комплексе противовоспалительной терапии была обоснована, исходя из известных этиопатогенетических механизмов его влияния на эндометрий: иммуномодулирующее действие за счет активации фибринолитической системы, стимуляция активности гиалуронидазы и подавление образования коллагеновых волокон в фибробластах, улучшение фибринолитических свойств крови, ускорение проникновения лекарственных

веществ в очаг поражения, рассасывание очагов воспаления, восстановление гемодинамики (Хворостухина Н. В. и др., 2017).

Большинство отечественных и зарубежных ученых сходятся во мнении, что контроль адекватности проведенной комплексной терапии ХЭ целесообразно проводить не ранее, чем через 2 месяца после окончания терапии (Унанян А. Л. и др., 2016).

У женщин с ХЭ в обеих подгруппах уменьшилась частота встречаемости гиперменструального синдрома (в основной подгруппе с оригинальной схемой лечения – с 16 (26,7%) до 1 (1,7%) ($p=0,000$), в подгруппе сравнения со стандартной схемой лечения – с 11 (36,7%) до 2 (6,7%) ($p=0,01$)). Частота наличия дисменореи значимее изменилась в основной подгруппе (в основной подгруппе – с 28 (46,7%) до 0 ($p=0,000$), в подгруппе сравнения – с 9 (30%) до 6 (20%) ($p>0,05$)). По продолжительности менструального цикла и длительности менструации сравниваемые группы не отличались ($p>0,05$).

После лечения во всех подгруппах патогенная флора определялась не в диагностически значимом титре, а из накопительной среды. По нашим данным частота встречаемости стерильных посевов была выше в основной подгруппе ($p=0,04$). По-мнению Кравченко Е. Н. (2010 г.), подобный микробиологический эффект обусловлен взаимопотенцирующими влияниями бактериального липополисахарида и антибиотика, а также улучшением доступа противовоспалительного препарата в очаг воспаления за счет воздействия иммунокорректора.

Эффективность лечения ХЭ тесным образом связана с особенностями морфофункциональной перестройки железистого эпителия, стромального компонента и спиральных артерий эндометрия (Унанян А. Л. и др., 2016). Наибольшую удельную площадь в исследуемых группах как до, так и после лечения занимали железы и строма слизистой оболочки матки.

При морфологическом исследовании эндометрия через менструальный цикл после лечения установлено уменьшение удельной площади воспалительного инфильтрата у женщин основной подгруппы в 2,5 раза ($p=0,008$) (рис. 4), при этом в подгруппе сравнения данный параметр не отличался от исходных значений ($p>0,05$) (рис. 5). Установленный факт мы связываем с наличием аутоиммунного компонента ХЭ. Длительная стимуляция иммунной системы персистирующим инфекционным агентом индуцирует развитие аутоиммунных реакций, вторичного иммунодефицита и иммуносупрессии, что снижет эффективность антибактериальной терапии и способствует хронизации воспалительного процесса (Блесманович А. Е. и др., 2019).

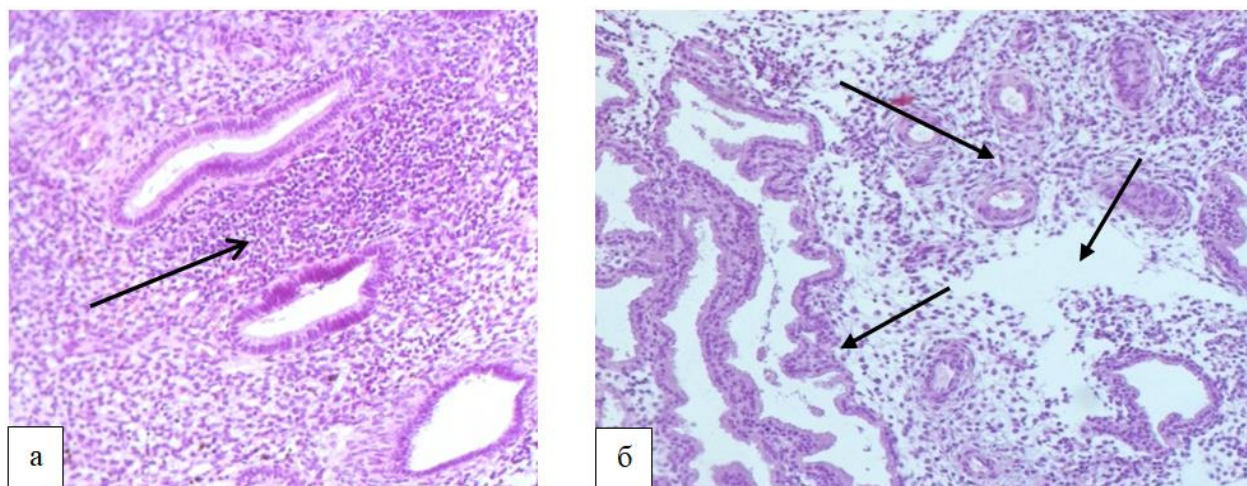


Рисунок 4. Патоморфология железисто-стромального компонента эндометрия у женщин основной подгруппы: а – перигландулярная лимфоцитарная (воспалительная) инфильтрация в строме, слабая извитость желез (до лечения). Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – повышенная извитость желез, «клубки» спиральных артерий, очаговый отек стромы (после лечения). Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100.

Одним из неблагоприятных исходов ХЭ является гиповаскуляризация эндометрия, обусловленная в первую очередь воспалительными изменениями в слизистой оболочке матки. Воспалительные изменения в эндометрии, гиповаскуляризация стромы эндометрия, очаговый фиброз являются одним из основных причин нарушения рецептивности эндометрия (Петров Ю. А. и др., 2017).

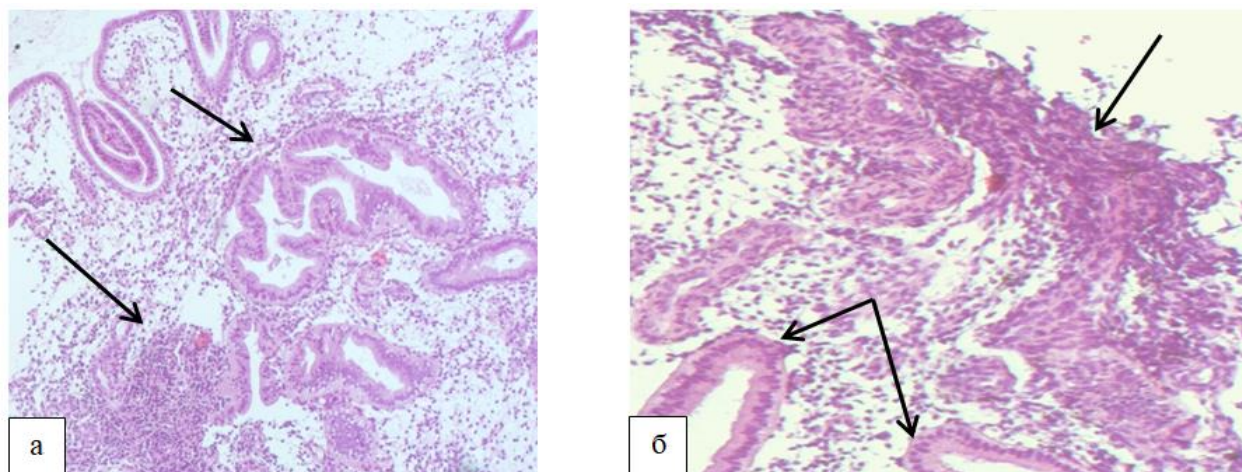


Рисунок 5. Патоморфологические особенности эндометрия подгруппы сравнения: а – крупноочаговая лимфоцитарная инфильтрация в строме эндометрия. Группы желез с усилением пролиферативного компонента в них (до лечения). Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – перигландулярный фиброз на фоне мелкоочаговой воспалительной инфильтрации и единичные спиральные артерии (после лечения). Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100.

Установлено, что использование препарата бактериального липополисахарида в комплексной терапии ХЭ у женщин с бесплодием сопровождается уменьшением удельной площади воспалительного инфильтрата ($p=0,008$), поствоспалительного фиброза стромы ($p=0,000$), и улучшением васкуляризации слизистой оболочки матки за счет увеличения удельной площади

сосудов ($p=0,04$) и толщины сосудистой стенки ($p=0,04$) (рис. 4). При этом динамики аналогичных параметров в подгруппе сравнения не выявлено ($p>0,05$) (рис. 5).

По данным УЗИ в основной подгруппе по сравнению с подгруппой сравнения после лечения установлено: увеличение толщины эндометрия ($p=0,001$), 4-х кратное снижение количества гиперэхогенных включений в базальном слое ($p=0,000$) и исчезновение неровности линии смыкания ($p=0,003$). Данные изменения можно объяснить потенцированием противовоспалительного действия комбинированной схемы лечения ХЭ с включением бактериального липополисахарида (Кравченко Е. Н., 2010).

При доплерометрическом исследовании маточных артерий в основной подгруппе после лечения выявлено уменьшение IR на 7% ($p=0,000$) и PI на 21,6% ($p=0,000$) от исходного значения. При этом динамики аналогичных параметров в подгруппе сравнения не выявлено ($p>0,05$).

При сравнительном анализе изучаемых параметров сыворотки периферической крови после лечения не выявлено достоверных различий, как в основной подгруппе, так и в подгруппе сравнения.

Динамика некоторых показателей ПОЛ в менструальной крови, в частности уменьшение параметра S на 18,2% ($p=0,03$) и увеличение $tg_{2\alpha}$ в 1,4 раза ($p=0,04$) в основной подгруппе, свидетельствует о нормализации ПОЛ и АОЗ.

Анализ показателей менструальной крови при комплексной терапии ХЭ с включением бактериального липополисахарида выявил уменьшение содержания МДА в 1,8 раза ($p=0,000$) и СРБ в 2,3 раза ($p=0,019$), что является дополнительным критерием снижения выраженности воспалительной реакции.

О купировании избыточной клеточной деструкции и создании оптимальных условий для регенерации эндометрия может свидетельствовать уменьшение содержания ЛДГ в менструальной крови в 2,6 раза в основной подгруппе ($p=0,000$).

Увеличение NOx в менструальной крови в 1,4 раза в основной подгруппе ($p=0,02$) может свидетельствовать о восстановлении микроциркуляции.

Восстановление фертильной функции в виде наступления беременности отмечено в 20 (33,3%) случаях в основной подгруппе и в 2 (10%) в подгруппе сравнения. После проведенного лечения некоторые пациентки отсрочили планирование беременности. Учитывая данные обстоятельства, 10 женщин из подгруппы сравнения вышли из протокола исследования. При отсутствии наступления беременности в течение 6 месяцев после проведенной терапии ХЭ, женщины направлялись на дальнейшее обследование и лечение в отделение вспомогательных репродуктивных технологий.

На основании полученных результатов предложена схема патогенеза ХЭ с участием биомаркеров менструальной крови (рис. 6).

Таким образом, предложенный нами комплексный подход к диагностике ХЭ у женщин с бесплодием с применением малоинвазивных методик, а также методу лечения, основанному на этиопатогенетических механизмах данной патологии эндометрия, оптимизирует результаты восстановления фертильной функции у данной категории пациенток.

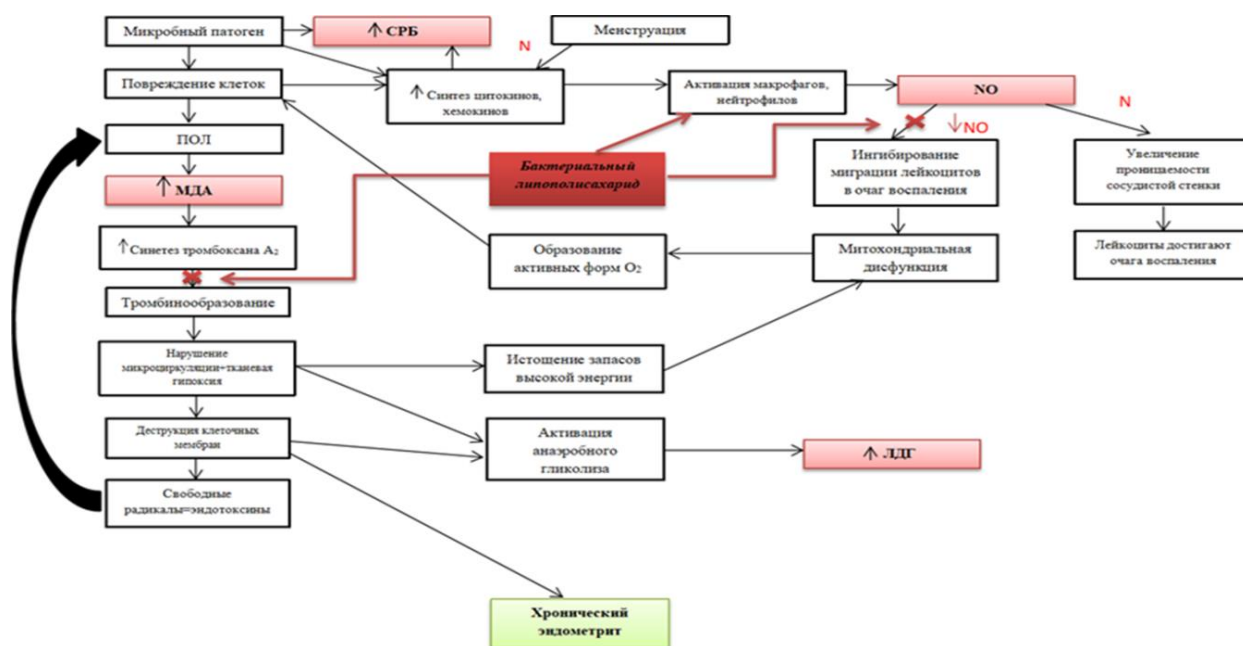


Рисунок 6. Схема патогенеза хронического эндометрита у женщин с бесплодием с участием биомаркеров менструальной крови (показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ и NOx)

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска хронического эндометрита у женщин с бесплодием являются наличие в анамнезе: патологии щитовидной железы (ОШ – 10,41; 95% ДИ - 1,8-226,2), нарушений менструальной функции (ОШ – 8,72; 95% ДИ - 1,5-190,4), хронического тонзиллита (ОШ – 7,68; 95% ДИ - 1,31-168,2), табакокурения (ОШ – 7,68; 95% ДИ - 1,31-168,2), среднего образования (ОШ – 4,9; 95% ДИ - 1,5-21,8), вагинита (ОШ – 3,9; 95% ДИ – 1,3-14,1), операций на органах малого таза (ОШ – 3,39; 95% ДИ - 1,14-12,26).

2. У пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием по сравнению с контрольной группой имеет место наличие воспалительной инфильтрации, фиброза, уменьшение удельной площади сосудов и толщины сосудистой стенки, в менструальной крови активированы процессы перекисного окисления липидов, снижена антиоксидантная защита, повышено содержание С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, малонового диальдегида, определяется уменьшение толщины эндометрия, наличие диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия, гиперэхогенных включений в базальном слое и неровности линии смыкания, происходит ухудшение показателей гемодинамики матки.

3. Показатели малонового диальдегида и С-реактивного белка в менструальной крови являются диагностическими критериями хронического эндометрита: содержание малонового диальдегида равное или более 4,5 нмоль/мл в менструальной крови позволяет диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием с чувствительностью 78,6% и специфичностью 98%; содержание С-реактивного белка равное или более 0,6 мг/л в менструальной крови позволяет диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием с чувствительностью 100% и специфичностью 86,5%.

4. Включение бактериального липополисахарида в комплексную терапию хронического эндометрита по сравнению с подгруппой со стандартной схемой лечения приводит к: нормализации перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (уменьшение параметра S на 18,2%, снижение содержания малонового диальдегида в 1,8 раза, увеличение tg2 α), снижению выраженности воспалительной реакции и гипоксии (снижение С-реактивного белка в 2,3 раза и ЛДГ в 2,6 раза, увеличение суммарного содержания нитратов и нитритов в менструальной крови в 1,4 раза); изменению параметров ультразвукового исследования матки (увеличению толщины эндометрия, исчезновению гиперэхогенных включений в базальном слое и неровности линии смыкания); нормализации кровотока в маточных артериях (по данным доплерометрии снижение IR на 7%, PI на 21,6%); уменьшению удельной площади воспалительной инфильтрации и фиброза, увеличению удельной площади сосудов и толщины сосудистой стенки по данным морфологического исследования биоптатов эндометрия; и значительному увеличению частоты наступления беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам женской консультации на этапе прегравидарной подготовки женщин предлагается учитывать следующие факторы риска развития хронического эндометрита: патология щитовидной железы, хронический тонзиллит, табакокурение, среднее образование, вагинит, нарушения менструальной функции и операции на органах малого таза в анамнезе для своевременной коррекции управляемых факторов риска.
2. Для малоинвазивной диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием рекомендуется определять в менструальной крови содержание малонового диальдегида. Его значение равное или более 4,5 нмоль/мл в менструальной крови позволяет диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием (чувствительность – 78,6%, специфичность - 98%).
3. Для малоинвазивной диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием рекомендуется определять в менструальной крови содержание С-реактивного белка. Его значение равное или более 0,6 нг/л в менструальной крови позволяет диагностировать хронический эндометрит у женщин с бесплодием (чувствительность - 100%, специфичность - 86,5%).
4. Для лечения хронического эндометрита при бесплодии рекомендовано включение бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического воспаления эндометрия в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. На 3-й день менструального цикла назначается бактериальный липополисахарид 25 мкг внутримышечно с последовательным увеличением дозы на 25 мкг каждые 48 часов, но не более максимальной - 150 мкг (всего 10 инъекций). С момента повышения температуры тела 38 $^{\circ}$ C и выше или с 3-й инъекции препарата бактериального липополисахарида (в случае если температура тела не повышалась) назначаются антибактериальные (с учётом антибиотикограммы) и противовоспалительные препараты (Supp. Indomethacini) в течение 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ 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. Влияние прегравидарной подготовки на структурную перестройку эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 311–318. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201764.
2. Медико-социальные факторы риска развития хронического эндометрита, связанного с бесплодием / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 3(54). URL: <https://whfordoctors.ru/statyi/mediko-socialnye-factory-riska-razvitiya-hronicheskogo-jendometrita-svjazannogo-s-besplodiem/>.
3. Роль хронического эндометрита в патогенезе нарушения репродуктивной функции / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 42–49. DOI: 10.52246/1606-8157_2022_27_2_42.
4. Подготовка эндометрия к беременности у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 76–83. DOI: 10.17116/rosakush20222206176

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций, тезисы докладов

1. Смирнова, Д. В. Клинико-anamнестические особенности больных с хроническим эндометритом и нарушенной фертильной функцией / Д. В. Смирнова // Современные аспекты профилактики заболеваний: сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием / под ред. А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова. – Самара: ООО «СамЛюксПринт», 2021. – С. 225–228. ISBN 978-5-91830-141-8.
2. Смирнова, Д. В. Особенности биоценоза нижних отделов репродуктивных путей у женщин с хроническим эндометритом / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы VII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. И. К. Томиловой, М. В. Жабуриной, М. С. Мороховой. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2021. – С. 86–88.
3. Смирнова, Д. В. Особенности секреторной перестройки эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, ассоциированными с инфекциями, передающимися половым путем / Д. В. Смирнова // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (г. Гомель, 6–7 мая 2021 года): в 9 т. / под ред. И. О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2021. – Т. 1. – С. 67–70.
4. Смирнова, Д. В. Состояние биоценоза влагалища у пациенток с хроническим эндометритом / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида // Мать и Дитя : сборник тезисов XIV регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва: «МЕДИ Ивент», 2021. – С. 87–88. ISBN 978-5-6046126-1-3.
5. Смирнова, Д. В. Диагностическое значение лактатдегидрогеназы менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида // Мать и Дитя: сборник тезисов XV регионального научно-образовательного форума и материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов / под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва: «МЕДИ Ивент», 2022. – С. 120–121. ISBN 978-5-6046126-4-4.
6. Смирнова, Д. В. Нарушение перекисного окисления липидов у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии и возможности его коррекции / Д. В. Смирнова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы

VIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. Е. В. Борзова [и др.]. – Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2022. – С. 7–9.

7. **Смирнова, Д. В.** Особенности менструальной функции у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида // VIII Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 г.): материалы / под ред. А. С. Благоднарова [и др.]. – Н. Новгород: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 2022. – С. 269–271.

8. **Смирнова, Д. В.** Диагностические маркеры хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Д. В. Смирнова, А. М. Герасимов, Л. В. Кулида // XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине: материалы / под ред. Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – Москва: «МЕДИ Экспо», 2022. – С. 200–201. ISBN 978–5–906484–66–6.

9. **Смирнова, Д. В.** Особенности микробиоценоза нижних отделов генитального тракта у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии / Д. В. Смирнова // IX международный научный медицинский форум «Белые цветы»: сборник тезисов / под ред. Д. И. Абдулганиевой. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 774–775.

10. **Смирнова, Д. В.** Особенности инфицированности генитального тракта у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии / Д. В. Смирнова // Молодежный инновационный вестник: материалы XVI Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков / под ред. А. А. Андреева, А. П. Остроушко. – Воронеж, 2022. – Т. 11, № 1. – С. 41–43. ISSN 2415-7805.

11. **Смирнова, Д. В.** Оценка эффективности терапии хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Д. В. Смирнова // 70-я Всероссийская юбилейная научная конференция молодых ученых и студентов с международным участием, посвященная 90-летию ДГМУ : материалы / под ред. М.Н. Меджидова. – Махачкала: «АЛЕФ», 2022. – С. 190–194. ISBN 978-5-00212-017-8.

12. **Смирнова, Д. В.** Особенности микробиоценоза генитального тракта у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии / Д. В. Смирнова // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XIV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых (г. Гомель, 5–6 мая 2022 года): в 6 т. / под ред. И. О. Стома [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2022. – Т. 2. – С. 55–58.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОЗ – антиоксидантная защита

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДА – малоновый диальдегид

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЭ - хронический эндометрит

IR - индекс резистентности

NO – оксид азота

NOx - суммарное содержание нитратов и нитритов

PI - пульсационный индекс