

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный врач России

КАЧАЛИНА Татьяна Симоновна

Нижний Новгород, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	20
1.1. Актуальность проблемы и терминология .....	20
1.2. Хронический эндометрит как ключевая причина репродуктивной дисфункции .....	23
1.3. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия» .....	25
1.4. Возможности оценки состояния эндометрия и методы диагностики хронического эндометрита и тонкого эндометрия.....	35
1.5. Современные подходы к лечению и реабилитации женщин с расстройствами фертильности в анамнезе на фоне патологии эндометрия .....	55
ГЛАВА II. КОНТИНГЕНТ, ПРОГРАММА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	72
2.1. Объект и программа исследования .....	72
2.2. Методы исследования .....	78
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ....	98
ГЛАВА IV. ВОЗМОЖНОСТИ ОКТ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. ОКТ- ГИСТЕРОСКОПИЯ .....	107
ГЛАВА V. ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА НА ЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВ. ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЗОНО- И БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА. ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ .....	119
ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ .....	127
6.1. Влияние сочетанной бактериофаго-лазеротерапии на микробиоценоз полового тракта, ультразвуковую и доплерометрическую картину эндометрия, иммунологические параметры.....	131
6.2. Воздействие озono-бактериофаготерапии на микробиоценоз полового тракта, доплерометрические характеристики эндометрия, иммунологические и морфологические параметры .....	142
6.3. Влияние биорезонансной магнитотерапии в комплексном противовоспалительном лечении на микробиоценоз полового тракта, доплерометрическую картину эндометрия, иммунологические и морфологические параметры.....	152
6.4. Корреляционный анализ параметров, характеризующих особенности течения ХЭ.....	160
ГЛАВА VII. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕАБИЛИТИРУЮЩИХ	

МЕРОПРИЯТИЙ .....	163
ГЛАВА VIII. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ».....	176
8.1. Влияние различных методов лечения и реабилитации больных с ХЭ и «тонким эндометрием» на клинические проявления заболевания .....	176
8.2. Репродуктивные исходы при использовании различных лечебно-реабилитирующих технологий у пациенток с ХЭ и ТЭ .....	182
ГЛАВА IX. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	192
ВЫВОДЫ .....	243
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	247
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	254
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	255

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние здоровья населения, а также его репродуктивного потенциала представляет собой значительную медико-социальную проблему современности, что отражено в программных документах Всемирной организации здравоохранения и Государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (2018–2025 гг.) [38]. Необходимость сохранения фертильности женщин и обеспечения рождения здоровых детей определяется национальной демографической политикой государства, служит фактором развития научных направлений и является одной из актуальных задач современной медицины. Помимо общегосударственных интересов, важное значение имеет та особая психосоциальная ситуация, в которой оказывается женщина, не имеющая возможности реализовать себя в качестве матери. Неопределенность репродуктивного статуса, в свою очередь, способна порождать психологические кризисы. Следует отметить, что неблагоприятный преморбидный фон, высокая частота гинекологической заболеваемости и отсроченное деторождение формируют кластер патологии, определяющей в последующем инфертильность у пациенток репродуктивного возраста.

В последние годы в литературе широко используется обобщенный термин «репродуктивные неудачи», под которым понимают первичное и вторичное бесплодие, неудачные попытки методов ВРТ (неудачи имплантации), невынашивание, неразвивающиеся беременности.

Известно, что частота бесплодных браков в мире не имеет тенденции к снижению и составляет около 20% [36]. В Российской Федерации этот показатель колеблется от 17,2 до 24% в зависимости от региона [63], при этом

на долю женского бесплодия приходится 45–50%, мужского 35–40% и сочетанного бесплодия 10–15% [50].

Также неблагоприятную роль в демографии и состоянии репродуктивного потенциала играет привычное невынашивание беременности, частота которого в настоящее время составляет 25%, причем в 1 триместре она может достигать 50 % [137].

Вопросы, касающиеся женской фертильности, представляют собой большой научно-практический интерес для врачей акушеров-гинекологов и репродуктологов. Имеющаяся в настоящее время информация из различных источников свидетельствует о том, что среди причин расстройств детородной функции патологические состояния слизистой оболочки полости матки имеют весьма существенное значение и в том числе обусловлены несостоятельностью ткани эндометрия [196, 84, 264, 10, 11, 13, 266, 267, 29, 137, 341, 220, 57, 494, 389, 476]. В данном аспекте ведущими исследователями вопросов репродуктивной медицины все больше внимания акцентируется на роли неопухолевой патологии эндометрия, причем в качестве ведущей ее причины выделяют инфекционно-воспалительный процесс, представляющий собой основу для прогрессирования недостаточности ткани [401, 58]. В ходе развития воспаления наблюдаются изменения, являющиеся морфологическим субстратом для последующей структурно-функциональной несостоятельности эндометрия, включая формирование сосудистых микроциркуляторных нарушений, ишемию и неполноценную регенерацию ткани, фиброза и склероза, а также неадекватную импульсацию стероидных рецепторов [68, 196, 244, 418]. Закономерно, что дистрофические изменения эндометрия становятся причиной для расстройств менструальной функции и последующих репродуктивных потерь и/или осложнений в процессе гестации. Нередко хроническое воспаление в полости матки становится основой для формирования так называемого «тонкого эндометрия», с

которым ассоциированы развитие маточной формы аменореи и неблагоприятные репродуктивные исходы.

### **СТЕПЕНЬ НАУЧНОЙ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ**

Решением проблемы лечения и реабилитации женщин с «маточным фактором» репродуктивных неудач занимались многие исследователи, и все они указывают на необходимость восстановления морфофункционального состояния эндометрия [100, 27, 31, 172, 127, 244, 459, 387, 110].

Доказано, что инвазии в полость матки провоцируют активацию и агрессивное воздействие иммунокомпетентных клеток на ткань эндометрия по причине его повреждения и инфицирования с формированием персистирующего воспаления [215].

При этом на данный момент единый общепринятый взгляд на этиопатогенез хронического эндометрита и его типичных исходов отсутствует. По признанию большинства авторов, персистирующее воспаление эндометрия является ключевым триггерным фактором для формирования его ослабления, недостаточности и истощения в большинстве случаев [224, 318, 181, 20, 27, 115, 157, 110, 168, 187, 218]. Остаются не до конца выясненными механизмы развития и взаимосвязи различных структурных изменений в эндометрии, не разработаны способы их прогнозирования, что в нынешних условиях не может обеспечить снижение рисков ятрогенных вмешательств и делает невозможным стандартизацию лечения. Что касается диагностических подходов, то до сих пор в приоритете находится применение гистероскопии в сочетании с морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием, что, по мнению многих, не лишено недостатков и не всегда отвечает на поставленные вопросы относительно состояния эндометрия [102, 164, 17, 202, 166, 493, 474]. Вместе с тем клиницисты не располагают четко сформулированными показаниями для внутриматочных вмешательств как с диагностической, так и с лечебной

целью, для назначения антимикробных, гормональных препаратов и методик физиовоздействия.

Исследований, посвященных детальному изучению местного эндометриального статуса с применением современных малоинвазивных технологий в доступной литературе обнаружено мало [8,107, 209, 346, 402], что заслуживает продолжения работы в этом направлении.

В последние годы предприняты попытки стратификации ХЭ по различным макротипам с учетом особенностей развития воспалительного процесса в зависимости от ряда этиологических и патогенетических факторов и применяемых диагностических методов, что может служить базисом для разработки персонализированных лечебных и реабилитационных алгоритмов [164, 13, 81, 157, 286, 433].

На сегодняшний день не разработан клинический протокол обследования и лечения женщин с расстройствами детородной функции ввиду проблемного эндометрия за неимением общепринятых представлений о генезе и особенностях становления и исходов патологического процесса в полости матки. Тем не менее, по единодушному мнению большинства исследователей, отсутствие научно обоснованной программы ведения пациенток с нарушениями фертильности на этапе преконцепции определяет неблагоприятный гестационный прогноз на фоне предсуществующего ХЭ.

При этом успехи по восстановлению при помощи большого количества предлагаемых лечебных методик присущих эндометрию функций, менструальной и репродуктивной, пока остаются весьма скромными [5, 13, 66, 74, 91, 108, 117, 248, 265].

Имеющийся опыт применения антимикробных биопрепаратов в качестве альтернативы классической антибактериальной химиотерапии довольно скуден и ограничивается в основном Россией и странами постсоветского пространства. Однако именно на использование бактериофагов на отечественном и мировом уровне сделана основная ставка относительно

снижения рисков от избыточного и необоснованного использования антибиотиков, а также в борьбе с резистентными формами микроорганизмов [21, 25, 38, 45, 92, 105, 276], что особенно актуально у больных акушерско-гинекологического профиля [210, 211].

Вероятность реализации избыточного провоспалительного потенциала и тромбэмболических осложнений может быть обусловлена назначением препаратов половых стероидов (в большей степени, эстрогенов) в алгоритме лечения пациенток с «тонким эндометрием», однако при этом эффективность гормональной терапии в данной ситуации невысока: 52,2% (больные с «тонким эндометрием» как в сочетании с НЛФ, так и в программах ВРТ) и 49,3% (пациентки с «тонким эндометрием») [117]. Все это в совокупности определяет необходимость поиска не менее эффективных, но безопасных воздействий на ослабленную ткань слизистой полости матки и женский организм в целом [108, 110], к числу которых можно отнести использование плацентарных препаратов и физиотерапевтических методов с особыми механизмами влияния [181].

Таким образом, проблема ХЭ и его исхода в «тонкий эндометрий» у женщин с нарушениями репродуктивной функции в настоящее время не решена и отчасти контрверсионна для гинекологов, репродуктологов, микробиологов и морфологов. Наличие разных, иногда диаметрально противоположных, точек зрения современных исследователей на этиопатогенез, роль «золотого стандарта» диагностики патологических состояний эндометрия, а также характер лечебно-восстановительных воздействий у пациенток с нарушениями детородной функции определяет важность и необходимость продолжения разработки данных вопросов.

Всё вышеизложенное определило 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 клинико-anamнестические 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 клинико-anamнестических 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, озонотерапия, биорезонансная электромагнитная и антимикробная терапия) в лечении хронического эндометрита и установить особенности их влияния на клинико-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**

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

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

3. 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.

4. 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.

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

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

7. 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.

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

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

10. 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.

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

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

- 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».

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ, ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ**

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 мероприятий различного уровня: 30 июня 2015 г. 22-й Международный конгресс по озону, Испания, г.Барселона; 20 ноября 2015 г. Конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», г. Москва; 14 октября 2016 г. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Озон, активные формы кислорода, оксид азота в биологии и медицине», г.Н.Новгород; 21 февраля 2017 г. Межрегиональная НПК «Андрологические и гинекологические параллели репродуктологии и сексологии», г. Н.Новгород; 25 мая 2017 г. VII Азиатско-европейская международная конференция «Озон и другие медицинские газы в биологии и медицине». Грузия, г. Тбилиси; 2 июня 2017 г. V International Congress of AEPROMO. VI International Congress of IMEOF. Испания, г. Мадрид; 31 июля 2017 г. 9 Международная конференция, VI International Symposium «Topical problems of biophotonics». г. Санкт-Петербург; 17 ноября 2017 г. V Общероссийская конференция «Инфекции и инфекционный контроль в

акушерстве и гинекологии», г. Москва; 31 марта 2018 г. X Юбилейная Российская НПК с международным участием «Здоровье человека в 21 веке». г. Казань; 20 сентября 2018 г. XI Всероссийская НПК и VII Международный конгресс IMEOF «Озон, активные формы кислорода, оксид азота и высокоинтенсивные факторы в биологии и медицине». г. Н.Новгород; 18 января 2019 г. XIX Международный медицинский форум «Репродуктивная медицина 21 века: взгляд экспертов», г. Москва; 30 июля 2019 г. 10 Международная конференция «Topical problems of biophotonics». г. Н.Новгород; 18 октября 2019 г. НПК «Репродуктивная медицина: нерешенные вопросы», г. Челябинск; 15 ноября 2019 г. 6-я научно-практическая конференция с международным участием «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии». г. Москва; 17 ноября 2019 г. Österreichische Gesellschaft für Ozontherapie. Ozonkongress, Австрия, г. Баден; 5 декабря 2019 г. Школа «Современные подходы к профилактике инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии. Возможности фаготерапии», г. Санкт Петербург; 23 января 2020 г. XIV Международный Конгресс по репродуктивной медицине, г. Москва; 6 февраля 2020 г. VI Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», г. Санкт-Петербург; 17 февраля 2020 г. Европейский Конгресс по акушерству и гинекологии, Франция, г. Париж– Клиши; 1 июня 2020 г. Научно-практическая онлайн конференция «Высокотехнологичная медицинская помощь в гинекологии XXI века. Взгляд эксперта», г. Москва; 26 июня 2020 г. Мастер-класс. Репродуктивно значимые нарушения эндометрия: контраверсии бездействия. НПК «CONNEXIO. Здоровье женщины — здоровье нации», г. Уфа; 5 августа 2020 г. Онлайн-конференция в рамках проекта «Репродуктивное здоровье – основа здоровья населения России», г. Москва; 14 сентября 2020 г. Региональная образовательная школа РОАГ, г. Н.Новгород – Владивосток; 18 сентября 2020 г. Онлайн VI Школа

гинекологов, г. Н.Новгород – Москва; 26 сентября 2020 г. Научно-просветительская онлайн-конференция «Бесплодие и невынашивание беременности — звенья одной цепи», г. Н.Новгород–Москва; 6 октября 2020 г. V Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения», г. Н.Новгород – Новосибирск; 22 октября 2020 г. Региональная образовательная школа РОАГ, г. Н.Новгород – Краснодар; 29 октября 2020 г. II Общероссийская научно-практическая конференция для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения», г. Н.Новгород – Санкт-Петербург; 13 ноября 2020 г. VII Общероссийский конгресс «Репродуктивный потенциал России. Казанские чтения», г. Н.Новгород – Казань; 20 ноября 2020 г. 55-я региональная образовательная школа РОАГ. г. Н.Новгород – Самара – Тольятти; 19 февраля 2021 г. VII Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», г. Санкт-Петербург; 19 мая 2021 г. I Межрегиональная научно-практическая конференция акушеров-гинекологов ПФО «Нижегородские чтения», Межрегиональный медицинский форум «Инновационная медицина: женское здоровье на стыке специальностей», г. Н.Новгород; 9 ноября 2021 г. XXII Межрегиональный медицинский Форум акушеров-гинекологов ПФО «Неделя женского здоровья — 2021», г. Н.Новгород; 19 ноября 2021 г. VII Общероссийская конференция «Инфекции и инфекционный контроль в акушерстве и гинекологии», г. Н.Новгород –Москва.

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».

По теме диссертации опубликована 71 работа, в том числе 29 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертации и базы Scopus и 4 патента на изобретения, 6 зарубежных работ, главы в коллективной монографии, учебное пособие.

Основные положения диссертации доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии и проблемной комиссии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ И ДОСТОВЕРНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Достоверность полученных в ходе научной работы результатов высока и обеспечивается большим количеством обследованных и пролеченных больных, однородностью исследуемых выборок на основе грамотно разработанных критериев включения и исключения, применения актуальных диагностических методов. Использованные методы статистического анализа являются современными и высокоинформативными и выполнены при помощи пакетов профессиональных программ для статистической обработки. Сформулированные по итогам работы выводы базируются на воспроизводимых и проверяемых данных.

### **ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА**

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 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 за участие в организации и координации взаимодействия клинических ЛПУ и производственной базы биопрепаратов «Имбио» 01.02.2021 года автор награжден Благодарственным письмом НПО «Микроген».

### **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 отдалённые 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.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА 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.

## ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Актуальность проблемы и терминология

Несмотря на разнообразие механизмов расстройств женской фертильности, определяющими факторами в наступлении и прогрессировании беременности являются морфофункциональная полноценность слизистой полости матки в предполагаемое «окно имплантации» и качество эмбриона, а также адекватность их взаимоотношений в этот период [171, 118, 439, 98, 227, 133, 257, 91, 19, 493].

«Окно имплантации» — это период времени (примерно 7–8 день после овуляции), который характеризуется максимальной чувствительностью, восприимчивостью эндометрия к действию половых стероидов и его структурно-функциональной перестройкой, сопровождающейся ветвлением желез и активным ангиогенезом, а также установлением активных взаимодействий слизистой полости матки и зародыша с формированием готовности к его имплантации [188, 118].

По мнению ведущих ученых, так называемый «проблемный эндометрий» — наиболее часто встречаемая причина различных нарушений менструальной и репродуктивной функции женщины в практике врачей гинекологов и репродуктологов. Это понятие ассоциируется с широким спектром морфофункциональных изменений на фоне десинхронной трансформации слизистой полости матки [68, 227, 168, 187, 218, 219, 112, 113, 68, 345].

Среди причин роста значимости эндометриального фактора в генезе нарушений данных процессов играют роль распространенность генитальных инфекций и широкое применение инвазивных лечебно-диагностических методов. Патологические изменения в ткани слизистой полости матки становятся результатом прямой альтерации клеток за счет влияния различных

эндогенных и экзогенных факторов либо нарушения биосинтетических процессов из-за дефектов генома или истощения способностей к регенерации.

Толибовой Г.Х. (2018) сформулирован термин «эндометриальная дисфункция», что означает морфофункциональные изменения эндометрия, в основе которых лежат нарушения его секреторной трансформации, высокая частота хронического эндометрита, дисбаланс рецепторов половых стероидных гормонов и изменение экспрессии биологически активных молекул, детерминирующие нарушение имплантации, плацентации и гибель эмбриона [227].

В последние годы отмечается возросший интерес исследователей в отношении отдельной нозологии, относящейся к ВЗОМТ, – хронического эндометрита, что можно объяснить наличием значительного спектра проблем, связанных с особенностями этиопатогенеза, диагностических критериев, подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям при данном заболевании [249, 58, 221, 164, 191, 66, 392, 286, 369, 325, 112, 113].

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой патологию, для которой характерно персистирующее повреждение эндометрия микробными факторами, в результате чего возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки. Патологическое размножение или клеточная атрофия на фоне хронического воспаления возможны в случае разбалансировки процессов пролиферации и гибели клеток эндометрия (апоптоза) [215, 281, 430, 316].

Для обозначения комплекса патологических состояний эндометрия, приводящих к нарушениям фертильности, в среде исследователей данных проблем широко используются термины «эндометриопатия», «проблемный эндометрий», что подразумевает наличие несостоятельной, неполноценной ткани как типичного исхода длительно текущего персистирующего воспаления слизистой оболочки полости матки, где могут присутствовать

признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [8, 68, 97, 18, 142, 24, 187, 250, 174]. Несмотря на то, что изначально эндометриопатия формируется на основе хронического эндометрита, зачастую имеют место сочетанные этиопатогенетические факторы (сосудистая недостаточность ткани, локальная и/или системная эндокринопатия), причем одни нередко являются следствием других. В итоге уже многофакторная эндометриопатия приводит к невынашиванию, бесплодию, неудачным попыткам ВРТ, развитию осложнений гестации [74, 320].

Типичным проявлением эндометриопатии является «тонкий эндометрий», когда в постовуляторном периоде (в «окно имплантации») его толщина не превышает 7 мм, что ассоциировано с повышенным риском неудач имплантации и репродуктивных потерь [10, 193, 219].

Таким образом, формирование структурно-функциональных 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 некоторые вопросы, касающиеся общепринятой концепции этиопатогенеза ХЭ и его исходов, а также несовершенства диагностических и лечебно-реабилитирующих мероприятий при «маточном факторе» нарушений фертильности. Наличие диаметрально противоположных точек зрения в современных литературных источниках определяет важность и необходимость разработки многих вопросов, касающихся роли неопухолевой патологии эндометрия в генезе репродуктивных нарушений [413]. Все вышперечисленное делает актуальность данной проблемы по-прежнему острой.

## **1.2. Хронический эндометрит как ключевая причина репродуктивной дисфункции**

Очевидно, что судьба беременности зависит от состояния слизистой полости матки в период «окна имплантации» [68, 187].

Хронический эндометрит — одна из наиболее частых причин нарушения репродуктивной функции, что наглядно иллюстрирует статистика: заболевание выявляется до 68% у бесплодных женщин, достигая максимума при наличии трубно-перитонеального фактора, а у пациенток с привычной потерей беременности его частота составляет от 33 до 86,7% [41]. Согласно результатам обзора 2019 года, в случае бесплодия субклиническое воспаление эндометрия обнаруживают у 2,8–56,8% больных, при привычном невынашивании — у 9,3–67,6%, а при повторных неудачах ЭКО — у 14–67,5% пациенток [318].

По данным других авторов, среди женщин с самопроизвольными выкидышами доля ХЭ составляет 90%, неразвивающейся беременностью — 91,7%, неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения — 83,3% [164], маточной формой бесплодия — 72,5% [94]. В качестве самостоятельной причины бесплодия хронический эндометрит выступает у 18,8% женщин [127].

По сообщениям Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), количество циклов вспомогательной репродукции в РФ является одним из наиболее высоких показателей в Европе. Частота наступления беременности при ЭКО в среднем составляет около 30–35% (по данным разных авторов колеблется в пределах от 24 до 50%) [139, 140, 135, 136]. Наряду с этим количество пациенток с неудачами ВРТ ежегодно увеличивается и это лишь один из аспектов неблагоприятных репродуктивных исходов, которые включают также случаи неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей (10–25% от общего числа гестаций) [135, 136, 91].

По общему признанию исследователей, в основе всех вышеперечисленных проблем лежат дефекты имплантации, обусловленные неполноценностью эндометрия ввиду морфо-функциональных изменений, возникших на фоне ХЭ [57, 68, 112, 113, 316].

Хроническое воспаление в полости матки также ассоциировано и с другими проблемами: несостоятельностью шейки матки, ретрохориальными гематомами, хориоамнионитом, плацентарной недостаточностью, нарушением сократительной активности матки, аномальными маточными кровотечениями и снижением качества жизни в целом [58, 111, 167, 231, 232, 233, 282]. Более того, хроническое воспаление может даже предрасполагать к канцерогенезу эндометрия [336, 458].

Пик заболеваемости ХЭ (76-97,6%) отмечается в возрастном интервале 26-35 лет, наиболее важном в реализации детородной функции. В популяции женского населения частота заболеваемости колеблется в широких пределах — от 0,2 до 66,3 %, составляя в среднем 14% [47, 167]. По всей видимости, столь широкий диапазон частоты данной патологии можно объяснить результатами обследования разнородных контингентов гинекологических больных, небольших выборок, а также использованием отличающихся клинических и морфологических критериев при постановке диагноза, что в ряде случаев может явиться причиной гипердиагностики или, напротив, недооценки серьезности изменений в ткани. Тем не менее, неоспоримым является тот факт, что в последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания хроническим эндометритом, очевидно, связанная с распространением инфекций, передающихся половым путем, широким использованием внутриматочной контрацепции, ростом числа различных внутриматочных манипуляций, нерациональным применением антимикробных препаратов [41, 220, 90, 91, 157].

Общепринятой на сегодняшний день является гипотеза о происхождении хронического воспаления слизистой оболочки полости матки ввиду



дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенными микробными факторами, — с другой. Длительная и нередко бессимптомная персистенция инфекции приводит к существенным изменениям в структуре ткани, создавая препятствия для нормальных процессов имплантации и плацентации, вызывая расстройства циклической трансформации эндометрия вне беременности, а также формируя неадекватную иммунную и гормональную реакцию на наступившую беременность. Возможность возникновения инфертильности при ХЭ является итогом афферентной импульсации патологически измененных рецепторов эндометрия, которая, в свою очередь, может оказывать влияние на секреторную функцию яичников по принципу «обратной связи» [101, 181]. Постепенное истощение компенсаторных механизмов на фоне присоединения аутоиммунного процесса приводит к критичному нарушению чувствительности эндометрия с последующими расстройствами детородной функции [82, 275].

Таким образом, многочисленные исследования, проведенные в данном направлении, свидетельствуют о том, что ХЭ и его исходы, включая «тонкий эндометрий», представляет собой одну из краеугольных проблем, итогом которой становится значимое снижение способности к репродукции [413, 168, 452, 304].

### **1.3. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия»**

Концепция взаимодействия микро- и макроорганизма является основой для понимания природы воспалительных заболеваний женских половых органов, поскольку обитающие в половых путях микробы могут при определенных условиях стать вирулентными и вызвать развитие воспаления [164, 200, 256, 316]. В литературе последних лет содержатся весьма

противоречивые данные относительно роли микроорганизмов при хроническом эндометрите. Остается также открытым вопрос о стерильности эндометрия в репродуктивном возрасте [301, 329, 311, 212, 122, 435, 394, 472, 373, 493, 279].

Вероятнее всего, в тех случаях, когда имеет место нормальное микроэкологическое состояние нижнего отдела полового тракта, постоянно присутствующие там условно-патогенные микроорганизмы, как правило, не приводят к развитию инфекционно-воспалительного процесса. Наличие же дисбиотических состояний вагинальной зоны становится благоприятным фоном для индуцирования воспаления и персистенции микроорганизмов в эндометрии [40, 41, 472, 493]. Проникновение инфекционных агентов в верхние отделы женских половых путей происходит преимущественно восходящим путем посредством сперматозоидов, трихомонад; также возможен пассивный транспорт микроорганизмов за счет сокращения матки, травмы при половом акте и лечебных манипуляциях. Реже отмечаются лимфогенный, гематогенный и контактный пути распространения из других очагов инфекции, например, из полости рта, пищеварительного тракта и даже среднего уха [445, 214]. Нередко ХЭ является исходом недолеченного острого эндометрита как осложнения гестационного процесса.

Вместе с тем ряд исследователей сообщает о возможности первичной хронизации патологического процесса в эндометрии у пациенток из группы риска, у которых нарушены параметры местной противoinфекционной защиты и имеет место активизация эндогенной флоры влагалища и/или ряд повреждающих агентов внешней среды [143, 34, 332, 190, 157]. К таким пациенткам относят женщин с ИППП, длительно текущим и рецидивирующим бактериальным вагинозом, зиянием половой щели ввиду анатомических дефектов промежности, с деформацией шейки матки и эндоцервицитами, иммунодефицитными состояниями, а также перенесших ВЗОМТ, инвазивные вмешательства на половых органах, лучевую терапию

области малого таза и пользователей ВМК [246, 23, 220, 454, 191].

Большую роль в генезе ХЭ играют также социальные факторы (раннее начало и беспорядочное ведение половой жизни, полигамные отношения, высокая частота половых контактов, половые отношения во время менструации, курение, употребление алкоголя и наркотических веществ). Наличие искусственного прерывания беременности в анамнезе как минимум вдвое увеличивает риск развития осложнений при последующей гестации, прежде всего по причине присоединения инфекционно-воспалительных заболеваний [191, 243].

В соответствии с ведущим этиологическим фактором в 2002 году была принята классификация ХЭ (по С. Buckley, Н. Fox) с делением на неспецифический (вызываемый условно-патогенными микроорганизмами, а также на фоне бактериального вагиноза, иммунодефицита, ВМК, после лучевой терапии) и специфический (вызываемый хламидиями, гонококками, туберкулезными палочками, микоплазмами, вирусами, простейшими, паразитами).

Важно отметить, что на современном этапе характерной особенностью ХЭ является наличие ассоциаций микроорганизмов в полости матки с формированием полимикробных сообществ, биопленок, что является одним из факторов, затрудняющих идентификацию микробов и последующее лечение хронического воспаления [221, 122, 256, 168]. Микст-инфекция является серьезной проблемой, так как патогенность каждого возбудителя в данном случае увеличивается. Подобные формы существования и взаимодействия микроорганизмов определяют их устойчивость к антимикробным препаратам как в отношении отдельных бактерий в сообществе, так и всей популяции в целом [298, 256, 21, 15, 25].

Одним из обстоятельств развития персистирующего воспаления в эндометрии также может являться наличие генетической предрасположенности, проявляющейся в нарушении межклеточных

взаимодействий. В очаге хронического воспаления в данном случае имеет место медиаторный дефект, поэтому иммунный ответ слизистой оболочки неполноценен. В связи с этим даже условно-патогенная флора в полости матки может стать ведущим микробным фактором патологического процесса [122, 40, 3, 108, 320, 445]. В исследованиях Гомболевской Н.А. (2012) условно-патогенные микроорганизмы в эндометрии выявляли у каждой второй пациентки с ХЭ (55,0%). Наиболее часто в гомогенате эндометрия среди УПМ обнаруживали: *Gardnerella vaginalis* в 29,4% случаев, *Enterococcus faecalis* – в 17,6%, *Escherichia coli* – в 11,8%.

Другие исследователи сомневаются в этиологической значимости микроорганизмов, присутствующих в эндометрии [435], поскольку по их данным в 5% случаев микробные агенты выявляются в эндометрии без морфологических признаков воспаления [325]. С другой стороны, это может быть свидетельством возможной контаминации вагинальной микрофлорой полости матки в процессе получения материала для микробиологического исследования.

Ряд публикаций посвящен возрастающей в последнее время роли вирусных инфекций в генезе хронического воспаления в полости матки. В частности, было продемонстрировано, что в эндометрии нередко обнаруживают герпес-вирусы, а также вирус папилломы человека, энтеровирусы и аденовирусы [167, 227, 432, 122, 271, 220].

В целом, учитывая результаты исследований разных авторов, оправдан вывод о том, что этиологический фактор ХЭ может меняться в зависимости от различных обстоятельств, например, региональных особенностей влияния факторов внешней и внутренней среды, длительности течения заболевания.

В настоящее время доказано, что основной вклад в патогенез заболевания и трудности последующего лечения вносит внедрение микробов в глубокие слои слизистой полости матки [220]. После взаимодействия патогенов с паттерн-распознающими рецепторами на местном уровне формируется

типичная защитная воспалительная реакция с хемотаксисом лейкоцитов в очаг, активацией клеточных элементов, изменением микроциркуляции.

В исследовании Доброхотовой Ю.Э. и соавт., 2019, было установлено, что у больных с хроническим воспалением в полости матки выявлено снижение показателей колонизационной резистентности влагалища на фоне дисбаланса факторов мукозального иммунитета [96]. В ходе развития реакции врожденного иммунитета основную роль играют особые эффекторы иммунной системы (TLRs, дефензины, секреторные ингибиторы лейкоцитарных протеаз). Они активируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые, будучи медиаторами, осуществляют взаимосвязь между иммунной, эндокринной, кроветворной системами и регуляцию единой защитной реакции [487, 488, 489, 57, 126, 405, 443]. Популяция больших гранулярных лимфоцитов (CD-56) в совокупности с Т-лимфоцитами и макрофагами (CD-68) является основным источником цитокинов.

В итоге продолжительного воздействия инфектов на элементы врожденного иммунитета запускается самоподдерживающийся аутоиммунный патологический процесс [167, 126], а хронизация развивается в результате нарушения распознавания и фагоцитоза возбудителей [487].

Еще одним компонентом системы врожденного иммунитета являются особые мультибелковые комплексы, инфламмосомы, «тельца воспаления», образование которых происходит в ответ на распознавание молекулярных сигналов, исходящих от микробных агентов, а также после повреждения ткани. Инфламмосомы активируют фермент каспазу-1, который запускает процесс синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). В случае нарушения процессов сборки и утилизации ввиду дефектов физиологической дезинтеграции инфламмосом медиаторный ответ закрепляется на длительное время, принимая участие в формировании хронического персистирующего воспаления [468, 58, 496, 283, 7, 157].

В дальнейшем инфекционно-воспалительный процесс углубляется, что влечет за собой более существенные изменения. Вирусы и бактерии зачастую обладают тропизмом к сосудистой стенке, что нарушает структуру клеток эндотелия и тромбоцитов, повреждает их мембраны, повышает коагуляционный потенциал крови [134]. По данным отечественных исследований, у 73% пациенток с ХЭ и репродуктивными расстройствами выявляют изменения гемодинамики в сосудах матки. Дефицит капиллярных сетей вызывает компенсаторную васкулярную извилистость и, как следствие, повышенное сопротивление кровотоку и развитие гипоксии и ишемии [221, 24]. Зарубежные источники указывают, что в 85,7% случаев сосудистые изменения, отмеченные при морфологическом исследовании ткани эндометрия в секреторную фазу, были связаны с ХЭ, тогда как ХЭ без отчетливых сосудистых изменений наблюдалась только в 7,3% случаев [379].

С другой стороны, одним из аспектов патогенеза ХЭ является эндогенная интоксикация бактериальным эндотоксином грам-отрицательных бактерий и его непосредственное влияние на ткань эндометрия [148, 489, 346]. Экспериментально было показано, что липополисахарид клеточной стенки *E. coli* влияет на эндометриальные рецепторы и тробласт (TLR-2, TLR-4), а также на функцию иммунокомпетентных клеток, в частности, активизирует экспрессию факторов, вызывающих миграцию лимфоцитов, что подтверждает связь между персистенцией бактерий и развитием хронического эндометрита [489]. Кроме того, данная субстанция является также и мощным стимулятором функции макрофагов, в результате чего эти клетки начинают продуцировать активные формы кислорода и перекиси водорода, запуская процесс перекисного окисления липидов и повреждения клеточных мембран в очаге воспаления. Дисбаланс в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты является универсальным механизмом развития всех патологических процессов, включая воспалительные. Накопление продуктов ПОЛ ведет к активации

разрушительных процессов на уровне субклеточных структур, что вызывает расстройство тканевого дыхания [213, 255, 440, 288, 43, 72].

На определенном этапе развитие воспаления определяется взаимодействием лейкоцитов, цитокинов и факторов роста с компонентами внеклеточного матрикса, при этом происходит его деградация под влиянием протеолитических ферментов. Нейтрофильные лейкоциты, привлеченные в эндометрий, выделяют активные молекулы, которые, в свою очередь, индуцируют превращения матриксных металлопротеиназ. Данные ферменты изменяют микроокружение и влияют на структурно-функциональные характеристики эндометрия [259, 470]. Выброс нейтрофилами и моноцитами трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1) стабилизирует матрикс и таким образом оказывает защитный эффект, а сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), являясь основным регулятором ангиогенеза в эндометрии, регулирует пролиферативную активность клеток эндотелия и сосудистую проницаемость. Дефекты данных механизмов, а также нарушение процессов отторжения и регенерации функционального слоя и снижение сократительной способности матки на фоне воспаления нередко становятся причиной появления аномальных маточных кровотечений различного характера [395, 51, 215, 245].

Длительно персистирующие инфекции способны не только индуцировать повреждение ткани, но и приводить к вторичным разнонаправленным изменениям в иммунном статусе на системном и локальном уровне. Так, работами ряда исследователей было показано, что гипореактивное состояние иммунной системы, определяемое по уровню эмбриоспецифических аутоантител, наиболее характерно для персистенции бактериальной условно-патогенной флоры, тогда как гиперреактивность присуща воспалительному процессу, обусловленному вирусным поражением эндометрия [164]. Недавнее исследование продемонстрировало, что бактериальные и вирусные ХЭ имеют ряд особенностей. Так, вирусные

воспаления характеризуются выраженным иммунным компонентом (об этом свидетельствует значительное количество иммунокомпетентных клеток в очаге с выраженной активацией эндометриальных NK-лимфоцитов) и тенденцией к развитию гиперпластических изменений ткани [432]. В ряде ситуаций извращенный иммунный ответ при вирусном поражении ведёт к присоединению вторичных инфекционных агентов и развитию вирусно-бактериального хронического воспаления [122, 220]. В других случаях инициирующий инфекционный фактор под влиянием лечения и смены микробного пейзажа эндометрия может существенно меняться, причем условно-патогенная микрофлора со временем становится ведущей в этиопатогенезе ХЭ [94, 215]. Кроме того, зачастую представители условно-патогенных микробов имеют общие антигены с тканями макроорганизма, за счет чего происходит индукция аутоиммунных реакций, а данные микроорганизмы остаются нечувствительными к влиянию иммунной системы хозяина. В результате аутоантитела разрушают не только поврежденные, но и здоровые ткани. Длительная антигенная стимуляция иммунной системы вызывает ее функциональную перегрузку и поддерживает персистенцию инфекции [52, 332]. В ряде случаев даже после эрадикации возбудителей ввиду несбалансированного иммунного ответа самовосстановления ткани не происходит [126, 83].

Таким образом, анализируя патогенетические аспекты ХЭ, многие авторы отмечают, что хроническое воспаление, в отличие от острого, утрачивает свой биологический смысл, так как в данном случае способность ткани к устранению повреждающего фактора и полноценной регенерации значительно снижается или отсутствует [91, 9, 466]. Подобная патологическая реакция ведет к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия, снижению секреции гликоделина и маркера пролиферации Ki-67, выраженной экспрессии проапоптотического белка CPP32 и отставанию развития пиноподий, что является причиной неудач имплантации [240, 125].



Лимфоциты, включенные в воспалительный процесс, начинают активно продуцировать фактор роста фибробластов, за счет чего происходит их усиленная продукция коллагена [231, 232, 233, 222]. Имеющиеся микроциркуляторные расстройства на фоне высокорезистентного кровотока способствуют развитию ишемии и гипоксии эндометрия, а также прогрессированию фиброза стромы и склероза артерий [221, 418, 227]. Склеротические изменения слизистой оболочки матки под действием хронического воспаления служат одним из постоянных морфологических признаков данной патологии. Они являются результатом активации в условиях гипоксии генов, отвечающих за избыточную пролиферацию фибробластов, и деактивации генов, влияющих на ангиогенез [244, 487, 488, 489]. Структурные изменения в эндометрии прогрессивно усугубляются из-за подавления фибринолитической активности под влиянием провоспалительных факторов, что усиливает образование сосудов в первичных фибринозных сращениях и индуцирует формирование внутриматочных синехий [231, 232, 233, 104].

Исследования последних лет показали важную роль состояния рецепторного аппарата эндометрия в патогенезе ХЭ и «тонкого эндометрия» и влияния восприимчивости его ткани на прогноз восстановления репродуктивной функции у женщины [100, 27, 31, 172, 127, 244, 459, 387, 110]. У пациенток с патологией эндометрия часто отмечается аномальная экспрессия рецепторов половых стероидов. Интенсивная продукция провоспалительных цитокинов и факторов роста клетками воспалительного инфильтрата приводит к тому, что меняется влияние эстрогенов на тканевые рецепторы, причем некоторые из этих медиаторов воспаления могут самостоятельно влиять на рецепторы даже в отсутствие эстрогена. Повышение уровней интерлейкинов-1 и -6 изменяет синтез стероидной сульфатазы, что отражается на биологической активности эстрогенов в эндометрии и является причиной нарушения пролиферации и циклических

превращений ткани [266, 90, 91]. В последнее время были пересмотрены патогенетические аспекты нарушения секреторной трансформации эндометрия на фоне ХЭ. Полагают, что это не является проявлением недостаточности желтого тела, а представляет собой результат неадекватного ответа с его стороны на действие прогестерона [220, 221, 181, 204, 205].

Характерной особенностью патогенеза ХЭ является волнообразный, прогрессирующий характер патологического процесса. Важно подчеркнуть, что длительность течения ХЭ является основным фактором, определяющим глубину и распространенность повреждения структур эндометрия [52].

Хроническое воспаление в эндометрии, как и в любой другой ткани, сопряженное со структурными (морфологическими) и функциональными нарушениями, которые реализуются в тканевой стресс, может вызвать формирование патологических реакций, приводящих к расстройствам фертильности, прежде всего обусловленной дефектами имплантации. Нередко это происходит на фоне особого состояния эндометрия — так называемого «тонкого эндометрия», когда доминирующим процессом является атрофия его ткани [154, 219, 413, 225]. К прочим факторам риска формирования «тонкого эндометрия» относят различные виды внутриматочной патологии (перегородка, синехии, субмукозная миома матки, гиперпластические процессы и полипоз) — как сами по себе, так и методы их лечения, тяжелые формы эндометриоза, медикаментозное лечение (цитостатические препараты, некоторые гормональные лекарственные средства); аутоиммунные процессы [169, 185, 263]. «Тонкий эндометрий» — сложный и не до конца понятный феномен в репродуктивной медицине, в связи с чем на данный момент нет единых четких алгоритмов диагностики и лечения, а также общепринятых критериев готовности к беременности [110, 225]. И все же по признанию большинства авторов, триггерным фактором для формирования недостаточности эндометрия в большинстве случаев является его персистирующее воспаление [224, 318, 181, 20, 27, 115, 157, 110, 168, 187,

218]. По словам Илизаровой Н.А. и соавт. (2017), основная причина маточной формы бесплодия – хронический эндометрит, финальными проявлениями которого становится «тонкий эндометрий», его гипо- и атрофия, синдром регенераторно-пластической дисфункции на фоне ослабления процессов ангиогенеза [97]. Иными словами, «тонкий эндометрий» зачастую рассматривается как исход гипопластического варианта хронического эндометрита с остаточной воспалительной реакцией, расстройствами микроциркуляции в субэндометриальной зоне, дефектами образования стероидных рецепторов и нарушениями взаимоотношений между экзо- или эндогенными гормонами и рецепторным аппаратом эндометрия. Эти процессы негативно отражаются на толщине и качестве (структуре и функции) эндометрия [198, 422], что приводит к недостаточности формирования «окна имплантации», которое позволило бы прежде рефрактерной ткани обеспечить nidацию эмбриона и развитие беременности [171, 349, 476, 481, 170, 176, 48].

Таким образом, с учетом уже известных аспектов глубокое понимание общих закономерностей и частных особенностей этиопатогенеза хронического эндометрита и его последствий, прежде всего «тонкого эндометрия», будет способствовать проведению более адекватной, эффективной и научно обоснованной терапии и реабилитации пациенток с нарушениями фертильности.

#### **1.4. Возможности оценки состояния эндометрия и методы диагностики хронического эндометрита и тонкого эндометрия**

На раннем этапе обследования больных с расстройствами фертильности важно выявить группы риска по развитию патологических состояний эндометрия как одной из ведущих причин подобных нарушений. Диагностика базируется на комплексном подходе с использованием анализа клинико-

анамнестических данных и ряда инструментальных и лабораторных критериев. При этом выясняют жалобы, особенности менструальной функции и контрацепции, репродуктивный анамнез, возможное наличие предшествующих осложнений беременности и родов, учитывают перенесенные женщиной инфекции, оперативные вмешательства на половых органах. В процессе гинекологического осмотра уточняют характер выделений, состояние слизистой оболочки половых путей, пальпаторные изменения внутренних половых органов. В качестве дополнительных методов диагностики используют УЗИ малого таза с доплерометрией маточного кровотока; гистероскопию с биопсией эндометрия; идентификацию микрофлоры половых путей и возможных возбудителей; морфологический и иммуногистохимический анализ биоптата эндометрия; определение состояния местного иммунитета и гормонального статуса [161, 98, 41, 227, 222, 241, 494, 284, 418].

#### **Клинико-анамнестический метод**

Хронический эндометрит может быть следствием неизлеченных острых состояний, однако в 80% случаев воспалительный процесс изначально имеет стертое течение и определяется как первично-хронический [143, 332]. В 9 – 38% наблюдений ХЭ протекает бессимптомно [427, 481, 221], поэтому зачастую пациентку заставляет обратиться к врачу проблема с деторождением. Стоит подчеркнуть, что особое место в современной литературе уделяется роли бесплодия, неудачам ВРТ, ПНБ, преждевременным родам как клиническим маркерам ХЭ [82, 410, 420].

Наряду с этим некоторые женщины могут отмечать жалобы на тянущие боли внизу живота, менструальные и сексуальные нарушения, патологические выделения из половых путей [164, 244, 242]. Однако вышеперечисленные симптомы не обладают специфичностью, так как могут встречаться при различной гинекологической патологии.

Развитие обострений хронического эндометрита может быть связано с

активизацией персистирующей микрофлоры на фоне дефектов противомикробной защиты с последующими закономерными структурно-функциональными расстройствами, которые могут не иметь симптоматики [222, 278].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что наиболее выраженная клиническая картина может наблюдаться при наличии полимикробных ассоциаций — возбудителей хронического эндометрита. И при этом смешанная инфекция, с одной стороны, утяжеляет течение воспалительного процесса, а с другой — лишает его специфичности [179].

Говоря о возможных клинических проявлениях патологии эндометрия, стоит подробнее осветить характер нарушений менструальной функции. Как известно, увеличение или снижение интенсивности циклических кровотечений у женщин репродуктивного возраста может свидетельствовать в том числе о хроническом воспалительном процессе в полости матки. Современными исследованиями установлено, что среди женщин, страдающих расстройствами менструальной функции, частота хронического эндометрита составляет 53,2% [82].

Из-за скудности и неспецифичности симптоматики, по мнению ряда авторов, клинические проявления при развитии гипотрофической формы воспаления не могут служить основой для диагностики данной патологии [332]. Тем не менее в этом случае иногда отмечается уменьшение менструальной кровопотери (опсоменорея), а в ряде ситуаций при развитии атрофии эндометрия, постепенной облитерации полости матки с формированием синдрома Ашермана может наступить вторичная маточная аменорея.

Неполноценная циклическая трансформация эндометрия на фоне воспалительной реакции, продукция большого количества протеолитических ферментов и дестабилизации матрикса ткани, повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение процессов десквамации и регенерации

функционального слоя эндометрия нередко приводят к появлению клиники аномальных маточных кровотечений различного характера [395, 215, 245]. При этом избыточная кровопотеря нередко ассоциируется с наличием гиперпластической формы воспаления в слизистой полости матки и служит предиктором развития гиперплазии и полипоза эндометрия [227, 242].

В целом клиническая картина заболевания малоспецифична и, как правило, складывается из совокупности данных, полученных в ходе выявления симптомов, а также последующей инструментальной, микробиологической и морфологической диагностики, поскольку все эти методы важны и существенно дополняют друг друга.

### **Определение этиологических факторов**

Большинство отечественных и зарубежных авторов сходятся во мнении, что роль микробного фактора в этиопатогенезе ХЭ трудно переоценить [176, 301, 148, 227, 40, 112, 113, 164, 320, 323]. С учетом того, что основной причиной воспаления в полости матки является инфекция, необходимость тщательного микробиологического исследования для выяснения этиологической роли микроорганизмов очевидна. Материал может быть забран при помощи пайпель-биопсии или цуга эндометрия и протестирован с использованием молекулярных методов и бактериологического посева ткани на питательные среды [164, 472, 41, 259, 122, 83, 427]. Исследованиями Гомболевской показано, что ПЦР в режиме реального времени и культуральный метод для изучения микрофлоры биоптатов эндометрия взаимно дополняют друг друга [40]. Для правильной интерпретации данных необходимо оценивать наличие и характер микрофлоры эндометрия, цервикального канала и влагалища, так как при взятии материала из верхних отделов полового тракта сложно исключить непреднамеренную контаминацию полости матки микробной флорой нижнего отдела. В настоящее время при использовании современных методов взятия материала с помощью эндобрашей трансцервикальным путем вероятность

контаминация флорой влагалища минимальна [320].

Интересные данные представлены отечественными и зарубежными авторами относительно частоты обнаружения микробного обсеменения полости матки. Так, В.С. Гладкая с соавторами, 2016, выделили в биоптатах эндометрия у 62,8 % пациенток хроническим эндометритом различные инфекционные агенты, включая специфические микроорганизмы [37]. Похожие данные были продемонстрированы и другими исследователями [320, 200, 301, 302].

В. Складорова и соавт. (2020) в своей работе обращают внимание на существенную частоту выявления возбудителей бактериального вагиноза и группы неспецифических инфекций (*Ureaplasma*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus ssp.*, *Klebsiella*, *S. aureus*) у пациенток с привычным выкидышем, при первичном бесплодии [367]. Итальянские авторы показали, что наиболее часто с хроническим эндометритом ассоциированы бактерии условно-патогенной группы [472].

Отдельные исследователи указывают на то, что морфотип воспаления влияет на вероятность микробной контаминации полости матки [164, 491, 130, 227, 122, 148]. В связи с этим, по мнению Катковой Н.Ю. и соавт. [491], целесообразен отказ от рутинной детекции микрофлоры в полости матки при гипопластическом варианте ХЭ в связи с низкой частотой детекции возбудителей в данном случае. При этом некоторые указывают на то, что в процессе рутинного скрининга из-за ограничений метода возбудители инфекций далеко не всегда могут быть идентифицированы, следовательно, на данном этапе этиологическая роль их остается неясной и дискуссионной [326, 122, 271].

Ряд авторов высказывают предположение о том, что различия в патогенезе воспалительной реакции и формирование различных морфотипов ХЭ могут определяться характером микрофлоры, инициирующей и/или поддерживающей патологический процесс [130, 164, 227]. Характеристики

микрофлоры полости матки у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе изучены коллективом отечественных ученых [148, 212]. Оценка эндометрия, забранного путем биопсии во вторую фазу менструального цикла, производилась с помощью ПЦР в режиме реального времени. Результаты проведенного исследования показали наличие взаимосвязи между морфологическими признаками ХЭ и присутствием определённой микрофлоры в эндометрии.

В другой работе [227] продемонстрировано, что верификация вирусов простого герпеса и папилломы человека в биоптатах эндометрия может говорить о возможной роли данных вирусов в этиопатогенетических механизмах развития гиперпластических и пролиферативных заболеваний ввиду нарушенного клеточного цикла. Итальянские авторы показали, что молекулярный метод для оценки микробиома эндометрия является быстрым и недорогим диагностическим инструментом, позволяющим идентифицировать не только потенциально культивируемые, но и плохо культивируемые микроорганизмы, связанные с эндометритом. Полученные результаты соотносились с данными гистероскопии и морфологии со степенью соответствия 76,92%. Авторы убеждены, что подобный диагностический подход обеспечивает возможность улучшения исходов лечения бесплодных пациенток с эндометриальной патологией [472]. В недавнем обзоре Buzzaccarini et al. (2020), касающемся различных этиопатогенетических аспектов ХЭ, было отмечено, что по данным актуальных англоязычных публикаций у большинства пациенток микробиологические анализы эндометрия (посевы или анализы ПЦР) были положительны. При этом отмечено, что имелись также особые случаи, когда микроорганизмы не идентифицировались, например, ввиду своей некультивируемости, что вызывало сомнения о возможном аутоиммунном патогенезе заболевания. Чтобы проверить гипотезу о ХЭ как об аутоиммунном состоянии, в исследовании Kushnir et al. (2016) сравнивались



различные воспалительные и аутоиммунные маркеры между бесплодными женщинами с ХЭ и бесплодными женщинами без ХЭ. В результате исследования не удалось продемонстрировать разные значения общих иммуноглобулинов, антинуклеарных антител, антител к щитовидной железе и антифосфолипидных антител между двумя сравниваемыми группами ( $p > 0,05$ ), в связи с чем был сделан вывод, что хронический эндометрит не имеет существенного аутоиммунного компонента. Хотя эти результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении, гипотеза об однозначной аутоиммунной ХЭ не может быть подтверждена в настоящее время [316].

По мнению некоторых ученых, использование расширенных молекулярно-генетических методов и хроматографической масс-спектрометрии для установления качественного и количественного строения индивидуальных органических соединений будет расширять представления о природе этиологических факторов и увеличивать точность диагностики [30, 221], однако данные методы в настоящий момент имеют преимущественно научное значение и недоступны для широкой лабораторно-клинической практики.

В исследованиях Гомболевской Н.А. (2015) и Манкевич Я.Б. и соавт. (2012) было продемонстрировано, что проявления вагинального дисбактериоза имеют место не менее чем в 70% случаев контаминации полости матки условно-патогенными микроорганизмами и у 26,7% женщин с так называемыми «стерильными» посевами эндометрия. При этом у 3–25% больных в цервикальном канале не удастся обнаружить микроорганизмы, присутствующие в эндометрии [39, 114, 320, 427]. Также было показано, что только в 32% случаев одни и те же виды микроорганизмов были идентифицированы из влагалища и из полости матки, в то время как приблизительно в 20% случаев определенные виды бактерий были выделены лишь из эндометрия [320]. Представленные результаты наглядно

подтверждают роль микробного фактора в генезе ХЭ и свидетельствуют о целесообразности и необходимости проведения тщательного и объективного микробиологического исследования.

Однако, окончательно определить этиологию воспалительного процесса не всегда представляется возможным, что обусловлено некоторыми объективными причинами. Прежде всего, дискуссионным является вопрос относительно стерильности полости матки и определения этиологической значимости тех или иных микроорганизмов, выявленных в эндометрии [311, 122, 317, 130, 279, 329, 312, 501, 472, 78, 435]. Необходимо учитывать, что в процессе лабораторной диагностики ХЭ, равно как и остальных ВЗОМТ, далеко не во всех случаях микробы, выделенные традиционными лабораторными методами из нижнего этажа полового тракта, и возбудители эндометрита тождественны [320, 40]. Немаловажным представляется также тот факт, что качественный и количественный состав микробов, участвующих в воспалении, может изменяться с течением времени и под влиянием терапевтических мероприятий.

Таким образом, подход к детекции возможных возбудителей ХЭ должен быть взвешенным, последовательным и комплексным с использованием различных информативных методов диагностики.

### **Ультразвуковое и доплерометрическое исследование**

Основным информативным, доступным и неинвазивным методом оценки состояния полости матки является ультразвуковая диагностика в сочетании с доплерометрией субэндометриального кровотока, что достаточно широко применяется в клинической практике при обследовании пациенток с бесплодием, невынашиванием беременности, различными заболеваниями органов малого таза и неэффективными циклами ВРТ [49, 215, 22, 31, 257, 24, 76, 144, 145]. Однако, необходимо отметить, что в случае воспалительных процессов в эндометрии УЗИ не обеспечивает высокоспецифичных результатов и его основная задача – это выявление патологических признаков

и синхронности с изменениями в яичниках в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла. Как правило, в общем случае УЗИ проводят дважды на протяжении менструального цикла: на 5–9-й и 22–24-й дни.

Наиболее частыми признаками ХЭ являются: изменение структуры эндометрия (появление участков повышенной и пониженной эхогенности); визуализация в проекции базального слоя четких единичных или множественных гиперэхогенных образований, размером 1–3 мм; расширение полости матки за счет жидкостного содержимого; диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия; неровность линии смыкания и асимметрия передней и задней стенок матки; визуализация пузырьков газа в полости матки, иногда с характерным акустическим эффектом «хвоста кометы», а также несоответствие размеров М-эха фазе менструального цикла (истончение или гиперплазия эндометрия). У каждой второй больной присутствуют несколько из перечисленных признаков [259]. Кроме того, в качестве симптомов перенесенного воспалительного процесса предложена визуализация синехий, определяемых в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки, и расширения вен миометрия  $>3$  мм и параметрия  $>5$  мм [173, 242].

Согласно мнению Буланова М.Н. (2012) визуализация 1–2 описанных ультразвуковых признаков является недостаточной для достоверного заключения о наличии воспаления в полости матки. К тому же некоторые из них, наблюдаемые изолированно, т. е. на фоне нормальной эхокартины матки, часто свидетельствуют о состояниях, не имеющих прямого отношения к эндометриту. В связи с этим автором предложена балльная система для ультразвуковой диагностики хронического эндометрита [22].

Важными УЗ-критериями состоятельности эндометрия в репродуктивном периоде являются адекватность его толщины фазе менструального цикла и особенности эхоструктуры (трехслойность в фазе секреции).

Что касается диагностики «тонкого эндометрия» как возможного исхода ХЭ, то поскольку данный термин до сих пор не стандартизирован, авторы предлагают различную толщину эндометрия в качестве критерия диагностики. По данным литературы в большинстве случаев тонким считается эндометрий  $\leq 7$  мм, измеренный при помощи УЗИ через 7–8 дней после овуляции [187, 218, 219, 181].

В процессе эхографии, кроме признаков ХЭ, важно учитывать наличие сочетанной патологии матки (миомы, эндометриоза, гиперпластических процессов эндометрия), которая во многом влияет на особенности клинической картины, тактику лечения и прогноз в отношении восстановления детородной функции. В современных условиях чувствительность УЗ-метода составляет 78%, специфичность – 82% в диагностике ХЭ [244].

Допплерометрия субэндометриального кровотока имеет особое значение при динамическом наблюдении с целью оценки эффективности лечения и прогнозирования восстановления эндометриальной функции. Согласно данным Мальцевой Л.И. и соавт. (2012), типичным состоянием для больных хроническим эндометритом является расширение аркуатных вен матки, которое было выявлено у 80% женщин. При этом оно коррелирует с обнаружением инфекционного фактора в эндометрии, тогда как варикоз вен параметрия – с длительностью течения процесса. Установлена прямая связь между повышением индекса резистентности спиральных артерий и расширением аркуатных вен [111, 269].

Использование ультразвукового цветного доплеровского картирования во второй фазе менструального цикла, в период «окна имплантации» помогает оценить состояние субэндометриального кровотока, в ряде случаев подтверждая сосудисто-перфузионный фактор эндометриопатии [24, 173, 257, 335]. Отсутствие визуализации сосудов мелкого калибра в эндометриальной зоне является негативным прогностическим признаком

относительно успешности имплантации. Волкова Е.Ю. (2014) в своей работе продемонстрировала, что у пациенток с «тонким эндометрием» отмечается увеличение индекса резистентности в мелких сосудах (базальных и спиральных артериях) на 32,4–59,1% и снижение конечной диастолической скорости кровотока на 44,4% в маточных артериях [27]. Результаты исследования Шарфи Ю.Н. (2015) показали, что чувствительность эндометрия отрицательно сопряжена с показателями кровотока в базальных и спиральных сосудах [257].

В последние годы появилась возможность оценки кровотока с помощью трехмерной энергетической доплерографии. Наряду с 3D-эхографией это позволяет наиболее достоверно судить о васкуляризации матки [173]. Помимо классических задач, УЗИ-диагностика позволяет оценить контрактильную функцию матки и перистальтические движения эндометрия, что, по некоторым данным также может отражать степень его восприимчивости [48, 282].

Наиболее информативными этапами диагностики патологии эндометрия являются инвазивные методы для верификации диагноза [81, 327].

### **Гистероскопия**

Эндоскопическое исследование дает возможность визуально определить характер и распространенность патологического процесса в полости матки [474, 482, 424, 202, 215, 490, 346, 241, 408, 493, 398, 399, 278].

Данные литературы о чувствительности и специфичности гистероскопии в отношении хронического эндометрита разноречивы [5, 31, 164, 254, 474, 482]. Важно отметить, что гистероскопия в изолированном варианте в ряде ситуаций демонстрирует недостаточно высокую диагностическую точность [102, 164, 17, 202, 166, 493, 474]. Данный метод, согласно разным оценкам, макроскопически позволяет идентифицировать хронический эндометрит только в 16-35% случаев [164, 102, 17, 202]. Типичными и нередко описываемыми эндоскопическими признаками ХЭ являются:

неравномерность окраски и толщины слизистой полости матки, наличие гиперемии и точечных кровоизлияний, полиповидные разрастания, очаговая гипертрофия слизистой оболочки, фиброз и синехии. Известно, что эффективность гистероскопической диагностики во многом зависит от качества оборудования, опыта и навыков врача, проводящего исследование, а гистероскопические картины определяются характером эндометриальной патологии. Расхождения и трудности визуальной оценки могут быть связаны с отсутствием характерных визуальных признаков заболевания, а также зависимости выраженности изменений от особенностей и фазы воспалительного процесса [164, 227]. Поскольку ХЭ носит волнообразно-прогрессирующий характер с патофизиологической точки зрения, вариабельность эндоскопических картин может быть объяснена фазой воспаления, в которую проводилось обследование. При подозрении на наличие репродуктивно значимой патологии гистероскопия может быть полезна и максимально информативна для исключения большого спектра внутриматочных проблем, включая гиперпластические процессы, синехии, миому матки, эндометриоз, аномалии развития органов. Оптимальный период для гистероскопической диагностики ХЭ — с 5-го по 9-й дни менструального цикла [259].

Наряду с классической гистероскопией в последние годы широкое применение в клинической практике находит метод офисной гистероскопии как менее инвазивный и не требующий наркоза. При этом информативность офисной гистероскопии практически не уступает традиционному подходу к диагностике. Это подтверждается исследованиями Р.Е. Vouet с соавторами, 2016, которые показали, что чувствительность и специфичность метода офисной гистероскопии в диагностике хронического воспаления эндометрия составили 40% и 80% соответственно [322].

И все же исследования последних лет ставят под сомнение роль гистероскопии в качестве диагностического инструмента первой линии при

верификации ХЭ, прежде всего ввиду субъективизма эндоскопической диагностики и отсутствия четких визуальных критериев хронического воспаления [404].

По мнению Song D. и соавт. (2019), относительно диагностики хронического эндометрита точность гистероскопии составляет только 67%, что свидетельствует об ограниченной ценности эндоскопического метода в скрининге и диагностике ХЭ у бессимптомных женщин с бесплодием. Базируясь на этих результатах, авторы делают вывод о том, что предпочтительным методом диагностики ХЭ должна оставаться биопсия эндометрия с последующим иммуногистохимическим анализом [334].

### **Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика**

«Золотым стандартом» верификации патологии эндометрия до настоящего времени остаются результаты его гистологического и/или иммуногистохимического исследования в сочетании с гистероскопией [95, 215, 322, 284, 387, 424, 315, 346, 319, 278].

Большинством работ показано, что в качестве основы морфологической верификации хронического воспаления эндометрия выступает воспалительная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток и грануляционных стромальных композитов. В качестве классического диагностического критерия ХЭ рассматривается обнаружение в строме плазмоцитов [326]. Кроме этого, в качестве морфологических признаков ХЭ описывают кольцевидный склероз сосудов и фиброз стромы эндометрия [124, 330, 325, 318, 7, 225].

На современном этапе выскабливание эндометрия может быть оправдано только в случае подозрения на наличие сопутствующей патологии (гиперпластический процесс). В остальных ситуациях щадящим и достаточно информативным методом забора материала является аспирационная пайпель-биопсия [174]. При этом для адекватного морфологического исследования образец ткани должен содержать элементы функционального и базального

слоев эндометрия [261].

Особого внимания заслуживает обсуждение оптимального времени проведения биопсии эндометрия для диагностики ряда патологических процессов, в частности, хронического воспаления слизистой оболочки полости матки и ассоциированного с ним «тонкого эндометрия». На сегодняшний день мнения исследователей о сроках биопсии для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации хронического воспаления в полости матки и оценки рецепторного статуса эндометрия разноречивы. Так, ряд авторов [94, 222, 215, 332, 472] для диагностики хронического эндометрита рекомендуют выполнять биопсию в первую фазу цикла (на 8–11 день), когда в строме эндометрия отмечается наименьшее количество иммунокомпетентных клеток и детекция признаков хронического воспаления, по их мнению, наиболее достоверна.

Другие же исследователи [281, 127, 225, 261, 418, 324, 97] придерживаются и обосновывают особую точку зрения о необходимости производства биопсии во второй фазе цикла, объясняя это тем, что исследование эндометрия в период «окна имплантации» с оценкой его восприимчивости, воспалительных маркеров и эндометриальных факторов позволит дать комплексное заключение о составляющих дисфункции слизистой полости матки. Кроме того, в первой фазе цикла оценка рецепторной чувствительности эндометрия не целесообразна, а проводить повторную биопсию эндометрия дважды за цикл неприемлемо. Авторы подчеркивают, что ключевой проблемой при развитии эндометриальной дисфункции является именно нарушение восприимчивости слизистой полости матки, поскольку воспалительный процесс приводит к дефектам экспрессии рецепторов за счет расстройства кровоснабжения ткани и фиброза в стромальном компоненте [227, 221, 418, 475]. Помимо этого, одним из параметров, который можно оценить в ходе морфологического исследования



во второй фазе цикла, является качественная и количественная характеристика пиноподий, особых выростов эндометрия, которые обеспечивают его готовность к имплантации [171, 97]. В связи с вышперечисленным, оптимальными сроками для производства биопсии авторы считают 19–22 дни менструального цикла при 28-дневном цикле, 23–26 дни при 35-дневном цикле и 4–6 месяцев после неудачной попытки ЭКО [201, 261].

Возможные различия в трактовке морфологических характеристик при хроническом эндометрите могут быть обусловлены различными вариантами реактивности ткани, особенностями этиологических факторов, длительностью заболевания, типом воспалительного процесса, наличием обострений и степенью их выраженности, а также опытом специалиста [81, 130, 164, 163, 241, 157, 187].

Таким образом, стоит обратить внимание на целесообразность системного комплексного подхода в диагностическом алгоритме эндометриальной патологии. Так, в обзоре Кисель Е.И. (2016) указывается, что стратегия оптимизации диагностики ХЭ должна быть основана на стратификации гистероскопических макротипов, подтверждаемых морфологически [164, 81]. Важность подобного подхода подтверждают и другие исследователи [13, 157]. Авторы полагают, что структурно-функциональная разобщенность эндометриальной ткани основывается на нарушении четко определенных субмикроскопических характеристик клеточных элементов эпителия желез и стромы эндометрия, а также вариабельности процессов пролиферации и апоптоза клеток. Однако для каждого макротипа ХЭ присущи определенные расстройства тканевого гомеостаза и гомеокинеза. Морфологической основой гипопластического макротипа выступают дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешанного – чередование участков дистрофии и фиброза, гиперпластического – индукция микрополиповидных разрастаний на фоне

единой для всех лимфоцитарной инфильтрации слизистой. При этом дальнейшее изучение маркеров сигнальных цепочек управления клеточными реакциями в сопоставлении с ответом эндометрия на внедрение патогенных микробов и морфологическими изменениями будет способствовать оптимизации диагностики и лечения хронического эндометрита и улучшению репродуктивных исходов у данного контингента больных [157, 191].

Ряд исследователей подчеркивают, что ввиду бессимптомного и волнообразно-прогрессирующего течения хронического воспалительного процесса, в том числе обусловленного необоснованно широким и многократным назначением противовоспалительной, противомикробной, противопротозойной и противогрибковой терапии, классические морфологические признаки хронического эндометрита могут не выявляться, что требует проведения дополнительных, более тонких, методов диагностики [221, 259, 227].

В частности, иммуногистохимическое исследование представляет собой метод выявления различных субстанций в ходе их маркировки специфическими антителами [261, 65]. Например, невозможность обнаружения плазматических клеток даже при очевидном эндометрите снижает диагностическую ценность морфологического исследования. В связи с этим было предложено иммуногистохимическое определение мембранного белка синдекана-1 [215, 319], который является маркером плазмоцитов (CD-138). Его обнаружение увеличивает диагностическую ценность морфологического исследования до 85% [113, 130, 284].

Иммуногистохимическое исследование, помимо верификации ХЭ, преследует и другие цели [65, 188, 217, 234, 226, 227, 408]. Так, в ходе ИГХ-исследования может проводиться оценка ряда других маркеров — цитотоксических Т-лимфоцитов (CD-8), Т-хелперов (CD-4), В-лимфоцитов (CD-20), моноцитов/макрофагов (CD-68, CD-14), больших гранулярных лимфоцитов (CD-56), маркеров клеточной пролиферации Ki-67, сосудистого

эндотелиального фактора роста VEGF-A, интерстициального коллагена, а также экспрессии рецепторов стероидных гормонов [166]. Считается, что иммуногистохимическое исследование наиболее целесообразно у пациенток с привычным невынашиванием беременности, длительным бесплодием, при повторных неудачных попытках ЭКО, поскольку позволяет характеризовать восприимчивость эндометрия [173]. По мнению Абрамовой, у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите отмечается неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе половых стероидов ввиду нарушения чувствительности ткани [65].

Помимо повышения специфичности морфологической диагностики и оценки рецепторного статуса, метод ИГХ может помочь также идентифицировать тип инфекционного агента (особенно в случае вирусной инвазии) и установить фазу процесса, что имеет значение для определения тактики лечения [95, 220, 227, 127].

Некоторыми исследованиями показана также перспективность оценки уровней экспрессии генов, значимых для успешной имплантации, а также содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста и клеточных маркеров иммунных реакций эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированным с патологией эндометрия [150, 172, 188, 382, 436].

Диагностика восприимчивости эндометрия представляет собой не до конца решенную задачу, поскольку большинство доступных тестов являются либо субъективными, либо не имеют достаточной точности и прогнозирующей ценности [172].

Следует отметить, что при всей своей информативности многоцелевая биопсия эндометрия не лишена недостатков. Во-первых, это отсутствие на сегодняшний день четких представлений о нормативных значениях различных субстанций в эндометрии здоровых женщин, а также

общепринятых критериев диагностики хронического эндометрита и тонкого эндометрия, включая степень выраженности и глубину структурных изменений ткани [181, 284, 225]. Во-вторых, отсутствие единого методологического стандарта иммуногистохимического исследования различных маркеров в образцах эндометрия также затрудняет интерпретацию полученных результатов [4, 337, 241, 417]. В-третьих, важным аспектом данной проблемы является также невозможность получения при гипопластическом варианте воспаления и «тонком эндометрии» репрезентативного материала для осуществления морфологического, иммуногистохимического, микробиологического и прочих исследований ткани слизистой полости матки. И наконец, биопсия эндометрия, ассоциированная с инвазией в полость матки, обуславливает опасность негативных последствий хирургического вмешательства [24, 346, 402, 51, 286]. В связи с вышеперечисленным требуется взвешенная диагностическая тактика ведения пациенток данного профиля.

В литературе последних лет приводятся альтернативные диагностические подходы при «проблемном» эндометрии. К примеру, Зуевым В.М. и соавт., 2014 предложена не имеющая аналогов комплексная медицинская технология для лазерной раман-спектральной диагностики и одновременного лечения воспалительно-дистрофических и гормональнозависимых заболеваний органов репродуктивной системы у женщин на основе их физико-химической фотоактивации (лазерное облучение полости матки и прием препарата Фотостим). Авторы отмечают, что данная высокоточная диагностика может применяться как скрининг и мониторинг структурно-функциональных характеристик ткани эндометрия при реализации воспалительного процесса, что сравнимо по эффективности с морфологическим методом и существенно сокращает время обследования [175].

## Секвенирование и транскриптомный метод

В мировой литературе обсуждаются проблемы транскриптомного анализа эндометриальных биомаркеров, предоставляющих дополнительные диагностические возможности для изучения особенностей слизистой полости матки в аспекте реализации репродуктивной функции [483]. Технология микрочипов позволила идентифицировать транскриптомические признаки «окна имплантации». Например, индийские ученые показали, что использование этого теста у пациенток с длительной имплантационной недостаточностью свидетельствует о том, что «окно имплантации» смещается в четверти случаев и использование персонализированного переноса эмбрионов в определенный при помощи теста день улучшает репродуктивные исходы [423].

Е.А. Коган и соавт. (2015), изучена экспрессия TLRs 2, 4, 9 в эндометрии. Авторы полагают, что это позволяет выяснить механизмы хронизации воспалительного процесса в полости матки, формирования «порочного» патогенетического круга и предотвратить их [201].

Интерес представляют также исследования с использованием методов секвенирования РНК в образцах ткани эндометрия. В работе М.У. Chen и соавт. (2018) обследованы пациентки с возможной эндометриальной патологией после повторных неудачных попыток ЭКО и ПЭ и ткань от здоровых женщин-добровольцев. В ходе исследования было идентифицировано 1202 дифференциально экспрессируемых гена, после чего предоставлен отчет об изучении регуляторных механизмов восприимчивости эндометрия с использованием РНК-seq. Авторы полагают, что полученные результаты обеспечивают базис для будущих функциональных исследований эндометрия [384]. В работе С. Di Pietro с соавт. (2018) в образцах эндометрия 15 больных с хроническим эндометритом и 15 здоровых женщин методом ПЦР в режиме реального времени детектировали некоторые м-РНК определенной направленности. По результатам исследования сделан вывод о

том, что MiR-27a-3p и MiR-124-3p могут представлять собой маркеры ХЭ и в ближайшем будущем могут быть использованы для оценки качества эндометрия в процедуре ЭКО [430]. В другом исследовании с применением метода бисульфитного секвенирования был изучен уровень промоторного метилирования генов HOXA10 и HOXA11 в 25 биоптатах эндометрия, полученных от бесплодных, страдающих хроническим эндометритом, женщин. Было установлено, что гиперметилирование гена HOXA11 наблюдалось в 64%, а гена HOXA10 – в 84% биоптатов. При этом уровень промоторного метилирования гена HOXA10 коррелировал с длительностью периода бесплодия. Полученные авторами результаты согласуются с ранее представленными данными и позволяют рассматривать статус метилирования генов HOXA10 и HOXA11 как потенциальный молекулярный маркер бесплодия, ассоциированного с гинекологическими заболеваниями [7].

Современные возможности для изучения тонких хромосомных механизмов регуляции функциональных возможностей тканей позволили изучить влияние особых структур — теломеров, — на реализацию детородной функции женщин. Известно их сложное участие во многих клеточных процессах ткани эндометрия. Исследованиями показано, что теломераза играет ключевую роль в регенерации эндометрия. Очевидно, что дальнейшие исследования, объясняющие участие связанных с теломерами и теломеразой белков и их регуляцию при нормальной регенерации и в патологии эндометрия, помогут разработать новые стратегии лечения [393].

### **Иммунологические и гормональные исследования**

Исследование местного иммунитета при ХЭ может дать представление не только о степени выраженности изменений, обусловленных воспалением, но и позволяет оценить в динамике эффективность проведенных лечебных мероприятий. С этой целью оценивают содержание провоспалительных цитокинов, интерферонов, иммуноглобулинов и других маркеров в цервикальной слизи, аспирате из полости матки и менструальных выделениях

[75, 141, 173, 402, 346, 51]. Согласно данным Каграмановой Ж.А. (2014), локальные уровни ИЛ-6, одного из основных маркеров воспаления, выше, чем в сыворотке крови, в 3,3 раза. При этом в случае хронического эндометрита уровень ИЛ-6 в аспирате также повышен, но в меньшей степени по сравнению с острым процессом [75].

В ряде случаев при длительно текущем воспалительном процессе имеет смысл определять состояние системного иммунного статуса – клеточного и гуморального звеньев, что также характеризует резистентность и адаптацию макроорганизма [164].

Необходимость оценки гормонального статуса у женщин с нарушениями фертильности не вызывает сомнения, поскольку на 2-м этапе лечения и в процессе реабилитации в программе прегравидарной подготовки решается вопрос о целесообразности и характере гормональной терапии. С этой целью проводится исследование уровней гонадотропных (ФСГ, ЛГ), пролактина и половых стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона) в сыворотке крови по соответствующим фазам менструального цикла [181]. При необходимости определяется содержание гормонов, отражающих функцию щитовидной железы (ТТГ, св.Т4, анти-ТПО, анти-ТГ) и надпочечников ДГЭА, 17-ОН ПРГ [77, 80, 354].

### **1.5. Современные подходы к лечению и реабилитации женщин с расстройствами фертильности в анамнезе на фоне патологии эндометрия**

До настоящего времени единая общепринятая тактика лечения ХЭ и ТЭ отсутствует [164, 112, 90, 91, 190, 463, 168, 174]. На современном этапе отмечается ряд особенностей, которые оказывают существенное влияние на эффективность лечения больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием». К их числу относят особенности этиологической структуры с

увеличением значимости условно-патогенной бактериальной флоры и вирусов, возможность смены микробного пейзажа, формирование устойчивости флоры к традиционным методам лечения, волнообразно-прогрессирующее течение, ведущее к нарастающему во времени повреждению эндометрия за счёт каскадных вторичных перестроек ткани, несоответствие скудных клинических проявлений и данных осмотра тяжести и глубине морфо-функциональных изменений в органе, а также длительные сроки и высокую стоимость терапии [248, 110]. По общему признанию, лечение данной группы больных представляет собой весьма сложную проблему. Отечественными и зарубежными авторами предложены различные варианты коррекции патологических состояний эндометрия на этапе подготовки к беременности у пациенток с отягощенным фертильным анамнезом. Среди используемых с этой целью методов описаны: антимикробные средства, иммуномодуляторы и антиоксиданты, гистероскопический адгезиолизис, сосудистые и метаболические препараты, стимуляторы регенерации и клеточной пролиферации, факторы роста сосудов, гормональные средства, различные методики физио- и бальнеовоздействия [68, 83, 29, 503, 64, 181, 224, 343, 296, 495, 439, 500, 480, 164, 491].

В настоящее время актуальна двухэтапная система лечения хронического эндометрита, которая состоит из этиотропного и патогенетического воздействия по устранению инфектов, нивелированию вторичных повреждений, восстановлению морфофункционального потенциала ткани эндометрия и созданию условий для регенерации. Второй этап лечебно-реабилитирующих мероприятий включает также прегравидарную подготовку. Такой подход увеличивает шансы на наступление и вынашивание беременности [220, 271].

На первом этапе основное внимание уделяется антимикробной терапии с целью воздействия на этиологические агенты. Некоторые полагают, что



допустимо проведение эмпирической антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, со сменой в случае необходимости в течение нескольких курсов [30, 93, 94, 323]. Рутинное применение антимикробных препаратов, по мнению некоторых авторов, может ослабить негативное влияние воспалительного процесса на репродуктивное здоровье, а также обеспечить повышение шансов на успех в протоколах ЭКО. В частности, E. Cicinelli et al. [320] в результате ретроспективного исследования пациенток с ХЭ, перенесших ЭКО и ПЭ, установили, что частота беременности и живорождения в группе больных после антибактериального лечения были значительно выше, чем в группе контроля (65% и 60,8% против 33% и 13,3%, соответственно). Опыт применения антибиотиков в подготовке к ВРТ описывает K. Kitaya et al. [419]. В качестве аргумента о необходимости назначения антибиотикотерапии приводится факт более частого обнаружения ряда микроорганизмов в отделяемом из полости матки у женщин с ХЭ и привычным невынашиванием беременности, по сравнению с пациентками, имеющими в анамнезе ПНБ, но с исключенным диагнозом ХЭ.

Большинство исследователей полагают, что необходима обязательная санация эндометрия, поскольку это важнейший фактор, который может определить успешность или неуспешность реализации процесса имплантации [320, 426, 453, 373]. Для этой цели многие рекомендуют антибиотик доксициклин, назначаемый в дозе 100 мг дважды в сутки в течение 14 дней, либо цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны в среднетерапевтических дозировках. Мальцева Л.И. и соавт. полагают, что антибактериальная терапия должна быть проведена после культурального метода исследования с учетом результатов антибиотикограммы [111, 112, 113, 130]. Некоторые говорят о целесообразности назначения антибактериальных препаратов с учетом выявленного возбудителя в комплексе с нестероидными противовоспалительными средствами, при этом морфологическая эффективность подобного подхода, по данным Н.А. Гомболевской и соавт.,

составляет 68,4%, однако репродуктивная функция реализуется лишь в 42,1% [39].

Имеется и другая точка зрения на необходимость применения антимикробных препаратов. По мнению Радзинского В.Е. (2014), антибиотики стоит использовать лишь в случае специфического характера воспаления и/или при появлении признаков обострения. Необоснованное и неоднократное назначение антибиотиков широкого спектра действия нередко провоцирует развитие дисбактериоза, суперинфекции и в итоге отягощению уже имеющегося воспалительного процесса в матке [491, 21, 276, 164, 288]. По мнению Петрова Ю.А., антибактериальная агрессия, усугубляющая вагинальный дисбиоз и иммунологические расстройства, вовлекает больных в череду новых репродуктивных потерь [164]. При этом на пути даже адекватной антимикробной терапии может возникать ряд препятствий, основным среди которых считают патологический процесс гиперплазии соединительной ткани, что в последующем приводит к фиброзированию и развитию микроциркуляторных нарушений в матке, затрудняющих поступление лекарственных веществ в очаг воспаления. Кроме того, важную роль играет формирование полимикробных сообществ с ростом лекарственной устойчивости флоры. В связи с этим идет поиск альтернативных, в том числе сочетанных, методик этиопатогенетического воздействия на инфекционно-воспалительный процесс. Например, отечественные авторы предложили интересный способ санации эндометрия – кавитационное орошение полости матки. Метод позволяет снизить содержание облигатных анаэробных микроорганизмов в эндометрии, в связи с чем авторы считают его перспективным в плане коррекции дисбиотических нарушений у пациенток с ХЭ [119, 224].

В 1940 году Г.И. Цициашвили с лечебной целью впервые применил введение в полость матки бактериофага при послеродовых эндометритах, что способствовало сокращению продолжительности заболевания в 4 раза. В

последующем, к сожалению, этому методу лечения не было уделено должного внимания. В литературе же последних лет имеются сообщения о позитивном опыте использования бактериофагов для санации различных очагов воспаления [21, 105, 106, 210, 14, 6, 303, 339, 380, 381, 406, 194, 268, 192, 15, 211, 69, 25, 473, 285, 388, 338]. Отличительными чертами и преимуществами препаратов бактериофагов являются их высокая специфичность (таргетность) в отношении гомологичных им бактериальных мишеней, в том числе резистентных к химическим антибиотикам. При этом бактериофаги не индуцируют дисбиозы, поскольку не нарушают нормальную микрофлору организма, не оказывают токсического воздействия, могут назначаться совместно с другими лекарственными препаратами [178, 14, 105, 106, 6].

Ситуация с вирусным поражением эндометрия обстоит сложнее: активные в их отношении аналоги нуклеозидов были разработаны для небольшого количества инфектов этой группы и требуют длительного приёма для реализации оптимального эффекта. Назначение супрессивных схем противовирусных средств существенно не меняет уровень иммунной защиты, что может приводить к рецидивам инфекции вскоре после их отмены [220, 189, 191].

Активность значимых при ХЭ возбудителей пытаются подавить, воздействуя на местный или общий иммунитет [164, 167, 231]. Предложение ввести в схемы лечения ХЭ цитокинов может позволить успешно преодолевать иммунодефицитные состояния, постоянно сопутствующие персистирующему воспалению в полости матки [83, 220, 73, 52].

По всей видимости, на начальных этапах развития заболевания роль микробного фактора является ведущей, характер микрофлоры и особенности иммунной реактивности организма определяют клинико-морфологический тип воспалительного ответа и дальнейшие закономерности формирования ХЭ и его последствий. Со временем же на передний план выходят вторичные

постинфекционные структурно-функциональные изменения эндометрия, нивелирование каскада которых представляет трудную комплексную задачу [39, 242, 115, 346].

Большое значение в патогенетической терапии придается коррекции иммунных нарушений, нормализации микробного пейзажа нижнего отдела полового тракта и нивелированию расстройств функций эндометрия [70, 271, 320, 323, 332, 281, 430, 474]. В частности, широко используются различные иммуномодуляторы [101, 252, 239, 75, 141, 271].

В обзоре M.G. Showell et al. (2017), посвященном терапии бесплодия с использованием различных антиоксидантов (N-ацетил-цистеин, мелатонин, L-аргинин, мио-инозитол, D-чиро-инозитол, карнитин, селен, витамин E, комплекс витаминов группы B, витамин C, витамин D+кальций, коэнзим Q10, пентоксифиллин и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), авторы находят представленные результаты лечения не вполне убедительными из-за дизайна исследований, однако нельзя не согласиться с тем, что в целом существует понимание необходимости коррекции дефектов антиоксидантной защиты при ХЭ [289, 499, 198, 415, 446, 497, 498, 400].

Стоит отметить, что даже комплексная терапия, включающая в себя антимикробные препараты, иммуномодуляторы, антиоксиданты зачастую демонстрирует невысокую клиническую эффективность ввиду наличия глубоких морфологических изменений в эндометрии (фиброза и склероза в строме, нарушений в системе микроциркуляции), что, в свою очередь существенно затрудняет доступ лекарственных веществ в патологический очаг. В связи с этим с целью потенцирования терапевтического эффекта применяемых средств рекомендовано назначение ферментных препаратов [233, 26].

В литературе широко обсуждается роль внутриматочных синехий, причин их формирования, подходов к лечению и профилактике рецидивов [85, 421, 469]. Соединительнотканые спайки существенно ограничивают

процессы имплантации и развития эмбриона [376]. Кроме того, развитие фиброза в строме эндометрия является причиной нарушений локальной гемодинамики [24, 111, 112, 113, 27, 266, 267] и менструальных расстройств в виде опсоменореи или аменореи. При наличии признаков формирования полипов, спаек в полости матки, ее облитерации, развития синдрома Ашермана необходимо восстановление нормальной анатомии с использованием эндоскопических вмешательств [321, 376, 202]. В подобных ситуациях гистерорезектоскопия с адгезиолизисом становится операцией выбора [455]. Однако, при этом необходимо помнить о том, что потенциальный риск даже обоснованной внутриматочной инвазии должен быть нивелирован реабилитирующими воздействиями, поскольку любая операция сама по себе является фактором риска развития ХЭ.

Арсеналом восстановительного этапа являются препараты половых гормонов, сосудистые и метаболические средства, физиотерапевтические методы. Реабилитирующие мероприятия нередко бывают продолжительными – до 3–5 месяцев, но они весьма важны, поскольку имеют целью добиться полноценной регенерации поврежденной в результате воспаления слизистой оболочки тела матки и обеспечить благоприятные условия для возможной имплантации и вынашивания беременности [413, 31, 174].

Учитывая негативную роль вазоспазма, в комплексной терапии ХЭ и ТЭ рекомендуется использование сосудистых препаратов. Однако, эффективность их может быть ограничена в силу вторичного склерозирования стенок сосудов [495]. Японские исследователи впервые сообщили о позитивном эффекте влияния вагинального силденафила на рост эндометрия в сравнении с другими стимуляторами пролиферации [344]. Нередко с нарушением кровотока в мелких артериях (спиральных, базальных) сочетается сниженный тонус венозных сосудов, в связи с чем Л.И. Мальцева и соавт. [242] в своей работе обосновали целесообразность назначения в комплексной терапии «проблемного» эндометрия венотоника диосмина.

Высокую эффективность показывает также интравагинальное введение чистого оксида азота на фоне «тонкого эндометрия» [147]. Автор полагает, что данный вид терапии нормализует нарушенную микроциркуляцию, снижает микробную обсемененность, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, усиливает рост фибробластов, способствует формированию сосудов, что обеспечивает оптимизацию подготовки к беременности. Существует мнение, согласно которому при толщине менее 7 мм происходит выраженное истончение функционального слоя эндометрия, в связи с чем бластоциста, тесно соприкасаясь со спиральными артериями субэндометриальной зоны, оказывается в области высокой концентрации кислорода, что оказывает неблагоприятное воздействие на процесс имплантации. С учетом данных патогенетических особенностей у пациенток с «тонким эндометрием» М.Г. Шнейдерман и соавт. [186, 142] предлагают альтернативное корректирующее лечение, заключающееся в орошении эндометрия газовой смесью (CO<sub>2</sub> и N<sub>2</sub>) под давлением 1,3 атм. в объеме 5–6 см<sup>3</sup> троекратно на 7-й, 9-й, 11-й дни менструального цикла. Подобный терапевтический подход, по мнению авторов, оказывает сосудорасширяющее действие, сопровождающееся усилением метаболизма, восстановлением рецепторной чувствительности, а также значительным увеличением толщины эндометрия. Эти результаты подтверждаются и данными других исследователей [252].

До настоящего времени продолжается дискуссия о целесообразности и режимах использования в комплексном лечении и реабилитации больных с ХЭ и ТЭ гормональной терапии. Преобладает мнение о необходимости дифференцированного подхода к ее назначению [170, 117, 354]. Так, комбинированные гормональные контрацептивы используются с целью предупреждения нежелательной беременности в процессе реабилитации пациенток и профилактики рецидивов заболевания, нормализации менструальной функции и снижения потенциала неадекватной пролиферации

эндометрия. Для этого назначают комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) в течение 3–5 месяцев. Обсуждается эффективность и безопасность назначения пероральных таблетированных форм эстрогенов и их применения в виде интравагинальных или трансдермальных гелей с целью «подрачивания» эндометрия, в том числе в программах ЭКО [208, 223, 438, 181]. Современные исследователи отмечают, что эстрогены лишь опосредованно способны влиять на пролиферацию эндометрия путем воздействия на клеточные факторы роста. Однако их роль в фертильном цикле и в регуляции процесса имплантации незаменима. При этом авторы считают, что независимо от пути введения, при решении вопроса о целесообразности назначения эстрогенов следует помнить о том, что эстрадиол является мощным провоспалительным фактором. Он способен повышать экспрессию матриксных металлопротеиназ, ответственных за гидролиз внеклеточного матрикса, а также циклооксигеназ, регулирующих выработку простагландинов в эндометрии. Таким образом, в ответ на действие экзогенных эстрогенов пролиферация эндометрия может сопровождаться избыточной воспалительной реакцией ткани. В связи с этим применение эстрогенов с целью «подрачивания» эндометрия должно быть четко обосновано и своевременно [181, 68]. Использование же прогестагенов на этапе реабилитации женщин с хроническим воспалением эндометрия наиболее патогенетически оправдано, поскольку данные препараты стимулируют секреторные преобразования в эндометрии, способствуют нормализации рецепторной чувствительности, обладают иммуносупрессивным действием. Они способны перенастроить иммунный ответ женского организма с Th1 типа на Th2, что в последующем обеспечивает условия для адекватной имплантации и благоприятное течение беременности [165].

Важно отметить, что в случае «тонкого эндометрия» недостаточная эффективность гормональной терапии половыми стероидами может быть

вызвана сниженной рецептивностью ткани, что побуждает к дальнейшему поиску решения данной проблемы. С этой точки зрения интересным представляется взгляд на витамин Д как на гормоноподобное средство. В зарубежных исследованиях [499, 198, 415] изучалось влияние витамина Д на толщину эндометрия перед проведением искусственной инсеминации и убедительно показана его позитивная роль в комплексной прегравидарной подготовке.

Относительно новым решением, предложенным для реабилитации гипопластичного эндометрия, стало внутриматочное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [370, 416, 356]. Впервые Г-КСФ был использован для улучшения рецептивности у женщин с «тонким эндометрием», планирующих ЭКО, в 2011 году [385]. Было показано, что данная субстанция увеличивает содержание тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, стимулирующего неоангиогенез, важный в ремоделировании эндометриальной ткани в условиях гипоксии, склероза, фиброза [390, 370, 391]. Кроме того, применение Г-КСФ восстанавливает должный уровень интегрин альфа-V/бета-3, гликопротеина, выделяемого железистыми эпителиальными клетками и играющего ключевую роль в процессе имплантации [291]. Применение данного лечебного фактора в исследовании приводило к увеличению толщины эндометрия в течение 72 часов и повышению вероятности успешной имплантации [290]. При этом данные о влиянии G-CSF на бесплодных женщин в программах ЭКО до сих пор остаются противоречивыми [291, 390, 353]. D.H. Varad et al. [291] провели рандомизированное клиническое исследование, включавшее 141 пациентку, часть из которых (основная группа) получала внутриматочно 300 мкг G-CSF, контрольная группа – физиологический раствор. Авторы не выявили значимого эффекта данного лечения: толщина эндометрия увеличилась за 5-дневный период наблюдения примерно на 1,36 мм как в опытной, так и в



контрольной группе больных, не отличались достоверно и частота успешной имплантации. Похожие данные приводят J.H. Check et al. [313, 314].

На сегодняшний день все шире для лечения и реабилитации эндометрия применяется аутоплазма [11, 306, 296, 450, 295]. Описаны процедуры введения в полость матки обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с положительным эффектом в виде нормализации гемодинамики в бассейне маточных артерий, увеличения толщины эндометрия и достижения в большинстве случаев эутопической беременности.

Интересное исследование проведено Амян Т.С. и соавт., где оценивалась эффективность внутриматочного применения аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) при подготовке к переносу эмбриона у больных с повторными неудачами имплантации в программах ВРТ. В группе с внутриматочным введением МКПК, активированными ХГЧ, частота наступления клинической беременности была существенно выше по сравнению с аналогичными показателями в группе пациенток с внутриматочным введением МКПК без активации ХГЧ и в группе плацебо как в стимулированном, так и криоцикле. Авторы сделали вывод о том, что внутриматочное введение аутологичных МКПК перед переносом эмбриона в программе ЭКО/ИКСИ повышает эффективность программ ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе [264].

В последние годы интерес исследователей ожидаемо оказался связан с возможностями применения стволовых клеток [477, 425, 324, 305, 459] для реабилитации пациенток с «тонким эндометрием» и коррекции ассоциированных с ним репродуктивных расстройств. Наибольшими перспективами для использования в клинике обладают мезенхимальные стволовые клетки, являющиеся источником цитокинов, фактора, угнетающего лейкемию, фактора роста стволовых клеток, макрофагального колониестимулирующего фактора. Мезенхимальные стволовые клетки обладают рецепторами эпидермального фактора роста, инсулиноподобного

фактора роста 1. Очевидно, что свойство многопотентности стволовых клеток особенно востребовано у пациенток с синдромом Ашермана, как наиболее устойчивого к любым терапевтическим воздействиям заболевания [294].

Метаболическая терапия направлена на активизацию энергетических процессов в клетках с последующим усилением тканевого обмена, нивелирование последствий гипоксии и стимуляцию деградации патологически гиперплазированной соединительной ткани. С этой целью могут применяться группы препаратов с различными механизмами действия, а также их сочетания [70, 170, 176, 292, 499, 375].

В последние годы в качестве эффективного и перспективного метода показала себя плацентарная терапия для создания своеобразной питательной базы для ослабленного эндометрия. Пионерами в применении гидролизата плаценты для коррекции «тонкого эндометрия» стали проф. Кузнецова И.В. и соавт. (2013). Авторы считают данную методику эффективной у женщин с бесплодием и невынашиванием, обусловленных «маточным» фактором. Было высказано предположение, что плацентарная терапия может влиять на эндометрий непосредственно за счет стимуляции его ростовых функций и опосредованно через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках [181]. Авторы отметили отчетливый позитивный эффект, реализующийся в восстановлении регенеративных способностей эндометрия, нормализации овариальной функции и улучшении исходов беременности.

К способам стимуляции регенерации ткани эндометрия и его прироста можно отнести относительно недавно предложенный метод воздействия на эндометрий в качестве его подготовки к переносу эмбриона в программе ВРТ — скретчинг (scratching), который заключается в искусственном контролируемом ограниченном повреждении ткани [361, 414, 397, 97].

Илизарова Н.А. и соавт. (2017) предложили комбинированный способ лечения, объединяющий преимущества плацентарного воздействия и скретчинга эндометрия. Результаты, полученные в протоколах ЭКО и ПЭ

после лечения по предложенной методике у бесплодных пациенток, показали, что использование системного воздействия гидролизата плаценты человека «Лаеннек», аспирация полости матки во второй фазе цикла, этиотропная и бифазная гормональная терапия повышают эффективность восстановительных мероприятий относительно готовности эндометрия к имплантации. Гидролизат плаценты, содержащий комбинацию факторов роста и регуляторных цитокинов, которые системно воздействовали на спровоцированный измененный эндометрий, особенно после обнажения базальной пластины после аспирации, назначался с целью стимуляции регенерации и роста стромы, эпителиоцитов, а также стимуляции ангиогенеза, что привело к наступлению беременности в 44% случаев [97].

Проводя анализ литературных источников, стоит отметить, что на современном этапе приоритет в лечении и реабилитации больных с патологией эндометрия и нарушениями фертильности отдается способам и методам с разносторонним клиническим эффектом. Большое значение имеют средства воздействия на целостный организм, которые используют для поддержания и увеличения его защитных сил, нормализации обменных процессов, дезинтоксикации, быстрой регенерации тканей, изменённых под влиянием воспаления, для восстановления функции поражённых органов [103, 206, 32, 68].

К числу таких методов относят озонотерапию. Известно, что озон способен существенно угнетать рост и размножение различных видов бактерий, вирусов, грибов и простейших за счет дезинтеграции их оболочки (антисептическое действие). Было установлено, что инкапсулированные вирусы (например, группа герпес-вирусов) и грам-бактерии характеризуются высоким содержанием липидов в мембранах оболочек, которые легко взаимодействуют с озоном. Это определяет наибольшую чувствительность данных микробов к действию озонотерапии. В терапевтических концентрациях озон способен воздействовать на иммунную и

антиоксидативную системы, а также стимулировать микроциркуляцию, улучшать реологические свойства крови и тканевое дыхание [116, 213, 72, 43, 442].

Широко также используются различные физические факторы. Методики физиотерапевтического воздействия достаточно популярны, особенно среди отечественных ученых, в связи с возможностью коррекции различных этиопатогенетических аспектов заболевания [68, 154, 206, 207, 503, 87, 103, 175]. Комплексная физио- и бальнеотерапия приводит к компенсации или улучшению кровообращения: повышению кровенаполнения, нормализации состояния артериального и венозного микроциркуляторного русла, тонуса артериол, прекапилляров, венул и вен, а также к усилению венозного оттока. Это сопровождается улучшением менструальной и репродуктивной функций, а также повышением резервов психического здоровья, что проявляется устойчивостью к стрессу. В практической деятельности используют лазерную терапию, ультразвук, электроимпульсную терапию, магнитные поля низкой частоты в виде локальных и системных методик, интерференционные токи, токи надтональной частоты, светотерапию, гирудотерапию [68, 503, 269, 90, 180, 274, 103, 137, 480].

Среди большого числа известных физиотерапевтических методик, применяемых в комплексном лечении рассматриваемой патологии, особое место занимает лазеротерапия [59, 180, 68, 175, 103, 1]. Большой интерес представляют механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Экспериментальные исследования показали, что под влиянием НИЛИ на атомно-молекулярном уровне происходит поглощение световой энергии специфическими тканевыми акцепторами-фоторецепторами (цитохромоксидазой, каталазой, порфириновым комплексом, молекулой кислорода). Свет поглощают также неспецифические рецепторы – биополимеры: клеточные оболочки, молекулы РНК и ДНК, межклеточная жидкость. Как следствие, происходят изменения в слабых межмолекулярных

взаимодействиях, появляются свободные ионы, что ведёт к усилению метаболизма в тканях. Действуя на клеточном уровне, лазерное излучение способствует повышению энергетической активности клеточных мембран, активации ядерных систем ДНК-РНК белка, усилению образования АТФ [103, 1]. Ряд исследований свидетельствует о прооксидантном и антиоксидантном действии низкоэнергетического излучения лазера, подчёркивая, что данные эффекты дозозависимы и определяются энергетической экспозицией, т.е. управляемы. На органном уровне под влиянием лазерного излучения нормализуется рецепторная чувствительность, уменьшается длительность фазы воспаления, интерстициальный отёк и напряжение тканей, повышается скорость кровотока, происходит образование новых коллатералей, за счёт чего улучшается микроциркуляция, поглощение тканями кислорода, активизируется репаративная регенерация тканей. На уровне организма в целом низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает противовоспалительное, сосудорасширяющее, обезболивающее и противоотёчное действие, улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, снижает сенсibilизацию, обладает иммуномодулирующими свойствами [103, 1, 180, 68, 175]. Кроме того, НИЛИ способно оказывать также бактериостатическое и/или бактерицидное действие на некоторые виды патогенной флоры в зависимости от частотных характеристик излучения, а также повышать чувствительность микробов к антибиотикам [103]. Разными исследователями отмечалось, что импульсное лазерное излучение оказывается эффективнее непрерывного, а оптимальная частота зависит от структуры биоткани. Излучение лазера с частотой импульсов 80–1500 Гц даёт максимальный положительный эффект при воздействии на биологические объекты, поскольку их структура соответствует системам микроциркуляции в различных органах [103]. На данный момент остается предметом изучения оптимизация доз и режимов облучения НИЛИ.

Одной из модификаций лазеротерапии является комплексное воздействие, включающее применение препарата радахлорофилл и внутриматочного лазерного облучения эндометрия, которое применяли Зуев В.М и соавт., 2020. Было показано, что воздействие на «проблемный» эндометрий у женщин с неудачами ВРТ в анамнезе низкоинтенсивного лазерного излучения на фоне приема фотостимулятора способствовало увеличению объема сосудистого русла, интенсификации кровоснабжения, восстановлению микроциркуляции и усилению оксигенации, возрастанию пролиферативной активности эндометрия, его метаболизма, восстановлению рецептивности ткани. Клиническим результатом стало возобновление ритма и количественных характеристик менструаций, увеличение толщины эндометрия, появление секреторной трансформации во II фазу цикла, появление трехслойности, восстановление кровотока в базальных, спиральных и аркуатных артериях. В итоге лазерная фототерапия обеспечила наступление беременности у 68,4% пациенток [68].

В последнее время появились новые варианты электромагнитной терапии для ликвидации последствий ХЭ, в частности, биорезонансная низкочастотная ЭМТ [87, 182, 503], причем авторы позиционируют данный метод как эффективный относительно эрадикации микробных факторов. Используя свойства излучения с частотными характеристиками, резонирующими с частотой микроорганизма, можно добиться усиления естественных колебаний спектра и вызвать гибель определенного вида микробов путем разрушения клеточной стенки бактерий и капсидной оболочки вирусов. Данный метод терапии заслуживает внимания и дальнейшего изучения его потенциальных лечебных возможностей.

Одним из наиболее эффективных немедикаментозных методов лечения гинекологических больных является пелоидотерапия, особенно ее интравагинальное применение. К числу популярных средств [53] относятся лечебные грязи. Посредством содержащихся в грязях активных субстанций:

витаминов, микроэлементов, органических соединений возможна реализация противовоспалительного и анальгетического эффекта за счет подавления простагландинового каскада в пораженной воспалением ткани. Воздействие пелоидов на рецепторный аппарат слизистых оболочек приводит к усилению оттока крови и лимфы, рефлекторным влияниям на нервно-эндокринные и нервно-сосудистые механизмы, реализации антимикробного, противовоспалительного и антиоксидантного эффектов [12, 340]. В связи с этим после применения пелоидотерапии повышаются шансы спонтанного наступления беременности или улучшения результатов ЭКО [266]. Физиобальнеотерапия назначается после консультации физиотерапевта дифференцированно, в зависимости от длительности заболевания, возраста пациентки, функционального состояния яичников, наличия сопутствующей патологии [207].

### **Заключение**

Подводя итог обзору литературы по проблеме хронического эндометрита и его исхода в тонкий эндометрий важно отметить, что в алгоритме ведения данной когорты больных необходим взвешенный диагностический и лечебно-восстановительный подход, который обеспечивал бы пациенткам возможность реализации репродуктивной функции. Создавшаяся ситуация побуждает к поиску и разработке новых, информативных малоинвазивных и неинвазивных методов диагностики и прогнозирования патологии эндометрия, а также более надежных сочетаний разносторонних этиопатогенетически обоснованных лечебных факторов для улучшения непосредственных и отдаленных результатов терапии на основе принципов персонализированной медицины.

## ГЛАВА II. КОНТИНГЕНТ, ПРОГРАММА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. 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 РФ в период с 2010 по 2020 годы.

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 антимюллера 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 озонобактериофаготерапию.

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.

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 плацентарную и 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, лечение и реабилитацию по поводу «тонкого эндометрия» на базе различных медицинских центров и женских консультаций города Нижнего Новгорода.

В каждой группе обеих когорт пациенток на этапе анализа репродуктивных исходов были сформированы подгруппы в зависимости от характера предшествующих нарушений фертильности (бесплодие, невынашивание, неудачные попытки ЭКО и ПЭ) и способа достижения беременности (спонтанная беременность или в программе ВРТ).

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.

Курс сочетанной бактериофаго-лазеротерапии начинали после окончания менструации, на 5–7 день цикла. Пациентка располагалась на гинекологическом кресле. После соответствующей обработки наружных половых органов и влагалища растворами антисептиков (хлоргексидина или октенидина дигидрохлорида) препарат Пиобактериофаг комплексный жидкий с учетом чувствительности выявленной микрофлоры полового тракта вводили внутриматочно медленно через тонкий гибкий катетер с помощью шприца в количестве 4–7 мл трижды через день. После этого в задний свод влагалища на 2–8 часов вводили пропитанный бактериофагом тампон для

предупреждения вытекания препарата из матки и реализации его противомикробного действия на уровне слизистой влагалища. Затем проводили сеанс лазерной терапии. Лазерные процедуры осуществлялись по контактно-зеркальной методике ежедневно, для чего инфракрасные лазерные излучатели с зеркальными насадками устанавливали на кожу на проекцию матки и придатков на передней брюшной стенке (расположение органов уточнялось в ходе бимануального исследования перед началом процедуры), на проекцию вилочковой железы (яремная вырезка) и на проекцию локтевых сосудов (кубитальные ямки). Экспозиция на каждую область составляла 2–4 минуты; суммарное время воздействия – 10–12 минут на процедуру, частота импульсного воздействия 80–1500 Гц, длина волны лазерного излучения 0,89 мкм. На курс 10 процедур. Процедуры лазерной терапии проводились в соответствии с методическими рекомендациями Государственного Научного Центра Лазерной Медицины.

Сочетанную озono-бактериофаготерапию назначали после завершения менструации на 5-7 день цикла по следующей схеме. После соответствующей обработки наружных половых органов и влагалища растворами антисептиков (хлоргексидина или октенидина дигидрохлорида) через двухпросветный стерильный катетер в асептических условиях пациентке проводили орошение полости матки свежеприготовленным озонированным 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида в количестве 400 мл с концентрацией озонкислородной смеси 4500 мкг/л в течение 12–15 минут, после чего внутриматочно вводили 4-6 мл препарата комплексного Пиобактериофага, а затем устанавливали в задний свод влагалища смоченный препаратом тампон на 3–4 часа. Процедуры осуществлялись через день №5. Между внутриматочными процедурами через день пациентка параллельно принимала внутрь перорально натошак 30 мл Пиобактериофага дважды в сутки. В целом курс лечения составлял 10 дней.

Противовоспалительное лечение с включением антимикробной терапии

и процедур биорезонансной магнитотерапии начиналось в 1 день менструального цикла. При этом в случае специфической бактериальной инфекции применяли доксицилина моногидрат 100 мг 2 раза в сутки и амоксициллина клавуланат 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Местно использовали свечи клиндамицин 100 мг 7 дней по 1 свече вагинально на ночь, затем – пробиотики: ацидофильные лактобактерии по 1 капс. 2 раза в сутки в течение 14 дней. Параллельно назначались системные противогрибковые препараты: флуконазол 150 мг на 6 и 13 дни лечения. При наличии генитального герпеса пациенткам назначался валацикловира гидрохлорид 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней, при цитомегаловирусной инфекции – дезоксирибонуклеат натрия с железом 1,5% раствор 5 мл внутримышечно 10 инъекций через день. Совместно с антимикробной терапией проводили курс ЭМТ с использованием стандартных программ для *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Micoplasma hominis*, CMV и Herpes simplex I, II типов. Для проведения данных процедур пациентка располагалась сидя, аппарат устанавливался на уровне малого таза в непосредственной близости. Курс ЭМТ состоял из 12 процедур. Параметры сигнала на разъеме внешнего интерфейса: амплитуда сигнала до 3В; частотный диапазон – 0,01 – 20000 Гц с шагом 0,01 Гц.

Стандартное традиционное противовоспалительное лечение в I группе контроля проводилось согласно Приказа МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. и 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.).

После базового курса лечения на этапе прегравидарной подготовки все больные с ХЭ в качестве поддерживающей терапии получали препараты прогестерона в стандартных дозировках в течение 2–3 месяцев.

Восстановительные мероприятия, включающие плацентарную и лазерную терапию, у пациенток с «тонким эндометрием» и нарушениями фертильности осуществлялись в первой фазе менструального цикла, сразу после окончания менструации. В асептических условиях через тонкую гибкую пластиковую трубку без расширения цервикального канала производилось введение в полость матки раствора гидролизата плаценты человека в дозе 112 мг/2 мл через день (на курс 3–5 процедур). После этого в заднем своде влагалища размещали тампон для предупреждения вытекания препарата и полной реализации его действия в полости матки. Между внутриматочными процедурами пациентки получали внутривенное введение гидролизата плаценты по 4–6 мл после разведения на 200 мл 0,9% физиологического раствора хлорида натрия курсом 7–10 инфузий. Параллельно ежедневно осуществлялись 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. Общая продолжительность курса терапии составляла около двух с половиной недель.

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 на установке «Колибри-эксперт», создающей импульсы затухающего переменного магнитного поля с вариациями индукции 3,5–

32 мТл и частотой 100Гц. Курс лечения состоял из 10 процедур длительностью 20 мин.

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 Минздрава России (ПИМУ).

## **2.2. Методы исследования**

### ***Клинический метод***

Клинико-статистическое обследование проводили при помощи заполнения разработанной формы, в которую вносились данные из медицинской карты гинекологической больной и состояло из анализа определенных параметров, включая возраст, семейную и профессиональную принадлежность, жалобы и анамнез заболевания, результаты анализов и тестов.

Большое внимание уделялось выяснению особенностей детородной функции: характеру репродуктивных расстройств (бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО и ПЭ), сведениям о течении и исходах предшествующих беременностей, ранее проводимых диагностических и лечебных мероприятий.

Оценивался характер менструальной функции, длительность и регулярность цикла, качество и количество менструальных выделений, наличие болей. Учитывались изменения в менструальном цикле после начала половой жизни, беременностей, а также после проведения различных внутриматочных процедур, как с диагностической, так и с лечебной целью.

Изучались факторы, способствующие возникновению эндометрита (инвазивные вмешательства в полости матки и органах малого таза, искусственные аборты, послеродовые и послеабортные осложнения, особенности контрацепции, полового поведения). Обращалось внимание на

преморбидный фон, перенесенные и сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания.

После опроса больной и получения данных анамнеза проводили объективную оценку состояния пациентки и общий физикальный осмотр, в процессе которого обращали внимание на тип телосложения, массо-ростовой коэффициент, состояние кожных покровов, молочных желез, основных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной).

Гинекологический статус обследуемых женщин оценивался при помощи рутинных методов – осмотра наружных половых органов, осмотра влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануального вагинально-абдоминального исследования.

Экстрагенитальные заболевания выявляли при помощи дополнительных клиничко-лабораторных исследований с привлечением смежных специалистов.

#### ***Ультразвуковой и доплерометрический метод***

Ультразвуковое исследование было проведено на базе отделения лучевой диагностики ГБУЗ НО НОКБ им. Семашко, Клиники современных технологий «Садко», МЦ «Интра».

Использовались аппараты экспертного класса «Voluson E-10 Oled», «Voluson E-8» с применением мультислотных трансабдоминальных 3,5 МГц, конвексного объемного RAB 6-D, трансвагинальных 5-9 D МГц RIC датчиков (в том числе внутривлагалищного датчика IC5-9 с режимом ЦДК HD-Flow) с помощью серий продольных и поперечных сечений. Исследование проводили дважды на 5–9-й и 19–23-й дни менструального цикла.

Описывались положение и размеры матки и яичников, наличие патологических образований и свободной жидкости в малом тазу. В ходе сканирования матки оценивалась эхо-структура миометрия (наличие диффузных и узловых изменений, размеры и локализация миоматозных узлов), толщина и особенности эндометрия (М-эхо, эхоморфология,

эхогенность), соответствие его структуры фазе цикла, однородность, деформация полости, наличие признаков гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса (наличие гипер- и гипоехогенных структур, расширение цервикального канала, кистозные изменения).

В процессе УЗИ исходно устанавливали наличие ультразвуковых критериев ХЭ: гиперэхогенных включений в базальном слое, неровности линии смыкания и ассиметрии эндометрия передней и задней стенок матки, газообразных пузырьков в полости матки, диффузно-очаговых и кистозных изменений в субэндометриальной зоне миометрия, расширения вен миометрия  $>3$  мм и параметрия  $>5$  мм. Во вторую фазу особое внимание обращалось на несоответствие толщины эндометрия дню менструального цикла, в частности, истончение  $\leq 7$  мм и нарушение его эхоструктуры (отсутствие трехслойности, гомогенная структура, «незрелость»). Толщина эндометрия измерялась в рамках трансвагинальной эхографии в сагиттальной плоскости в области дна согласно современным подходам [418].

Спектральный доплерометрический анализ кровотока в сосудах матки проводили по общепринятой методике в предполагаемое «окно имплантации» на 19–23 д.м.ц. При цветном доплеровском картировании визуализировали цветовые локусы, соответствующие поранговому расположению маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Оценивали степень и симметрию васкуляризации миометрия сосудами различного порядка из бассейна маточной артерии. Показатели кривой скоростей кровотока измеряли на протяжении двух последовательных сердечных циклов с усреднением полученных данных, анализировали индекс резистентности (ИР). За нормативные данные ЦДК и доплерометрии принимали показатели маточной гемодинамики у здоровых женщин, предложенные НИИ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова: ИР СА до 0,49, ИР БА до 0,52, ИР РА до 0,60.



### ***Микробиологический метод***

Микробиологическое исследование проведено на базе лаборатории микробиологии ГБУЗ НО НОКБ им. Семашко и ООО «Клиника современных технологий «Садко».

Клиническим материалом для микроскопического исследования служило вагинальное отделяемое, которое получали с использованием шпателей Эйра или дакроновых тампонов путем мазка-соскоба из заднего свода влагалища. Материал для микроскопического исследования наносили на предметные стекла, затем мазок окрашивали 1% раствором метиленового синего по Граму. Анализ проводили при увеличении светового микроскопа  $\times 1000$ . Оценивали количество лейкоцитов и эпителиальных клеток, лактобактерий, а также наличие других микроорганизмов и «ключевых клеток». Микроэкологические нарушения вагинального биотопа определяли на основании общепринятых критериев, предложенных R. Amsel et al. (1983).

Бактериологическое исследование проводили путем посева клинического материала на различные среды в зависимости от задач исследования (табл. 3). Выделенные чистые культуры микроорганизмов идентифицировали общепринятыми методами (изучали культурально-морфологические особенности микроорганизмов, проводили подсчет количества однотипных колоний, тестировали биохимическую активность), затем определяли чувствительность к антимикробным препаратам путем стандартной постановки антибиотикограммы или бактериофагограммы. При обнаружении условно-патогенных бактерий диагностически значимым титром считали показатели  $>10^4$  КОЕ/мл в тестируемом материале.

### ***Посев эндометрия на анаэробные и аэробные бактерии с определением чувствительности к антимикробным препаратам***

Для оценки микрофлоры эндометрия клинический материал забирали из полости матки трансцервикально при помощи атравматической аспирационной пайпель-кюретки с исключением контаминации вагинальной

микрофлорой. Полученный образец помещали в пробирку со средой ТГС (тиогликолевая среда) либо в транспортную среду Эймса и доставляли в микробиологическую лабораторию (таблица 1). При этом строго соблюдали правила взятия, хранения и транспортировки клинического материала.

**Таблица 1 – Схема микробиологического исследования эндометрия (первичный посев и термостатирование)**

Аэробные условия	Анаэробные условия
Кровяной агар $10^{-2}$ посев. доза 0,05 мл 24-48 часов $t=37^{\circ}\text{C}$ в термостате	Кровяной агар $10^{-2}$ посев. доза 0,05 мл 24-48 часов $t=37^{\circ}\text{C}$ в анаэроостате
Трипказосоевый бульон посев. доза 0,1 мл 24 часа $t=37^{\circ}\text{C}$ с последующим высевом петлей на кровяной агар	Трипказосоевый бульон посев. доза 0,1 мл 24 часа $t=37^{\circ}\text{C}$ с последующим высевом петлей на кровяной агар
Агар Мак Конки $10^{-2}$ посев. доза 0,05 мл 24-48 часов $t=37^{\circ}\text{C}$ в термостате	
Агар Сабуро $10^{-2}$ посев. доза 0,05 мл 24-48 часов $t=37^{\circ}\text{C}$ в термостате	

Анаэробные условия достигались при помощи анаэроостата и газ-пакетов для анаэробов.

Используемые средства: средоварочная машина Systec Mediaprep 10; пресс-деструктор №151135; электронные весы АСОМ JW-1; вортекс ЕІМІ Skyhine, Biosan; микро-ла-тесты Lachema; микроскоп бинокулярный MICROS, Австрия; анализатор IEMS Reader Multiskan Ascent; агар Мюллера-Хинтона; стандартный набор дисков, импрегнированных антимикробными препаратами.

В доклиническом эксперименте по оценке влияния медицинского озона на литическую активность фаговых частиц использован препарат «Пиобактериофаг комплексный раствор для приема внутрь, местного и

наружного применения» производства цеха бактериофагов Филиала АО НПО «Микроген» в г. Нижний Новгород Нижегородского предприятия по производству бактериальных препаратов «ИмБио» и штаммы производственной коллекции цеха бактериофагов *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, используемые в контроле серийных препаратов.

Озонатор «Medozons-ВМ» производства приборостроительного завода г. Арзамас Нижегородской области.

### ***Молекулярно-биологическое исследование***

Молекулярно-биологическое исследование микрофлоры влагалища, цервикального канала и эндометрия проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Метод Фемофлор-скрин предназначен для исследования качественного и количественного состава биоценоза урогенитального тракта, конкретно для выявления ДНК условно-патогенных и безусловно-патогенных микроорганизмов, ДНК лактобактерий и геномной ДНК человека.

### ***Тестирование эндометрия методом ПЦР в режиме реального времени***

Материал получали во время проведения пайпель-биопсии эндометрия. При заборе эндометрия влагалище и шейку матки дважды обрабатывали с помощью ватного тампона, смоченного в антисептическом растворе хлоргексидина или октенисепта. Полученный образец помещали в пробирку Эппендорфа с буферной средой и доставляли в ПЦР-лабораторию. Хранение и транспортировка образцов осуществлялась при 2–8°C. Время от взятия материала до начала исследования не превышало 24 часов.

В условиях лаборатории биоматериал замораживали при температуре 18–20°C, затем производилась гомогенизация образца. После смешивания 200 мкл гомогената с 200 мкл лизирующего раствора проводилось термостатирование при 65 °C в течение 60 мин. Затем для каждого исследуемого образца и отрицательного контрольного образца «К-»

маркировали по одной пробирке объёмом 1,5 мл, вносили по 100 мкл подготовленного биоматериала для исследуемых образцов, а в пробирку «К» — 100 мкл стерильного физиологического раствора. Добавляли в каждую пробирку 300 мкл лизирующего раствора, не касаясь её края, закрывали крышки и встряхивали на вортексе в течение 3–5 сек. Пробирки термостатировали 15 мин при 65 °С, осаживали конденсат центрифугированием при 13000 об/мин в течение 30 сек. Затем добавляли 400 мкл реагента для преципитации и встряхивали пробирки на вортексе в течение 3–5 сек. с последующим центрифугированием при 13000 об/мин в течение 15 мин. Не задевая осадок, полностью удаляли надосадочную жидкость (отдельным наконечником из каждой пробирки), добавляли к осадку 500 мкл промывочного раствора №1 и 3–5 раз аккуратно переворачивали пробирки. Открывали крышки пробирок и высушивали осадок при 65°С в течение 5 мин. К осадку добавляли 300 мкл буфера для растворения, осаждали капли центрифугированием пробирок в течение 3–5 сек. Пробирки прогревали при 65°С в течение 10 мин, встряхивали на вортексе в течение 3–5 сек., осаждали капли центрифугированием пробирок при 13000 об/мин в течение 30 сек., после чего препарат был готов для проведения ПЦР. Для этого промаркировывали по одному стрипу в фемофлоре скрин запечатанной парафином смесью для амплификации для каждого исследуемого образца, отрицательного контрольного образца («К–») и положительного контрольного образца. Встряхивали пробирку с раствором Таq-полимеразы в течение 3–5 сек на микроцентрифуге/вортексе и центрифугировали в течение 1–3 сек. В каждую пробирку, не повреждая слой парафина, добавляли по 10 мкл раствора Таq-полимеразы, затем по 1 капле минерального масла (примерно 20 мкл). Крышки стрипов закрывали. Вносили в каждую пробирку стрипов для исследуемых образцов, не повреждая слой парафина, по 5 мкл выделенного из образцов препарата ДНК. В каждую пробирку стрипа, маркированного «К–», не повреждая слой парафина, вносили по 5 мкл

отрицательного контрольного образца, прошедшего этап выделения ДНК. В каждую пробирку стрипа, маркированного «К+», не повреждая слой парафина, вносили по 5 мкл положительного контрольного образца. После этого проводилось центрифугирование стрипов на микроцентрифуге/вортексе в течение 1–3 сек. Затем стрипы устанавливали в детектирующий амплификатор и запускали программу RealTime\_PCR в режиме «Работа с прибором».

Учёт и интерпретация результатов реакции осуществлялись автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с детектирующим амплификатором. После прохождения амплификации программное обеспечение сравнивало заданное оператором расположение пробирок с реальным положением маркера. При наличии в исследуемом образце ДНК микроорганизмов, выявляемых набором Фемофлор-скрин, в строке с названием этого микроорганизма указывался качественный и количественный результат (десятичный логарифм концентрации) и гистограмма, в графическом виде отображающая количество данного микроорганизма.

Наряду с рутинными методами применялись и новые диагностические подходы:

#### ***Метод тестирования биомаркеров в менструальной крови***

Менструальную кровь для исследования забирали в самый обильный (как правило, второй) день менструации. После предварительного опорожнения мочевого пузыря пациентка размещалась на гинекологическом кресле. Вводили вагинальное зеркало (створчатое или ложкообразное) по общепринятой методике, исключая контакт внутренней его поверхности с вагинальным отделяемым. В случае обильных или умеренных выделений кровь изливалась из полости матки самопроизвольно в достаточном количестве и скапливалась в ложке зеркала. Менструальную кровь аккуратно

сливали из зеркала и помещали в пластиковую пробирку Эппендорфа. Для анализа необходимо 1 мл биоматериала.

Образец менструальной крови доставлялся в ИФА-лабораторию в течение рабочего дня. Затем центрифугировался 15 минут при 10000 об/мин в специальной центрифуге для микропробирок «MiniSpinPlus».

Количественное определение уровня *интерлейкина-6 (IL-6)* в менструальной крови проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Immulite 1000 производства Siemens Healthcare Diagnostics (США). Для анализа использовалась оригинальная тест-система для количественного определения интерлейкина-6 (IL-6) (Siemens, США) и набор двухуровневого контрольного материала для цитокинов. Определение IL-6 в менструальной крови проводилось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа. На первом этапе пробы менструальной крови, прошедшие предварительную подготовку, инкубировались с моноклональными ИЛ-6-специфичными антителами, меченными щелочной фосфотазой, конъюгированной с поликлональными овечьими антителами к ИЛ-6, в течение 60 минут при температуре 37°C. Иммунологическая реакция, процессы выдержки, промывки и выработки сигнала проходили в патентованной тест-единице. Аналит из пробы связывался с антителами на полистероловом шарике в тест-единице и с мечеными антителами из реактива, образуя комплекс по типу «сэндвич». Несвязанный конъюгат удалялся при центрифугированной промывке. На втором этапе добавлялся диокситановый субстрат и реакционная смесь инкубировалась ещё 10 минут. Световое излучение фиксировалось фотоумножителем. Оценивалось количество связанных комплексов, которое прямо пропорционально концентрации аналита (IL-6) в пробе. Концентрация интерлейкина-6 (IL-6) рассчитывалась по двухточечной калибровке.

Количественное определение уровня *sE-селектина (sE-selectin)* в менструальной крови осуществлялось на фотометре микропланшетного

формата Multiskan FC с программным обеспечением Skanit Software (версия Skanit RE 5.0) производства Thermofisher Scientific (США). Для анализа использовалась тест-система для количественного определения растворимого sE-селектина человека «sE-селектин человека Human sE-selectin ELISE» производства ЗАО «БиоХимМак». Определение маркера проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. На первом этапе пробы менструальной крови вносили в лунки микропланшета, на которых адсорбированы антитела, специфичные к sE-селектину и инкубировались в течение 120 минут в термостатируемом шейкере «ELMI ST-3» при 37°C на 400 об/мин. К реакционной смеси добавлялся конъюгат антител к sE-селектину, меченный пероксидазой хрена. В процессе инкубации sE-селектин, присутствующий в тестируемых образцах связывался со специфическими антителами, образуя иммунокомплексы, количество которых зависит от концентрации аналита. Не связавшиеся компоненты реакции удалялись в ходе промывки на автоматическом вошере «Anthos Fluido» (БиоХимМак). На втором этапе в лунки микропланшета вносился субстратный раствор и реакционная смесь инкубировалась ещё 10 минут в тёмном месте при 25°C. В ходе второй инкубации субстрат взаимодействовал с пероксидазой хрена, образуя окрашенный продукт. Интенсивность окраски была прямо пропорциональна концентрации sE-селектина в менструальной крови. Иммунологическая реакция останавливалась внесением стоп-реагента (1М раствор фосфорной кислоты). Абсорбция измерялась при длине волны 450 нм с референс-фильтром 620 нм на фотометре микропланшетного формата Multiskan FC (США). Концентрация sE-селектина рассчитывалась по шеститочечной калибровке.

Количественное определение уровня *глутатион пероксидазы-1 (Gpx1)* в менструальной крови осуществлялась на фотометре микропланшетного формата Multiskan FC с программным обеспечением Skanit Software (версия Skanit RE 5.0) производства Thermofisher Scientific (США). Для анализа

использовалась тест-система для количественного определения глутатион пероксидазы-1 человека «Глутатион пероксидаза 1 (Gpx1). Glutathione Peroxidase 1 ELISE» производства ЗАО «БиоХимМак». Определение глутатион пероксидазы-1 (Gpx1) в менструальной крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. На первом этапе пробы менструальной крови вносили в лунки микропланшета, которые покрыты специфическими моноклональными антителами к человеческой Gpx1 и инкубировались в течение 120 минут в термостатируемом шейкере «ELMI ST-3» при 25°C на 150 об/мин. В процессе инкубации Gpx1, присутствующая в тестируемых образцах, связывалась со специфическими антителами, образуя иммунокомплексы, количество которых зависит от концентрации аналита. Не связавшиеся компоненты реакции удалялись в ходе промывки на автоматическом вошере «Anthos Fluido» (БиоХимМак). На втором этапе в лунки микропланшета добавлялись моноклональные мышиные антитела к человеческой Gpx1, конъюгированные с биотином. Реакционная смесь инкубировалась на протяжении 60 минут в термостатируемом шейкере «ELMI ST-3» при 25°C на 150 об/мин. По окончании инкубации не связавшиеся компоненты иммунной реакции удалялись в ходе промывки на автоматическом вошере «Anthos Fluido» (БиоХимМак). На третьем этапе иммуноанализа для количественного определения Gpx1 в образце менструальной крови в лунки микропланшета вносили конъюгат авидина, меченный пероксидазой хрена и инкубировали в течение 30 минут в термостатируемом шейкере «ELMI ST-3» при 25°C на 150 об/мин. По окончании инкубации микропланшет промывался на автоматическом вошере «Anthos Fluido» (БиоХимМак). На четвертом этапе в лунки микропланшета вносили стабилизированный хромоген в виде раствора тетраметилбензидина (ТМБ) и реакционная смесь инкубировалась ещё 8 минут в тёмном месте при 25°C. В ходе четвертой инкубации ТМБ взаимодействовал с пероксидазой хрена, образуя окрашенный продукт. Интенсивность окраски прямо



пропорциональна концентрации Gpx1 в менструальной крови. Иммунологическая реакция останавливалась внесением стоп-реагента (1 N раствор серной кислоты). Абсорбция измерялась при длине волны 450 нм с референс-фильтром 620 нм на фотометре микропланшетного формата Multiskan FC (США). Концентрация Gpx1 рассчитывалась по восьмиточечной калибровке.

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. Помимо высокоспециализированного лабораторного оборудования, высокая точность результатов достигалась путем контроля качества лабораторных исследований, который включал ежедневный внутренний контроль и калибровку в лаборатории и внешнюю оценку качества – программа Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (№ 08952 в реестре ФСВОК) и Международная программа EQAS (BIO-RAD, США).

С целью анализа результатов нами была предложена математическая формула, позволяющая прогнозировать наличие патологии эндометрия на основе измерения уровней трех биомаркеров в менструальной крови:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\left(ax_3 + bx_2 + cx_1 + d\right)}} \quad (1), \text{ где}$$

$x_1$  -Gpx-1 (нг/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 подавались результаты анализов пациентки (параметры менструальной крови: IL-6, sELAM и Gpx-1), а на выходе была 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 относили к группе риска по развитию патологии эндометрия.

Диагностическая чувствительность данного теста составляет 93,3%, специфичность – 92,86%. (Патент на изобретение №2646373 от 05.03.2018 г. «Способ прогнозирования эндометриопатии у женщин с репродуктивными нарушениями»).

### *Эндоскопический и томографический методы*

Гистероскопия выполнялась на 5-9 день менструального цикла у пациенток с ХЭ и у части пациенток с тонким эндометрием на 18–23 день цикла с применением комплектов аппаратуры фирм «Olympus» (Япония) и «Акси» (Россия).

В процессе эндоскопического исследования оценивали состояние слизистой цервикального канала, цвет и толщину эндометрия, его соответствие дню менструального цикла, форму и величину полости матки, наличие патологических образований, состояние устьев маточных труб. Обращалось внимание на выявление признаков ХЭ и его последствий: неравномерность толщины и окраски эндометрия, гиперемия и точечные кровоизлияния, полиповидные разрастания, очаговая гипертрофия слизистой оболочки, фиброз, синехии полости матки. Для углубленного изучения патогенетических аспектов ХЭ проводилось выделение гистероскопических макротипов (гиперпластического, гипопластического и смешанного) на основании группирования признаков, характеризующих толщину, окраску и структуру слизистой, выраженность сосудистого рисунка [164]. Отличительной особенностью гипопластического макротипа ХЭ выступала значительная частота истончения бледной слизистой с наличием фиброза. Для гиперпластического макротипа типичным признаком был отек стромы в совокупности с гиперемией и полиповидными образованиями не более 1 мм.

Пестрая картина чередования участков тонкой бледной слизистой с зонами отечной стромы и микрополиповидными разрастаниями указывала на смешанный макротип ХЭ.

В рамках настоящего исследования в процессе гистероскопии в ряде случаев 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, Россия) со следующими 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. Это «скоростная» модификация прибора, позволяющая получать ОКТ-изображения в виде последовательности В-сканов, объединенных в видеофильм. Исследование проводилось согласно клиническому протоколу, одобренному и утвержденному Локальным Этическим Комитетом по проведению научных исследований с участием человека и/или животных в качестве объекта исследования ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (протокол № 9 от 22.06.2015 г.).

В соответствии с разработанным протоколом у пациенток с подозрением на наличие ХЭ диагностические процедуры с применением ОКТ осуществлялись на 5–6 день менструального цикла, когда функциональный слой эндометрия выражен слабо и является заведомо тонким. При тонком эндометрии ОКТ-исследование проводили также и во 2 фазе цикла.

Для получения ОКТ-изображения зонд, введенный через рабочий канал гистероскопа, подводился к эндометрию в области дна матки, что позволяло достаточно хорошо фиксировать его легким прижатием к слизистой оболочке полости, предварительно визуализируя зону интереса. Мы назвали данную процедуру ОКТ-гистероскопия (рисунок 1).



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

### *Гистологическое и иммуногистохимическое исследование*

Морфологические исследования проведены в отделениях патоморфологии ГБУЗ НО НОКБ им. Семашко и ГБУЗ НО ДОБ. Забор материала проводился при помощи пайпель-биопсии эндометрия в предполагаемое «окно имплантации» согласно рекомендациям д.м.н. Толибовой Г.Х. и совт. (ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»).

Биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2), осуществляли проводку согласно стандартному протоколу. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 3–5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии с использованием микроскопов Olympus (Япония) и Leica DM (Германия) при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$  оценивали соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия, наличие структурных признаков воспалительных и других патологических изменений. В частности, оценивались морфологические признаки ХЭ: наличие и характер клеточных инфильтратов, плазматических клеток, фиброзные и склеротические изменения стромы и стенок кровеносных сосудов.

Для объективизации определения степени выраженности ХЭ пользовались методом балльной оценки, предложенным Чикиным В.Г. и соавт. (2011) («Способ количественной морфологической оценки степени выраженности хронического эндометрита», Патент № 2475742 С1), который заключается в том, что на гистологическом препарате оценивают в баллах наличие морфологических признаков хронического воспаления на преобладающей площади и на отдельных участках, в зависимости от их наличия и однородности. Сумма баллов, которая находится в диапазоне от 1 до 10, представляет собой количественную оценку степени выраженности хронического эндометрита. Сумма от 1 до 4-х баллов позволяет установить легкую степень выраженности ХЭ, от 5 до 7 баллов — среднюю, от 8 до 10 — тяжелую.

#### ***Иммуногистохимический метод исследования***

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma, Япония). В качестве системы визуализации использовали наборы для иммуногистохимической реакции Dako (Дания) и Cell Marque (США). Для проведения исследования использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01М цитратном буфере с рН=7,6.

ИГХ-исследование включало в себя качественную и количественную оценку плазматических клеток (CD-138) и одного из фенотипов натуральных киллеров (CD-56) путем подсчета их в 10 полях зрения при увеличении микроскопа х400 с определением среднего значения, а также экспрессии стероидных рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) с использованием соответствующих антител в стандартном разведении 1:50. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по стандартной схеме (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

Степень выраженности ХЭ по маркерам иммунокомпетентных клеток CD-138+ и CD-56+ оценивали по количеству позитивных клеток в поле зрения: для CD-138: 0 клеток — норма, единичные клетки — слабо выраженный, 2–4 — умеренно выраженный, 5 и более клеток — выраженный ХЭ; для CD-56: до 10 клеток — норма, повышены в 2 раза — слабо выраженный, повышены в 3 раза — умеренно выраженный, повышены 4 раза и более — выраженный ХЭ.

При оценке экспрессии рецепторов к половым стероидам учитывали процент окрашенных антителами клеток и интенсивность окрашивания. Выраженность экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии оценивали, используя методику подсчета H-score по формуле:  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где  $a$  — доля слабо окрашенных ядер клеток, %;  $b$  — доля умеренно окрашенных ядер клеток, %;  $c$  — доля сильно окрашенных ядер клеток, %. Степень выраженности 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.

### ***Статистический метод***

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. При этом очень высокой корреляционной связью считали  $r=0,8-1,0$ ; высокой —  $r=0,6-0,8$ ; а при  $r=0,4-0,6$  — значимой.

С целью определения диагностической эффективности и прогностической ценности исследуемых параметров был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), который позволил выявить специфичность и чувствительность тестов, а также их пороговые значения. Качество модели логистической регрессии и ее предсказательная способность оценивались при помощи вычисления площади под ROC-кривой AUC (Area Under Curve). При интервале  $AUC \geq 0,8$  качество модели расценивалось как очень хорошее, при  $AUC \geq 0,9$  — как отличное. На основании полученных данных рассчитаны положительная и отрицательная прогностическая значимость и диагностическая эффективность тестов.

Для анализа и предсказания результатов исследования биомаркеров менструальной крови использовался метод логистической регрессии с коэффициентами корреляции. Коэффициент корреляции  $[-1;1]$ . Чем ближе абсолютное значение приближалось к 1, тем более сильную зависимость имели полученные результаты. Была разработана программа, которая обучалась на основе данных (параметров менструальной крови) и выдавала коэффициенты формулы логистической регрессии (математической модели). Рассчитывали показатели чувствительности (процентное выражение частоты истинно положительных (ИП) результатов у больных) и специфичности (процентное выражение частоты истинно отрицательных (ИО) результатов у здоровых) разработанных способов диагностики:

$$\text{чувствительность} = (\text{ИП} / \text{больные}) * 100\%;$$

$$\text{специфичность} = (\text{ИО} / \text{здоровые}) * 100\%.$$

Эффективность способов прогнозирования выражали отношением истинных (соответствующих состоянию обследуемых пациенток) результатов тестов к общему числу полученных результатов:

$$\text{эффективность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО}) * 100\%,$$

где ЛП — ложноположительные (количество здоровых, имеющих положительный результат), а ЛО — ложноотрицательные результаты (количество больных, имеющих отрицательный результат).

Моделирование вероятности формирования ТЭ как возможного исхода ХЭ осуществлялось методом логистической регрессии с пошаговым включением и исключением потенциальных предикторов.

Искомая функция логистической регрессии имела следующий вид:

$$P(Y=1; X_1; X_2; \dots; X_N) = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_N \cdot X_N)}} = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

где P – вероятность;  $X_i$  – факторы, оказывающими влияние на формирование ТЭ, представляющие собой числовые значения величин факторов из анамнеза пациенток;  $b_i$  – коэффициенты относительного вклада  $i$ -го фактора в исход ХЭ по типу ТЭ;  $N$  – количество влияющих на формирование ТЭ факторов.

Для бинарных признаков и оценки связи между определенным исходом и факторами риска определяли отношение шансов (ОШ, OR, Odds Ratio) по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C},$$

где A, D, B, C – количество исходов в группе (частота встречаемости признака). ОШ численно характеризовало то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе. Для ОШ рассчитывался 95%-ный доверительный интервал (ДИ): для нахождения



значения верхней границы 95% ДИ:  $e^{\ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$ , для нахождения значения нижней границы 95% ДИ:  $e^{\ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$ .

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, что включало в себя вычисление средней величины и стандартного отклонения разности значений, полученных различными методами. Средняя величина разности характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение – степень разброса результатов. Требуемые значения величин вычислялись по стандартным формулам математической статистики.

Для адекватного и объективного сопоставления эффективности проведенных лечебных мероприятий использовали метод линейной регрессии и уравнения, отражающие скорость снижения уровня ИЛ-6 после лечения с применением различных методик:  $f(x) = \text{численный коэффициент} \cdot x + \text{значение}$ , 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 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 зависимости от величины сравниваемых групп). Данные были представлены в формате  $p \pm \sigma p\%$ , где  $p$  — процентная доля,  $\sigma p$  — стандартное отклонение.

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

### ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

В данном фрагменте работы представлены результаты обследования и лечения 570 пациенток с патологией эндометрия (хронический эндометрит, «тонкий эндометрий») в возрасте от 19 до 45 лет и репродуктивными нарушениями в анамнезе.

Были сформированы 2 когорты пациенток, в каждой из которых представлены основная и контрольная группы.

**I основная группа:** пациентки с репродуктивными нарушениями на фоне ХЭ — 317 чел., получавшие различные персонализированные сочетанные методы лечения в зависимости от характера микробного поражения эндометрия.

**I контрольная группа:** 86 чел. с репродуктивными нарушениями в анамнезе, прошедшие стандартное традиционное противовоспалительное лечение ХЭ.

**II основная группа:** пациентки с репродуктивными нарушениями на фоне «тонкого эндометрия», получавшие сочетанную плацентарную и лазерную терапию — 111 чел.

**II контрольная группа:** пациентки с нарушениями фертильности и «тонким эндометрием», прошедшие традиционную циклическую гормональную и физиотерапию (магнитотерапию) — 56 чел.

Клиническая характеристика больных включала в себя анализ жалоб, возраста, социальных, антропометрических и анамнестических данных.

Так, всех обследованных женщин беспокоили репродуктивные неудачи в прошлом, причем 390 (68,4%) больных не реализовали свою детородную функцию. Боли внизу живота различного характера отмечали 101 (32%) больных основной и 30 (35%) контрольной группы с ХЭ, патологические

выделения из половых путей регистрировались в 216 (68,1%) и 56 (65,1%) случаев соответственно, болезненные менструации наблюдались у 82 (26%) больных основной и у 22 (25,6%) женщин контрольной группы. Как правило, боли были характерны для 2-3 дня от начала менструации.

Напротив, что касается пациенток с «тонким эндометрием», то дисменорея не была типичным симптомом при данной патологии: ее отмечали только 2 (1,2%) женщин.

В ходе анализа возрастной принадлежности больных было выяснено, что среди пациенток с ХЭ (1 когорты) женщины в возрасте моложе 25 лет встречались в 13,4% случаев, наибольшее количество больных приходилось на период 26–35 лет (71,7%), реже встречались больные старше 36 лет. Средний возраст в основной группе больных с ХЭ составил  $31,02 \pm 0,3$  года, в группе контроля  $31,02 \pm 0,52$  года ( $p > 0,05$ ).

Что касается больных с «тонким эндометрием» (2 когорты), то женщины до 25 лет встречались очень редко (2,39%), на возраст 26–35 лет приходилось наибольшее количество больных (76,65%), 16,77% пациенток были в возрасте 36-40 лет и 4,19% — старше 40 лет. Средний возраст во 2 основной группе женщин с «тонким эндометрием» составил  $33,07 \pm 0,4$  года, в группе контроля —  $33,02 \pm 0,49$  лет ( $p > 0,05$ ) (таблица 2).

Как следует из табличных данных, статистический анализ не выявил значимых возрастных различий в группах сравнения внутри каждой когорты ( $p > 0,05$ ), однако статистически отличался между самими когортами ( $p < 0,05$ ) в сторону увеличения возраста у больных с «тонким эндометрием».

**Таблица 2 – Распределение обследованных больных по возрасту, абс%**

Пациентки		до 25 лет	26-35 лет	36-40 лет	старше 40 лет	Средний возраст М(SD)
1 когорта (ХЭ) n=343	I основная группа n=317	39 15,18%	180 70%	33 12,84%	5 1,95%	31,02 (0,3)
	I контрольная группа n=86	7 8,14%	66 76,7%	7 8,14%	6 6,98%	31,0 (0,52)
2 когорта (ТЭ) n=167	II основная группа n=111	4 3,6%***	81 72,97%*	22 19,82%*	4 3,6%*	33,0 (0,4)
	II контрольная группа n=56	0 **	47 83,9 %*	6 10,7 %*	3 5,35 %*	33,0 (0,49)

Примечание: статистически значимые различия в группах наблюдения внутри когорт не выявлены ( $p > 0,05$ );  $p^x$  — критерий статистической значимости различий между основными и контрольными группами когорт; \*:  $p^x > 0,05$ ; \*\*:  $p^x < 0,05$ ; \*\*\*:  $p^x < 0,01$

Давность установления диагноза хронического эндометрита в среднем составляла  $2,84 \pm 0,07$  лет, а «тонкого эндометрия» — в среднем  $5,83 \pm 0,22$  года.

Поскольку семейное положение расценивается в качестве одного из важных факторов оптимального планирования беременности и деторождения, мы анализировали также семейный статус больных. Большинство обследованных пациенток на момент вступления в исследование 412 (72,3%) состояли в зарегистрированном браке, при этом у 16,5% из них был повторный брак, 80 (14%) женщин имели постоянного партнера без официального оформления отношений, а 78 (13,7%) были одинокими или разведены.

Изучался социальный статус, уровень образования женщин и их профессиональная принадлежность. Было выяснено, что среди 570 обследованных больных 323 (56,7%) имели высшее образование, 239 (41,9%) среднее или среднее специальное, 8 (1,4%) – незаконченное. Большинство пациенток относились к рабочим и служащим – 450 (78,9%), временно не

работали 63 (11,05%), учились 29 (5,08%), а 28 (4,9%) позиционировали себя в качестве домохозяек.

Анализ антропометрических данных у пациенток внутри когорт между группами сравнения не выявил статистических отличий.

Индекс массы тела у больных с ХЭ и ТЭ в 530 (93%) случаев соответствовал норме и в среднем составил  $23 \pm 0,32$  кг/м<sup>2</sup>.

Менструальная функция у больных оценивалась по времени менархе, регулярности и продолжительности менструального цикла, объему менструальной кровопотери, наличию болезненности и межменструальных выделений.

Возраст начала менструаций и продолжительность менструального цикла в 555 (97,4%) случаев соответствовали нормальным показателям и в целом были сопоставимы. Так, возраст менархе составил для пациенток основной группы с ХЭ  $13,7 \pm 0,11$  года, для контрольной –  $12,8 \pm 0,17$  лет, среди больных с «тонким эндометрием» во 2 основной группе менструации начались в среднем в возрасте  $13,2 \pm 0,17$  лет, во 2 контрольной группе — в  $13,1 \pm 0,2$  лет.

Общая клиническая характеристика менструального цикла у больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием» отражена в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, среди больных с ХЭ 34,9–37,2% страдали нарушениями менструального цикла, тогда как в случае с ТЭ – 51,4–51,8%.

Обращает на себя внимание, что при хроническом воспалении в полости матки в большинстве ситуаций наблюдались скудные менструальные выделения (25,6–28,7%), а в ряде случаев наблюдалась избыточная кровопотеря (9,1–9,3%). При «тонком эндометрии» доминирующим проявлением был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций.

**Таблица 3 – Характеристика особенностей менструальной функции обследованных больных, абс%**

Пациентки		Нормальная менструальная кровопотеря	Скудные менструации	Обильные менструации
1 когорта (ХЭ)	I основная группа n=317	199 62,8%	89 28,07%	29 9,1%
	I контрольная группа n=86	56 65,1%	22 25,6%	8 9,3%
2 когорта (ТЭ)	II основная группа n=111	54 48,6%**	57 51,4%**	0%***
	II контрольная группа n=56	27 48,2%**	29 51,8%**	0%***

Примечание — статистически значимые различия в группах наблюдения внутри когорт не выявлены ( $p > 0,05$ );  $p^{\chi}$  — критерий статистической значимости различий между основными и контрольными группами когорт; \*:  $p^{\chi} > 0,05$ ; \*\*:  $p^{\chi} < 0,05$ ; \*\*\*:  $p^{\chi} < 0,01$ .

Нередко расстройства менструального цикла были связаны с предшествующими внутриматочными вмешательствами, проведенными с диагностической или с лечебной целью.

При сборе фертильного анамнеза у пациенток с патологией эндометрия установлено, что к моменту вступления в настоящее исследование большинство (68,4%) обследованных больных не имели детей.

Подробная характеристика репродуктивного анамнеза больных представлена в таблице 4.

При анализе данных таблицы обращают на себя внимание статистически значимые различия в частоте развития вторичного бесплодия в анамнезе у женщин с «тонким эндометрием» в сравнении с пациентками с диагнозом хронический эндометрит.

**Таблица 4 – Характеристика репродуктивного анамнеза обследованных больных, абс%**

Пациентки		Бесплодие 1	Бесплодие 2	Искусственный аборт	Роды	Внематочная беременность	Самопроизвольный аборт и НБ	Неудачные попытки и ЭКО и ПЭ
1 когорта (ХЭ)	I основная группа n=317	45 14,2%	91 28,7%	89 28,07%	40 12,6%	11 3,47%	46 14,5%	41 12,9%
	I контрольная группа n=86	13 15,1%	23 26,7%	22 25,6%	12 13,9%	4 4,6%	14 16,3%	10 11,6%
2 когорта (ТЭ)	II основная группа n=111	28 25,2%**	69 62,1%***	31 27,9%*	30 27%**	3 2,7%*	14 12,6%*	19 17,1%*
	II контрольная группа n=56	14 25%**	38 67,8%***	16 28,5%*	14 25%**	2 3,6%*	7 12,5%*	10 17,8%*

Примечание: статистически значимые различия в группах наблюдения внутри когорт не выявлены ( $p > 0,05$ );  $p^x$  — критерий статистической значимости различий между основными и контрольными группами когорт; \*:  $p^x > 0,05$ ; \*\*:  $p^x < 0,05$ ; \*\*\*:  $p^x < 0,01$

В собственном исследовании мы проанализировали представленность морфотипов ХЭ среди обследованного контингента больных с учетом результатов морфологического исследования биоптатов эндометрия (гипо-, нормо- или гиперпластический вариант воспаления), данных УЗИ (размер М-эхо в различные фазы цикла), характера менструаций (объем кровопотери). Так, у пациенток с ХЭ в 53% случаев имел место гипопластический морфотип, в 30% – нормопластический, а в 17% гиперпластический вариант воспаления.

Развитию репродуктивно значимой патологии эндометрия у обследованных пациенток способствовали самые разнообразные факторы, представляющие собой преморбидный фон (таблица 5).

**Таблица 5 – Характеристика преморбидного фона у пациенток с ХЭ, абс%**

Пациентки		Предшествующие инвазивные вмешательства на половых органах	ИППП в анамнезе	Ранее перенесенные ВЗОМТ	Послеродовые или послеабортные осложнения	Особенности сексуального и контрацептивного поведения
1 когорта (ХЭ)	I основная группа n=317	165 52,05%	133 41,9%	120 37,8%	44 13,9%	51 16,1%
	I контрольная группа n=86	46 53,5%	34 39,5%	28 32,5%	10 11,6%	14 16,2%
2 когорта (ТЭ)	II основная группа n=111	67 60,4%**	46 41,4%*	41 36,9%*	12 10,8%*	17 15,3%*
	II контрольная группа n=56	34 60,7%**	23 41,07%*	19 33,9%*	7 12,5%*	9 16,07%*

Примечание: статистически значимые различия в группах наблюдения внутри когорт не выявлены ( $p > 0,05$ );  $p^x$  — критерий статистической значимости различий между основными и контрольными группами когорт; \*:  $p^x > 0,05$ ; \*\*:  $p^x < 0,05$ ; \*\*\*:  $p^x < 0,01$ .

Как представлено в таблице 5, подавляющее большинство больных с хроническим эндометритом и «тонким эндометрием» ( $n=570$ ) перенесли ранее различные внутриматочные вмешательства, такие как гистероскопии 525 (92,1%), лечебно-диагностические выскабливания матки 185 (32,5%), гистерорезектоскопии 74 (12,9%).

Из сопутствующих заболеваний и состояний полового тракта среди обследованных женщин отмечались: хронический сальпингоофорит у 257 (45,1%), цервицит у 296 (51,9%), цервикальная эктопия у 387 (67,9%), рецидивирующий бактериальный вагиноз у 160 (28,07%), миома матки небольших размеров у 31 (5,4%) пациенток.

К особенностям сексуального и контрацептивного поведения мы отнесли полигамность, пренебрежение барьерными методами контрацепции, а также



практику нетрадиционных форм половых отношений. У ряда пациенток имело место сочетание нескольких из этих факторов.

Учитывая тот факт, что в возникновении и развитии воспалительных процессов репродуктивной сферы большую роль играет экстрагенитальная патология, в ходе общеклинического обследования выяснялось наличие у женщин перенесенных и сопутствующих заболеваний. Частота наиболее распространенных из них представлена в таблице 6.

**Таблица 6 – Структура экстрагенитальной патологии у пациенток с репродуктивно значимой патологией эндометрия, абс%**

Характер патологического экстрагенитального процесса	Хронический эндометрит		«Тонкий эндометрий»	
	I основная группа n=317	I контрольная группа n=86	II основная группа n=111	II контрольная группа n=56
Очаги хронической инфекции	91 (28,7%)	19 (22,09%)	29 (26,1%)*	14 (25%)*
Патология щитовидной железы	13 (4,1%)	4 (4,7%)	8 (7,2%)**	4 (7,1%)**
Сердечно-сосудистые заболевания	21 (6,6%)	7 (8,1%)	8 (7,2%)*	4 (7,1%)*
Аллергия	41 (12,9%)	8 (9,3%)	14 (12,6%)*	7 (12,5%)*
Избыточная масса тела	22 (6,9%)	6 (6,9%)	7 (6,3%)*	3 (5,4%)*
Анемия	4 (1,3%)	1 (1,6%)	3 (2,7%)*	1 (1,8%)*

Примечание: статистически значимые различия в группах наблюдения внутри когорт не выявлены ( $p > 0,05$ );  $p^x$  — критерий статистической значимости различий между основными и контрольными группами когорт; \*:  $p^x > 0,05$ ; \*\*:  $p^x < 0,05$

Как следует из данной таблицы, 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. Обращает на себя внимание, что патология щитовидной железы достоверно чаще преобладает во 2-й когорте больных с ТЭ.

Таким образом, основные и контрольные группы внутри каждой когорты больных были сравнимы по возрасту, социальной принадлежности, семейному статусу и клинико-anamнестическим данным. При этом имелись некоторые различия между пациентками двух когорт. Так, возраст больных с «тонким эндометрием» в среднем был на 2 года больше, чем у женщин с ХЭ; давность заболевания у пациенток второй когорты в среднем на 3 года превышала таковую при ХЭ; симптом дисменореи достоверно чаще (в 21,6 раз) встречался у больных с ХЭ по сравнению с ТЭ; гипоменструальный синдром превалировал в случае «тонкого эндометрия» в 2 раза чаще относительно больных с ХЭ; в репродуктивном анамнезе чаще отмечалось бесплодие, особенно, вторичное — в 2,2 раза чаще при ТЭ, чем при ХЭ; инвазивные хирургические вмешательства на половых органах отмечены у 52% больных с ХЭ и у 60% пациенток с ТЭ; патология щитовидной железы чаще отмечалась у женщин с «тонким эндометрием» — 4,1% против 7,2% при ХЭ ( $p>0,05$ ).

## ГЛАВА IV. ВОЗМОЖНОСТИ ОКТ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ. ОКТ-ГИСТЕРОСКОПИЯ

Необходимость поиска и разработки малоинвазивных подходов в диагностическом алгоритме эндометриальной патологии не вызывает сомнений и является актуальной задачей ввиду ятрогенного риска хирургических вмешательств в полости матки, неоднозначности гистероскопических и морфологических картин в процессе рутинного обследования, а также отсутствия общепринятых диагностических критериев ХЭ и ТЭ.

В качестве одного из перспективных направлений в этом отношении можно рассматривать использование метода оптической когерентной томографии (ОКТ). ОКТ применяется для обнаружения изменений на тканевом уровне, давая представление о тонкой структуре ткани наподобие прижизненной гистологии [437, 407, 158, 350].

**Целью настоящего фрагмента исследования** стало повышение диагностической эффективности и безопасности при проведении гистероскопии у женщин с репродуктивно значимой патологией эндометрия путем включения в комплекс обследования метода оптической когерентной томографии.

### **Задачи данного фрагмента исследования:**

1. Выявить взаимосвязь между структурными изменениями эндометрия и рядом параметров, определяемых в процессе ОКТ-сканирования;
2. Предложить оптические критерии патологических состояний эндометрия;
3. Определить диагностическую эффективность метода ОКТ в алгоритме обследования пациенток с ХЭ;
4. Разработать методику объективизации результатов ОКТ-сканирования при помощи компьютерного анализа полученных ОКТ-изображений.

В ходе данного фрагмента исследования был получен массив из 116 диагностических ОКТ-данных от 52 пациенток, включающий в себя различные ОКТ-картины, которые в процессе научного поиска были условно разделены на три типа:

I. Равномерные однородные изображения ткани с умеренным уровнем рассеяния;

II. Изображения, содержащие ограниченные или распространенные зоны повышенного рассеяния на фоне умеренного сигнала;

III. Изображения с наличием участков пониженного уровня рассеяния на фоне умеренного сигнала;

IV. Смешанный тип изображений.

Для выяснения природы полученных изображений ткани эндометрия необходимо было сравнить ОКТ данные с результатами морфологического исследования (в качестве арбитражного метода), в связи с этим после ОКТ-гистероскопии проводилась биопсия эндометрия с последующими эндоскопическими и гисто-томографическими сопоставлениями.

Нами было показано, что первому типу ОКТ-изображений соответствовала картина неизмененного эндометрия при гистероскопии и гистологически морфологические маркеры ХЭ не были обнаружены. При втором типе ОКТ-изображений гистологическая картина эндометрия соответствовала очаговому или диффузному фиброзу в строме и/или вокруг сосудов. При третьем типе морфологические данные эндометрия свидетельствовали о тканевом отеке и полнокровии сосудов.

Таким образом, мы предположили, что ОКТ-картины могут отражать разные состояния эндометрия и даже фазы патологического (воспалительного) процесса.

Основываясь на закономерностях развития хронического воспаления, в качестве наиболее постоянного и достоверного с точки зрения патоморфологической характеристики исхода хронического воспаления в

полости матки нами был избран фиброз (склероз) эндометрия, неинвазивная диагностика которого возможна при использовании ОКТ. Сопоставление гистологических и ОКТ-данных позволило установить, что ОКТ критерием фиброза (склероза) является появление очаговых зон повышения интенсивности сигнала либо диффузное усиление интенсивности сигнала за счет повышения обратного рассеяния света.

Для определения диагностической ценности метода ОКТ относительно детекции эндометриального фиброза были вычислены параметры, характеризующие его чувствительность, специфичность и точность. С этой целью проведен тест с включением 54 гистероскопических картин, ОКТ-изображений эндометрия и соответствующих им результатов гистологии биоптата ткани. Оказалось, что чувствительность метода ОКТ для определения фиброза как постоянного маркера ХЭ составила 85%, специфичность — 50%, диагностическая точность — 79%. Что касается метода гистероскопии, то изолированная визуальная оценка наличия фиброза эндометрия в процессе эндоскопического исследования полости матки у тех же пациенток существенно уступает методу ОКТ, а именно: чувствительность ГС составила 18%, специфичность — 83%, а диагностическая точность — 29%.

Далее интерпретация полученных ОКТ-изображений была направлена на выявление степени выраженности фиброза ткани. С целью объективизации полученных результатов нами была разработана методика численной оценки полученных ОКТ-изображений, основанная на компьютерном анализе гистограмм, позволяющая характеризовать степень выраженности фиброза (склероза) по пятибалльной шкале.

Для этого были проанализированы 75 ОКТ-изображений эндометрия с разными степенями фиброзирования (3–5–7 изображений для каждой пациентки).

Формула для оценки степени выраженности фиброза на основании 8-

битного диагностического ОКТ-изображения (градации интенсивности ОКТ сигнала в логарифмической шкале 0..255) имеет следующий вид:

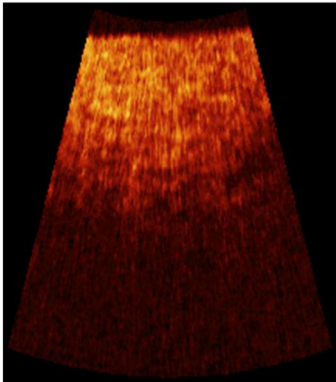
$$s = \sum_{I > I^i} a_i * \varphi_i(I_i),$$

где  $s$  – искомый числовой показатель степени фиброза,  $I^i$  – левая граница области интегрирования по интенсивности,  $a_i$  – весовые коэффициенты,  $\varphi_i(I_i)$  – значение функции гистограммы для интенсивности  $I_i$ . Эмпирическим путем были подобраны следующие выражения для весовых коэффициентов и границы области интегрирования:

$$I^i = 150, a_i = \frac{i}{1000 * I^i}$$

Такой выбор позволяет избежать влияния фонового ОКТ-сигнала, а также сигналов низкой интенсивности на получаемую оценку.

На рисунках 2–6 представлены гисто-томографические сопоставления с численными оценками степени выраженности фиброза в ткани эндометрия.

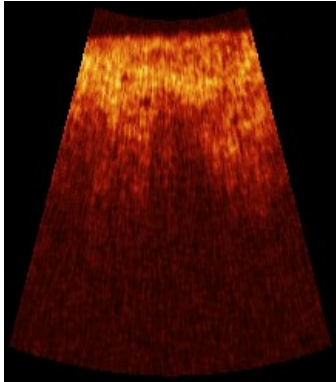
Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Числен ная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 30-ти лет, вторичное бесплодие в течение 3-х лет, мужской фактор. Подготовка к ВРТ		0	Патологии не выявлено	Эндометрий в поздней фазе пролиферации

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

На рисунке 2 представлена ОКТ-картина условно нормального эндометрия без эндоскопических и структурных признаков патологии, где имеется однородное томографическое изображение с умеренным равномерным спаданием оптического сигнала по глубине и численная оценка

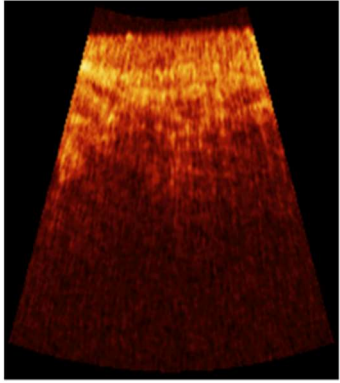
соответствует 0 баллов. Все последующие полученные ОКТ-изображения эндометрия сравнивались нами с данной условной нормой.

В других случаях мы наблюдали более отчетливые признаки повышения ОКТ-сигнала разной степени выраженности, что наглядно демонстрируют рисунки 3–6.

Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 38 лет, вторичное бесплодие в течение 6 лет. В анамнезе 2 медицинских аборта, аднексит		1,3	Патологии не выявлено	В строме есть диффузный склероз и едва заметная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Встречаются клубки спиральных артерий. В целом картина соответствует обратному развитию после фазы секреции. Незначительные признаки воспалительного процесса

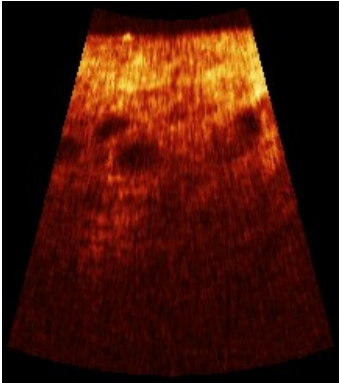
**Рисунок 3. Гисто-томографическое сопоставление при вялотекущем ХЭ с минимальными фиброзными проявлениями**

Для ОКТ-изображений эндометрия с участками небольшого повышения интенсивности оптического сигнала результаты гистологического исследования показали наличие слабо выраженного диффузного фиброза на фоне незначительной воспалительной реакции. При этом численная оценка степени фиброза составила до 1,5 баллов (рисунок 3).

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		1,5	Слизистая полости матки неравномерно окрашенная, рыхлая	В строме выраженная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация на фоне слабого диффузного склероза и множественных мелких геморрагий. Гистологическая картина хронического эндометрита

**Рисунок 4. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с признаками диффузного фиброза**

При наличии умеренного повышения интенсивности сигнала имеются морфологические признаки умеренно выраженного фиброза, а численная оценка степени фиброза находится в интервале от 1,5 до 3,0 (рисунок 4).

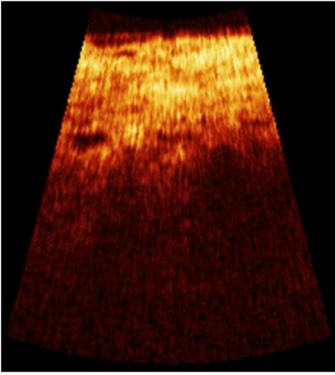
Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 41 года, привычное невынашивание беременности в течение 5 лет. Хронический эндометрит		2,3	Эндометрий рыхлый, несколько отечный, неравномерной толщины и окраски, сосудистая сеть расширена	Смешанный гипопластический эндометрий. В строме выраженная диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация на фоне диффузного склероза, отёк и множественные мелкие геморрагии. Кровеносные сосуды полнокровны. Гистологическая картина хронического неспецифического эндометрита, с умеренным обострением

**Рисунок 5. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с диффузным фиброзом стромы в стадии умеренного обострения**



Как видно из рисунка 5, на фоне умеренно повышенного оптического сигнала, свидетельствующего о наличии склеротических изменений, имеются участки снижения сигнала (темные зоны), демонстрирующие отек и полнокровие сосудов на фоне обострения воспаления.

Случаи наличия на ОКТ-изображении участков со значительным повышением интенсивности оптического сигнала по результатам гистологического исследования соответствуют резко выраженному стромальному фиброзу (рисунок 6).

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		4,5	Слизистая полости матки неравномерно й толщины и окраски, при контакте умеренно кровоточит, в области передней стенки и дна имеются белесоватые участки, фиброз?	В строме имеется выраженный склероз, незначительный отек, геморрагии и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Полнокровие сосудов. Картина хронического эндометрита с обострением

**Рисунок 6. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с выраженным фиброзом в стадии обострения**

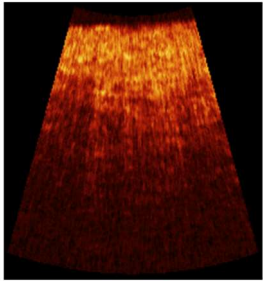
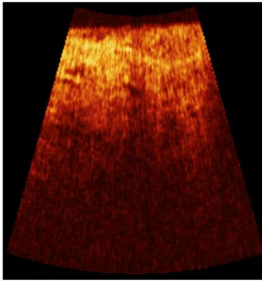
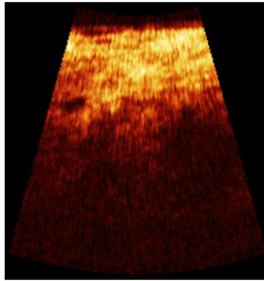
В соответствии с данными, приведенными на рисунке 6, на ОКТ-изображении визуализируются участки различной формы и размеров с чередованием снижения интенсивности сигнала (темные зоны) со значительным его повышением (яркие зоны), на гистероскопии регистрируются признаки обострения хронического эндометрита, а морфологически подтверждаются выраженные признаки ХЭ с обострением, при этом численная оценка степени фиброза лежит в интервале от 3,0 до 5,0.

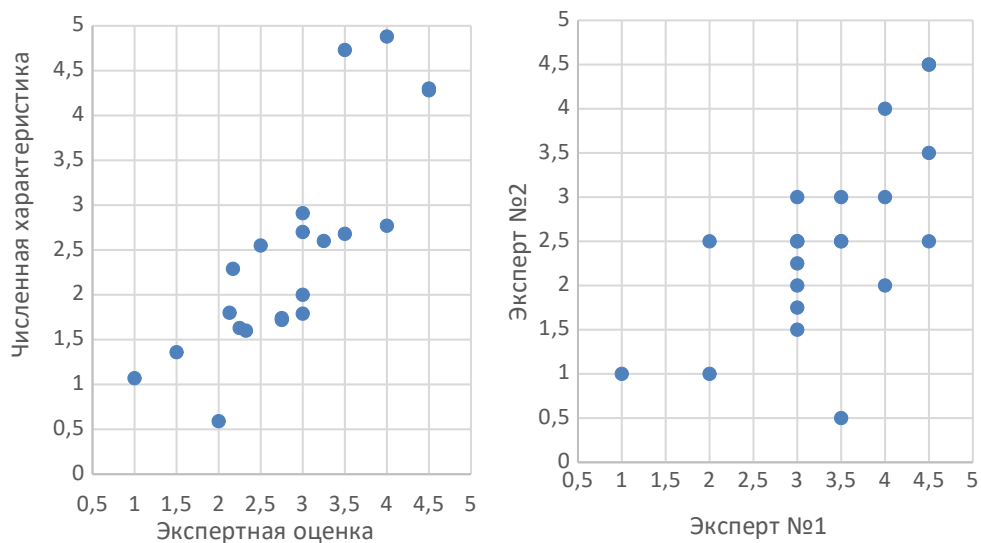
Как следует из представленных ОКТ-изображений, характерной чертой участков фиброза на оптических картинах является повышение коэффициента рассеяния и, следовательно, рост уровня ОКТ-сигнала. Исходя из полученных данных очевидно, что результаты гистологии подтвердили сведения, полученные в ходе ОКТ-исследования эндометрия. При сравнении гистологических данных и изображений ОКТ подготовленными специалистами, было выявлено, что ОКТ позволяет проводить визуальную оценку степени фиброза, как одного из морфологических составляющих исхода хронического эндометрита. Кроме того, известно, что признаком острого или обострения хронического воспалительного процесса в любой живой ткани является экссудация и отек. На ОКТ-изображениях это выглядит как снижение уровня оптического сигнала (темные зоны), что помогает дифференцировать различные фазы воспалительной реакции.

Далее нами было проведено слепое тестирование для оценки диагностической эффективности ОКТ-гистероскопии в распознавании изучаемой патологии эндометрия при качественном описании критериев с использованием численной обработки ОКТ-изображений.

Из общего количества полученных ОКТ-изображений были выбраны те, которые имели наиболее существенные визуальные отличия (21 изображение). Выборка была предложена независимым экспертам, имеющим опыт работы с ОКТ и интерпретации ОКТ-изображений, для оценки по пятибалльной шкале, где 0 соответствует отсутствию фиброза, а 5 — сильно выраженному фиброзу (склерозу). Для каждого изображения из выборки была получена численная характеристика степени фиброзирования с помощью разработанного алгоритма в том же интервале [0, 5]. Результаты сопоставления экспертной и алгоритмической оценок типичных ОКТ-изображений разных степеней фиброза представлены в таблице 7 и на рисунке 7.

**Таблица 7 – Сравнение экспертной оценки и численной характеристики типичных диагностических ОКТ-изображений эндометрия**

Показатель	Норма	Умеренный фиброз	Выраженный фиброз
Типичные диагностические ОКТ-изображения			
Оценка экспертов (усредненная)	1	2,17	4,5
Численная характеристика	1,07	2,29	4,3



**Рисунок 7. Диаграммы соответствия (а) усредненной экспертной оценки и численной оценки степени фиброзирования, (б) экспертных оценок при слепом распознавании между собой**

Для более объективного сравнения результатов слепого тестирования и численной оценки степени фиброзирования были построены диаграммы соответствия усредненной экспертной оценки и результатов численной обработки, а также соответствия оценок экспертов между собой (рисунок 7). Анализ полученных данных позволил заключить, что усредненная экспертная

оценка лучше согласуется с результатами численной обработки, чем экспертные оценки между собой. Для численной характеристики соответствия была вычислена норма разности оценок для двух рассмотренных случаев по формуле:

$$n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sqrt{\frac{(s_1 - s_2)^2}{(s_1 + s_2)^2}},$$

где  $s_1$  – значение первой оценки и  $s_2$  – значение второй оценки.

Суммирование велось по всем рассмотренным  $N$  изображениям.

Принятые значения нормы разности равны  $n_1=0,133$  для усредненной экспертной оценки и численной характеристики и  $n_2=0,172$  для сравнения оценок двух экспертов (рисунок 7).

Меньшее значение нормы при сравнении усреднённой численной оценки с численной характеристики позволило сделать вывод об объективности разработанного алгоритма.

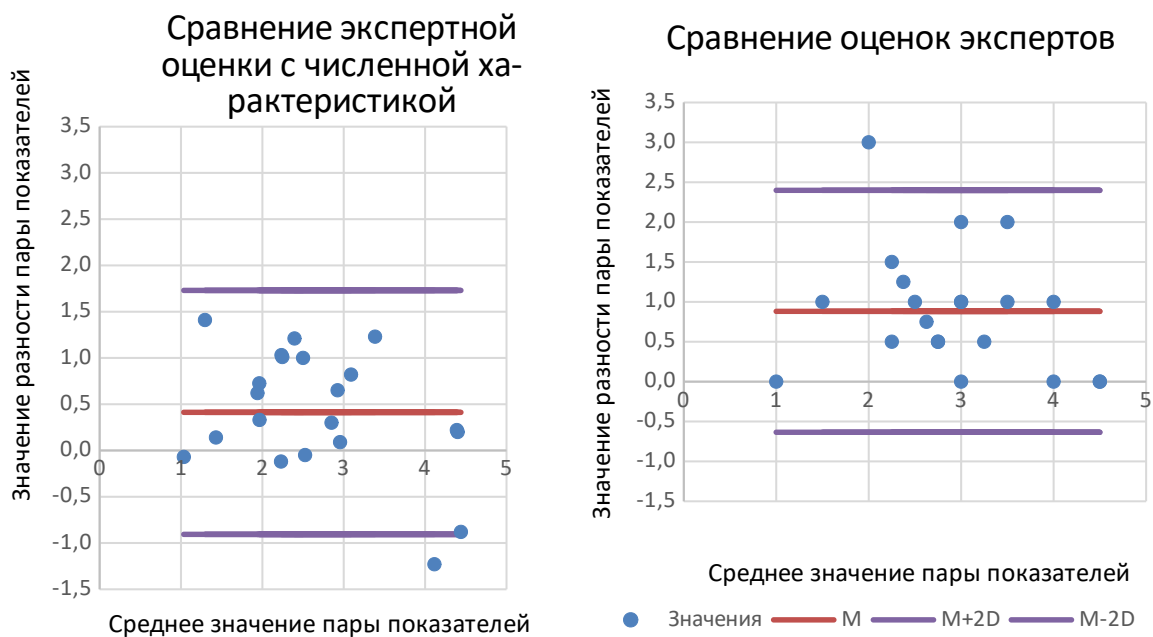
Также была проведена оценка согласованности полученных характеристик с помощью метода Блэнда-Алтмана, включающего в себя вычисление средней величины и стандартного отклонения разности значений, полученных различными методами. Средняя величина разности характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение – степень разброса результатов.

Требуемые значения величин вычислялись по стандартным формулам математической статистики.

Полученные показатели представлены в таблице 8.

**Таблица 8 – Анализ результатов с оценкой согласованности характеристик по методу Блэнда-Алтмана**

Показатель	Средняя величина разности	Среднее отклонение разности
Эксперт - эксперт	0,881	0,758
Усредненная экспертная оценка – численная характеристика	0,411	0,659



**Рисунок 8. Графическое представление результатов метода Блэнда-Алтмана для определения согласования: а) усреднённой экспертной оценки и численной характеристики; б) оценок экспертов. М (Mean) – среднее значение, D (Deviation) – стандартное отклонение**

Как следует из табличных значений и графического представления, данный метод также показал хорошее согласие усредненной экспертной оценки и численной характеристики изображений, поскольку их среднее значение разности в два раза меньше, чем средняя разность между экспертами, среднее отклонение и разброс значений относительно среднего также меньше (рисунок 8).

Таким образом, нами продемонстрирована возможность и перспективность малоинвазивного биоимиджингового подхода к оценке

состояния эндометрия с использованием ОКТ-гистероскопии. Найдено принципиальное соответствие между визуальной оценкой интенсивности сигнала, расчетными данными и результатами гистологии, что свидетельствует о наличии и степени выраженности склероза (фиброза). Сочетание рутинной гистероскопии с оптической когерентной томографией обеспечивает дополнительные возможности визуализации и тем самым расширяет диагностические возможности в плане оценки слизистой полости матки. С учетом технических данных эндоскопической аппаратуры, разрешающей способности когерентного томографа и объективизации результатов исследования методика ОКТ-гистероскопии позволяет осуществить малоинвазивную оценку эндометрия и проведение «оптической биопсии» его ткани.

## **ГЛАВА V. ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА НА ЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ БАКТЕРИОФАГОВ. ОБОСНОВАНИЕ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЗОНО- И БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА. ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ**

До настоящего времени приоритет в использовании антимикробных химиопрепаратов в лечении воспалительных процессов очевиден. При этом количество потребляемых антибиотиков, особенно, широкого спектра действия, постоянно увеличивается, что неизбежно вызывает формирование антибиотикорезистентности и аллергизацию пациентов. В связи с этим в последние годы альтернативные методы лечения вызывают все больший интерес акушеров-гинекологов, поскольку задача повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных процессов женской половой сферы находится на острие внимания клиницистов. Одним из возможных путей решения данных проблем представляется совместное применение бактериофаго- и озонотерапии. С микробиологических позиций применение каждого из этих методов наиболее обосновано в зависимости от качественного и количественного состава микробов, вызывающих или поддерживающих воспалительный процесс.

Известно, что бактериофаги представляют собой вирусные частицы, активные против гомологичных видов бактерий. Лечебно-профилактическое действие препаратов бактериофагов обусловлено их литической (бактерицидной) активностью, а также иммуномодулирующими свойствами находящихся в фаголизатах компонентов разрушенных микробных клеток (антигенный иммуностимулирующий механизм).

Бактериофаготерапия высокоспецифична по отношению к прокариотам, таргетным бактериям и не оказывают влияния на другие микробы и эукариотические клетки макроорганизма, что важно для поддержания баланса

микроэкосистемы полового тракта и организма в целом [14, 105, 106, 303, 339, 380, 381, 406, 21, 194, 268, 192, 15, 211, 69, 25, 473, 285, 388, 338], она эффективна в отношении лекарственно-устойчивых микроорганизмов и может успешно использоваться у пациентов, имеющих аллергию к антибиотикам [285]. Однако, действие ферментных систем фагов (эндолизинов) наиболее эффективно в случае их взаимодействия с грамположительными микробами, тогда как грамотрицательные являются менее доступной мишенью [25]. Препараты бактериофагов безопасны в применении и не вызывают значимых побочных реакций в отличие от химических антимикробных средств [132].

Что касается медицинского озона, то известны его свойства как антисептика, активного в отношении множества патогенных микроорганизмов [441, 116]. При воздействии озона на микроорганизмы происходят сдвиги в количественном соотношении фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот в их мембранах с дезорганизацией оболочки, причем установлено, что сложно организованные грамотрицательные бактерии наиболее чувствительны к действию озона, что обусловлено высоким содержанием липидов в мембране оболочки, легко взаимодействующих с ним. Это приводит к гибели микробов, невозможности размножаться и адсорбироваться на клетках макроорганизма. Кроме того, озонотерапия эффективна при гипоксических и иммунодефицитных состояниях и нарушениях периферического кровообращения [116, 43].

Есть единичные данные об эффективности совместного использования озона и бактериофагов [138], учитывая их взаимопотенцирующие микробиологические и клинические лечебные эффекты. Однако широкое внедрение комбинации этих технологий требовало проведения эксперимента *in vitro* для выявления особенностей их взаимовлияния.

**Цель эксперимента/фрагмента исследования:** изучить *in vitro* особенности взаимовлияния медицинского озона и бактериофагов и



обосновать возможность их совместного использования в лечении хронического эндометрита.

**В экспериментальном исследовании использовались:**

1. Препарат «Пиобактериофаг комплексный раствор для приема внутрь, местного и наружного применения» производства цеха бактериофагов Филиала АО НПО «Микроген» в г. Нижний Новгород Нижегородского предприятия по производству бактериальных препаратов «ИмБио».

2. Штаммы производственной коллекции цеха бактериофагов *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, используемые в контроле серийных препаратов.

3. Озонатор «Medozons VM» производства г. Арзамас Нижегородской области.

4. Лабораторное оборудование цеха бактериофагов «ИмБио».

Пиобактериофаг представляет собой смесь стерильных фильтратов фаголизатов, активных в отношении различных микроорганизмов, которые имеют потенциальное значение для развития воспалительных процессов любой локализации, включая эндометрит. В клиническом и микробиологическом аспекте интерес для нас представляли кишечные палочки, энтерококки и клебсиеллы, поэтому в эксперименте использованы штаммы производственной коллекции цеха бактериофагов *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Klebsiella*, используемые в контроле серийных препаратов. Штаммы являются патогенными и специально отобранными по культуральным и биохимическим свойствам. Производство получает штаммы микроорганизмов из лечебных и диагностических медицинских учреждений, в том числе от клинических и научных баз кафедры акушерства и гинекологии ПИМУ, а также различных регионов страны, где находятся потребители препарата.

**Ход эксперимента**

В стерильном флаконе с соблюдением правил асептики смешивали

пиобактериофаг и свежеприготовленный озонированный физиологический раствор натрия хлорида 0,9% в соотношении 1:1. Для этого последовательно применяли следующие насыщающие концентрации озono-кислородной смеси – 1500, 3000, 5000, 8000 и 10000 (мкг/л).

Определение активности смеси проводилось титрованием по методу Аппельмана – сразу после смешивания, через 30 минут и через 1 час.

Готовили ряд последовательных (десятикратных) разведений препарата (или смеси Пиобактериофаг (той же серии) + озонированный физиологический раствор натрия хлорида 0,9%) в питательной среде (бульон мясо-гидролизный) с обязательной сменой пипеток.

В первую пробирку с 4,5 мл питательной среды вносили градуированной пипеткой 0,5 мл препарата (или смеси) – разведение в 10 раз, то есть в  $10^{-1}$ , затем из первой пробирки переносили 0,5 мл содержимого во вторую пробирку, из второй – в третью и т.д., то есть получали разведения  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  и т. д.

Также использовалась контрольная пробирка с 4,5 мл питательной среды, препарат (или смесь) в которую не вносили.

Затем в каждую из пробирок с разведением и в контрольную вносили 0,03 мл взвеси суточной агаровой культуры, содержащей  $10^9$  микробных клеток в 1 мл, и инкубировали при температуре  $37,1^{\circ}\text{C}$ .

Для определения активности в отношении *Enterococcus* и *Escherichia coli* готовили разведения  $10^{-1}$  –  $10^{-6}$ , в отношении *Klebsiella* –  $10^{-1}$  –  $10^{-5}$ .

Степень активности препарата (или смеси его с озонированным физраствором) определяли визуально по истечении времени инкубации: для клебсиелл и эшерихий – 4 часа, для энтерококков – 10 часов. Степенью литической активности или «титром» бактериофага является то наибольшее разведение препарата, в котором среда будет прозрачной вследствие отсутствия роста бактериальной культуры ввиду лизиса микроорганизмов фаговыми частицами, т.е. реализации бактерицидного эффекта.

## **Результаты экспериментального исследования и их обсуждение**

Для достижения обозначенной цели эксперимента были подобраны штаммы микроорганизмов, потенциально этиологически значимые в плане развития инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий, изучено влияние озонированного физиологического раствора, полученного при различных насыщающих терапевтических концентрациях медицинского озона, на литические свойства бактериофагов. Тем самым в доклинических условиях воспроизводилась планируемая к практическому применению методика лечения – сочетанное или последовательное орошение полости матки озонированным физиологическим раствором и препаратами бактериофагов.

Планируя данный эксперимент, мы предполагали несколько возможных вариантов взаимодействия данных лечебных факторов:

- дозозависимое подавление литической активности бактериофагов озонированным раствором *in vitro*, которое обосновывало бы отдельное (комбинированное) использование указанных методов в клинической практике,
- нейтральное или стимулирующее действие озона на фаги, что позволило бы применять их одновременно (сочетанно).

В таблицах 9 и 10 представлены результаты тестирования литической (бактерицидной) активности фаговых частиц как в контроле, так и в опытных постановках в ответ на воздействие озонированного физиологического раствора с различными насыщающими концентрациями озона в рамках терапевтического спектра воздействия в определенные временные промежутки.

**Таблица 9 – Активность фаговых частиц Пиобактериофага в эксперименте при использовании среднетерапевтических концентраций озона**

Микроорганизм	Активность препарата Пиобактериофаг	Активность смеси пиобактериофаг + озонированный физраствор с насыщающей концентрацией 1500 - 8000 мкг/л			p
		Сразу после смешивания	Через 30 мин после смешивания	Через 1 час после смешивания	
Enterococcus	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	0,08
Klebsiella oxytoca	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08
Klebsiella pneumonia	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08
E. coli O <sub>26</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	0,08
E. coli O <sub>33</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	0,08
E. coli O <sub>124</sub>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08

Примечание: p – критерий статистической значимости различий

Из таблицы 9 следует, что, по данным тестирования контрольных образцов, препарат вызвал лизис энтерококков в разведении  $10^{-6}$ , кишечных палочек в разведении  $10^{-5} - 10^{-6}$ , клебсиелл – в разведении  $10^{-5}$ .

Препарат той же серии после смешивания и контакта с озонированным физраствором с концентрациями озона 1500, 3000, 5000 и 8000 мкг/л (среднетерапевтические концентрации) не показал снижения активности бактериофагов ни в одном из образцов – непосредственно после смешивания, через 30 минут и через 1 час ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствовало о нейтральном влиянии данных концентраций медицинского озона на фаговые частицы.

В дальнейшем мы протестировали воздействие максимальных терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора в тех же временных промежутках (таблица 10).

**Таблица 10 – Активность фаговых частиц Пиобактериофага в эксперименте при использовании максимальных терапевтических концентраций озона**

Микроорганизм	Активность препарата Пиобактериофаг	Активность смеси пиобактериофаг + озонированный физраствор с насыщающей концентрацией 10000 мкг/л			p
		Сразу после смешивания	Через 30 мин после смешивания	Через 1 час после смешивания	
Enterococcus	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	0,08
Klebsiella oxytoca	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08
Klebsiella pneumonia	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08
E. coli O <sub>26</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5}$	0,73
E. coli O <sub>33</sub>	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	0,08
E. coli O <sub>124</sub>	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-5}$	0,08

Примечание: p – критерий статистической значимости различий

Как следует из таблицы 10, при воздействии озонированного физраствора, полученного с использованием концентрации озона 10000 мкг/л озонородной смеси, была отмечена тенденция к снижению литической активности фаговых частиц на один порядок от первоначального титра (с  $10^{-6}$  до  $10^{-5}$ ) в отношении единичного штамма E. coli O<sub>26</sub> ( $p > 0,05$ ).

Согласно современным требованиям, Пиобактериофаг должен лизировать бактерии в разведении не менее  $10^{-5}$  для Staphylococcus, Enterococcus, Streptococcus, E.coli, Proteus и не менее  $10^{-4}$  для P.aeruginosa, Klebsiella. Следовательно, имевшее место несущественное уменьшение литической активности фагов в ответ на воздействие максимальной насыщающей концентрации озона не выходит за рамки допустимых норм.

Несмотря на свою чрезвычайную вариабельность, бактериофаги в целом являются достаточно простыми по строению вирусными частицами [14,

105,106]. В составе капсидов бактериофагов содержится очень незначительное количество липидных структур, что может определять их низкую взаимосвязь с озоном в диапазоне общепринятых терапевтических концентраций. Вероятно, что отсутствие значимого влияния озонированного физраствора на функциональные свойства фагов обусловлено их вирусной природой, поскольку лишенные липидсодержащей оболочки фаги не представляют собой мишень для озона, что позволяет планировать совместное применение озонотерапии и фагов без угрозы снижения активности последних.

С другой стороны, по имеющимся рекомендациям проф. Побединского Н.М. (1992), концентрация озона в озono-кислородной смеси не должна превышать 5000 мкг/л во избежание негативного влияния озона на слизистую полости матки.

Таким образом, сочетанное применение бактериофаго- и озонотерапии при условии использования насыщающих среднетерапевтических концентраций озона возможно и перспективно для лечения хронического эндометрита.

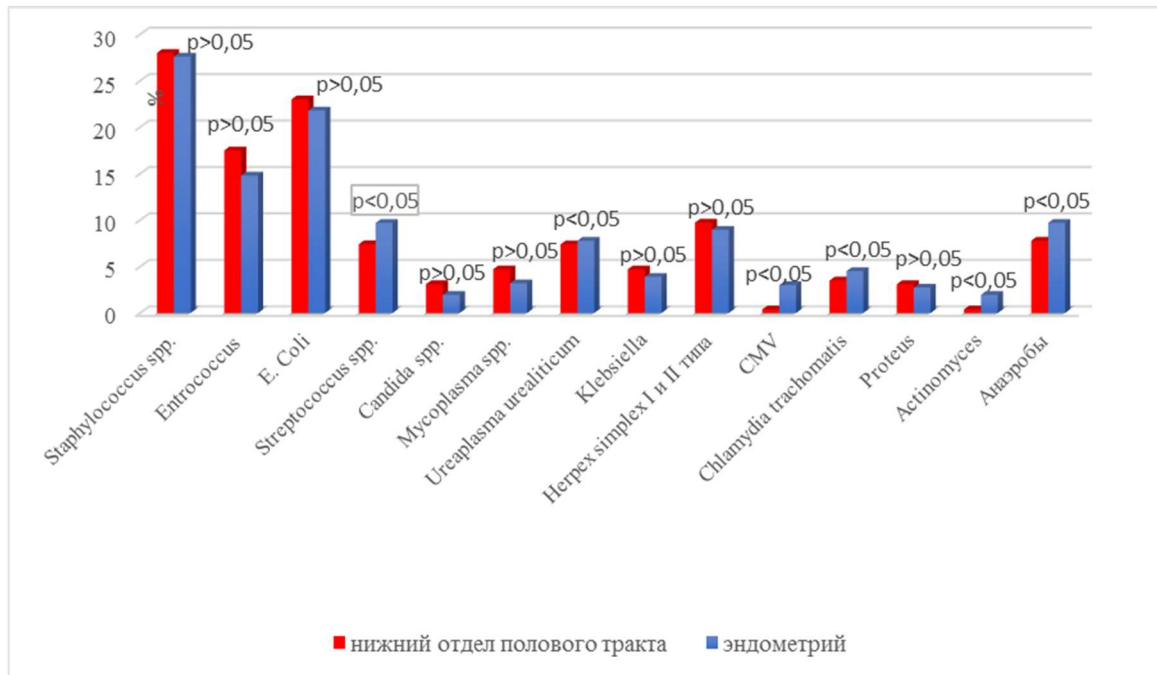
## ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ

На начальном этапе настоящего исследования у всех пациенток с ХЭ была проведена оценка характера микробных агентов верхнего и нижнего отделов гениталий с использованием микроскопического, бактериологического и молекулярного (ПЦР) методов исследования и их сопоставление.

Данные микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, были малоинформативны в плане четкой детекции возможных этиологических факторов, однако позволяли выявить противопоказания для внутриматочного вмешательства в связи с высоким содержанием лейкоцитов ( $> 20-25$  в п/зр.) на фоне вагинита и/или цервицита.

У 73 женщин (23%) имели место признаки бактериального вагиноза (преобладание анаэробной микрофлоры – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae* и т.д. при отсутствии *Lactobacillus spp.*, наличие ключевых клеток  $\geq 20\%$ , Le до 18-20 в п/зр.).

Результаты обследования на фемофлор-скрин и посева на биоценоз в 231 (72,9%) случаев демонстрировали признаки дисбаланса микрофлоры влагалища и цервикального канала, что проявлялось наличием клинически значимых концентраций аэробных условно-патогенных или специфических микробов, группы факультативных и облигатных анаэробов или грибов на фоне значимого снижения количества лактобацилл (рисунок 9). Относительный вагинальный нормоценоз установлен лишь в 86 (27,1%) наблюдений.



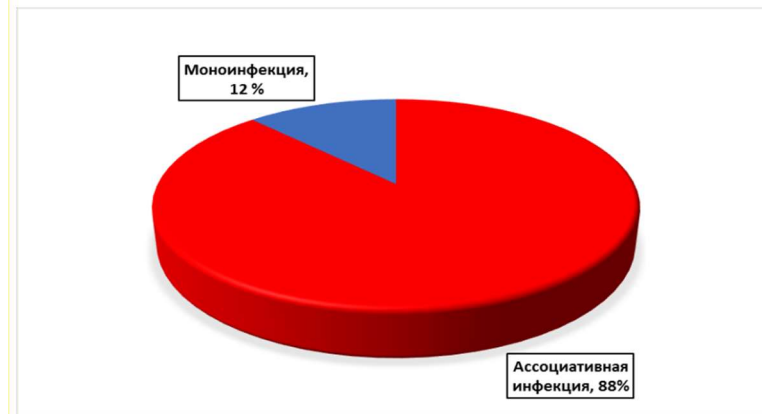
**Рисунок 9. Характер микрофлоры гениталий обследованных женщин основной группы (n=317)**

Что касается верхнего отдела полового тракта, то качественный и количественный состав микробов в слизистой полости матки также представлен на рисунке 9.

Среди потенциальных этиологических факторов воспалительного процесса, выявленных в эндометрии, доминировала флора условно-патогенной группы, реже встречались анаэробы, специфические микробные агенты вирусной и бактериальной природы, актиномицеты и грибы.

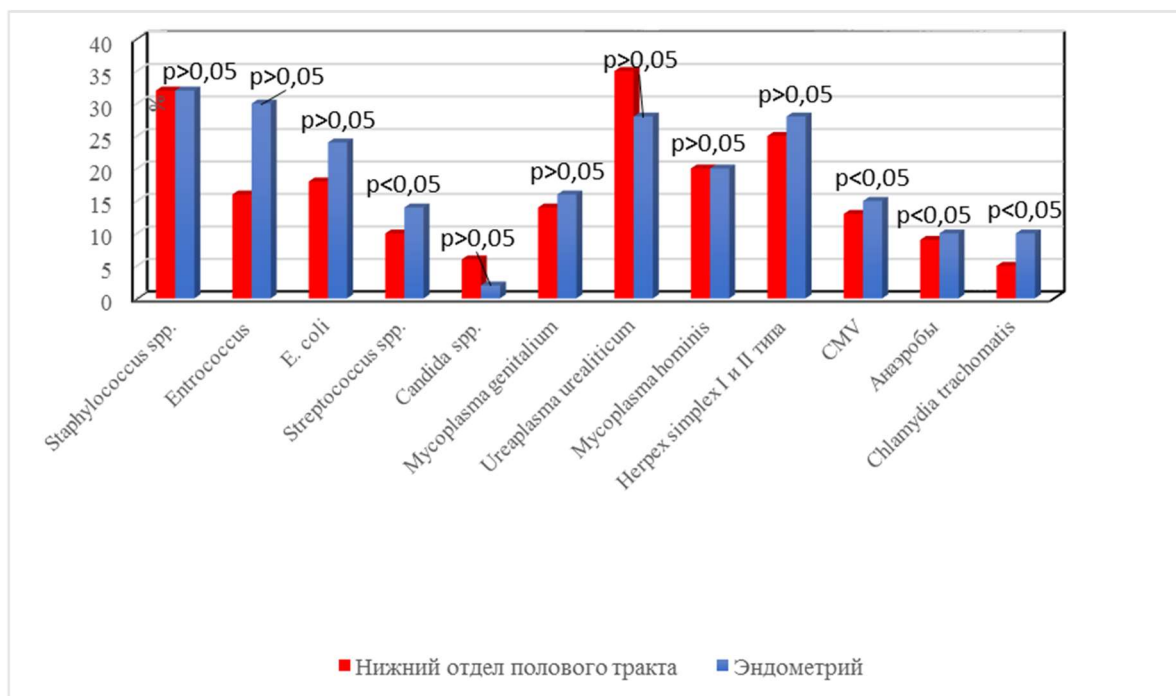
Как видно из рисунка 9, при сопоставлении качественных и количественных характеристик микрофлоры, выделенной из нижнего этажа полового тракта, и микрофлоры полости матки женщин основной группы, выяснилось, что ряд микроорганизмов (стрептококки, уреаплазмы, хламидии, анаэробы, актиномицеты, цитомегаловирус) достоверно чаще обнаруживался в полости матки по сравнению с нижним отделом полового тракта ( $p < 0,05$ ). При этом микробные ассоциации из 2-3-х микроорганизмов в эндометрии отмечены у 279 (88%) больных (рисунок 10).





**Рисунок 10. Соотношение моно- и микст-инфекции в эндометрии у обследованных женщин основной группы**

Что касается больных группы контроля, то результаты их обследования представлены на рисунке 11.



**Рисунок 11. Характер микрофлоры гениталий обследованных женщин контрольной группы (n=86)**

Аналогично основной группе в группе контроля ряд микробов значительно чаще встречался в эндометрии по сравнению с влагалищем и цервикальным каналом (стрептококки, анаэробы, хламидии, ЦМВ).

Стоит особо подчеркнуть, что при изучении антибиотикограммы в ходе определения чувствительности выявленной флоры к антимикробным

химиопрепаратам микроорганизмы были либо устойчивы, либо демонстрировали низкую чувствительность к основным группам антибиотиков в 117 (37%) случаев.

В дальнейшем всем 317 пациенткам основной группы на основании результатов клинико-лабораторных исследований была назначена терапия ХЭ. Двухуровневая комплексная схема детекции потенциальных этиологических факторов воспалительного процесса полового тракта позволила нам осуществлять тщательный отбор больных в целях проведения персонализированного лечения ХЭ в зависимости от характера микрофлоры и микробных ассоциаций, а также с учетом показаний и противопоказаний к медикаментозным и немедикаментозным методам воздействия. В результате данного подхода в основной группе 1 когорты были сформированы Ia, Ib и Ic подгруппы больных с ХЭ:

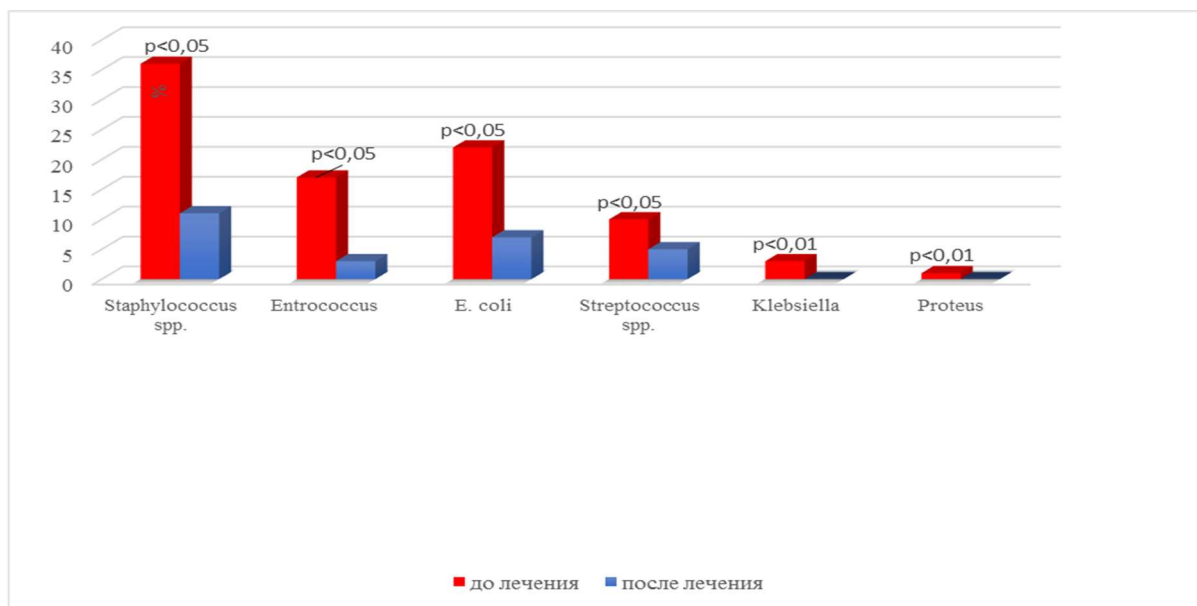
100 пациенток Ia подгруппы получали сочетанную бактериофаголазеротерапию, 157 больных Ib подгруппы проходили лечение с использованием медицинского озона и бактериофагов, а 60 женщин Iv подгруппы получили биорезонансную электромагнитную совместно с персонализированной антимикробной терапией.

Больные контрольной группы (86 человек) получали лечение на базе различных ЛПУ (женских консультаций, медицинских центров, клиник репродукции) с использованием общепринятых схем.

В рамках настоящего исследования мы проанализировали различные параметры, отражающие этиопатогенетические аспекты хронического воспаления в полости матки и его последствий, относительно влияния на характер менструальной и реализацию репродуктивной функции во всех группах и подгруппах пациенток.

### 6.1. Влияние сочетанной бактериофаго-лазеротерапии на микробиоценоз полового тракта, ультразвуковую и доплерометрическую картину эндометрия, иммунологические параметры

100 больных (Ia подгруппа) получали лечение в соответствии с наличием в эндометрии флоры, потенциально чувствительной к литическому действию бактериофагов: стафилококки, кишечные палочки, энтерококки, стрептококки, клебсиеллы, протеи. Мы проанализировали эффективность санирующего влияния поливалентного препарата бактериофагов в сочетании с воздействием ИК-лазера на характер изменения микробиоценоза верхнего и нижнего отделов полового тракта больных с ХЭ (рисунок 12).

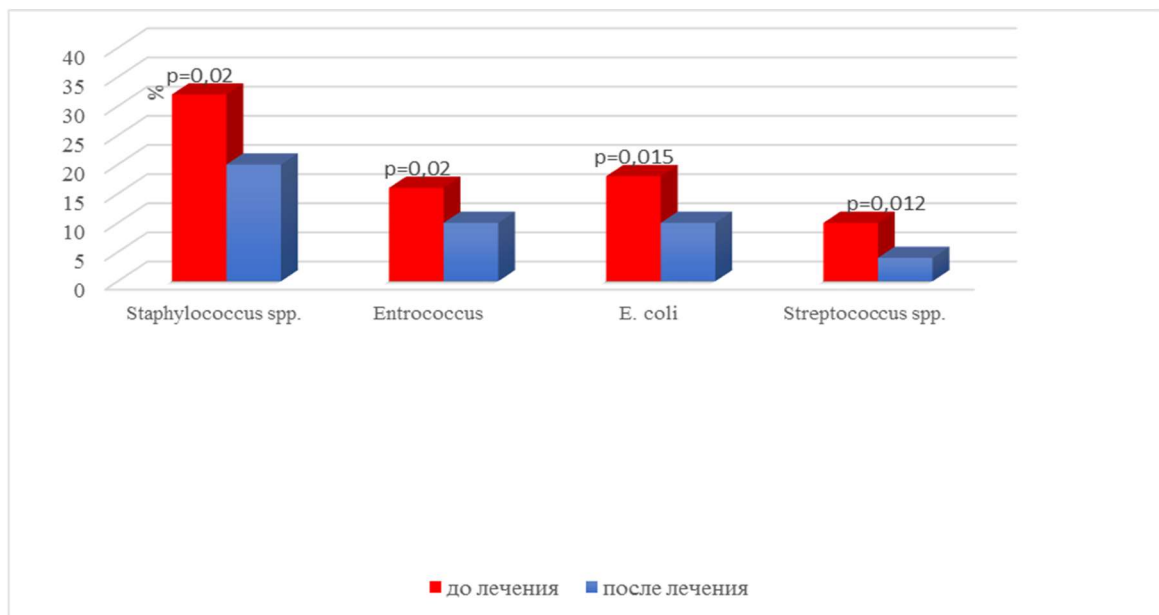


**Рисунок 12. Количественная характеристика микрофлоры влагалища и цервикального канала до и после проведения сочетанной бактериофаголазеротерапии (n=100)**

Как видно из представленных на рисунке 12 данных, в процессе проведенной бактериофаголазеротерапии произошло существенное уменьшение частоты выявления данных микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Так, отмечено снижение количества стафилококков в

3,27 раза, кишечной палочки в 3,14 раз, энтерококков в 5,67 раз, стрептококков в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Клебсиеллы и протеи в повторном посеве после лечения не выявлялись ( $p < 0,01$ ).

Что касается группы контроля, то проведен анализ частоты выявления этиологических факторов из нижнего этажа полового тракта с учетом доминирующей флоры у пациенток с ХЭ. Результаты анализа представлены на рисунке 13.

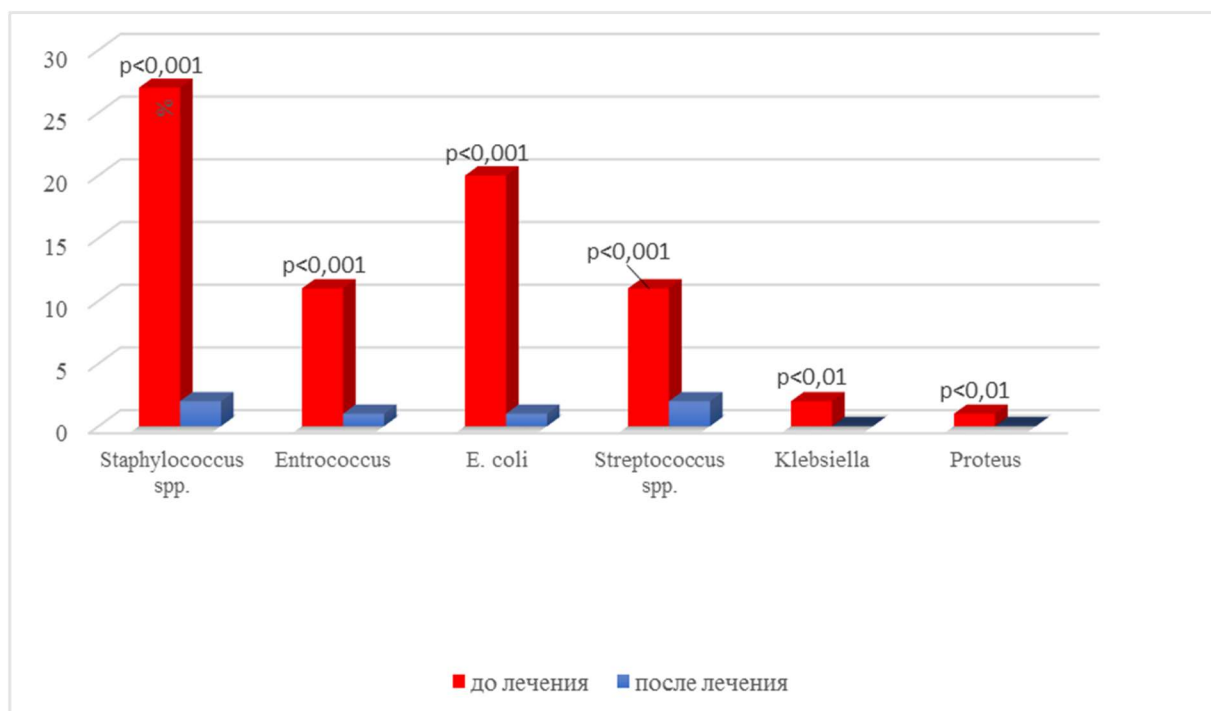


**Рисунок 13. Количественная характеристика микрофлоры влагалища и цервикального канала обследуемых пациенток до и после проведения традиционной терапии ХЭ (n=86)**

Как видно из представленных диаграмм, детекция стафилококков и энтерококков после общепринятой терапии уменьшилась в 1,6 раз ( $p = 0,02$ ), кишечной палочки — в 1,8 раз ( $p = 0,015$ ), а стрептококков — в 2,5 раза ( $p = 0,012$ ), что существенно уступает по эффективности применения сочетания поливалентных бактериофагов и НИЛИ.

Необходимо отметить, что контрольное микробиологическое исследование эндометрия в динамике проводилось лишь у небольшой части пациенток с ХЭ во избежание необоснованных внутриматочных вмешательств и предупреждения ятрогенных осложнений. В результате

лечения с применением поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с НИЛИ позитивная динамика относительно saniрующего воздействия на эндометрий была выражена в еще большей степени в сравнении с нижним отделом: 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 ( $p < 0,01$ ) (рисунок 14).



**Рис. 14. Количественная характеристика микрофлоры эндометрия до и после проведения сочетанной бактериофаголазеротерапии (n=35)**

В группе больных с традиционной общепринятой терапией с использованием унифицированных схем лечения контрольного исследования эндометрия проведено не было.

### ***Результаты УЗ-доплерометрического исследования субэндометриального кровотока***

Для более полного представления о структурно-функциональном состоянии слизистой полости матки до и после соответствующих методов лечения мы проанализировали доплерометрические перфузионные

параметры СЭЖ с определением ИР радиальных, базальных и спиральных артерий во второй фазе менструального цикла в предполагаемое «окно имплантации» (таблица 11).

**Таблица 11 – Сравнительная характеристика изменения параметров субэндометриального кровотока при проведении фаголазеротерапии и традиционного лечения**

Сосуды и параметры ИР	Бактериофаголазеротерапия n=100		Традиционная терапия n=75	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>РА</b>	0,83(0,61; 0,88)	0,75(0,6; 0,81)***	0,77(0,62; 0,78)	0,67(0,58; 0,72)***
<b>БА</b>	0,73(0,54; 0,79)	0,63(0,52; 0,65)***	0,73(0,64; 0,74)	0,52(0,51; 0,65)***
<b>СА</b>	0,68(0,52; 1,0)	0,55(0,46; 0,58)***	0,6(0,52; 1,1)	0,58(0,46; 1,0)***

Примечание: статистическая значимость различий: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Из таблицы 11 следует, что изначально значения ИР в радиальных, базальных и спиральных сосудах превышали нормальные в обеих группах больных. Через 2,5–3 месяца по окончании как фаголазеротерапии, так и общепринятого лечения ХЭ произошло значимое снижение данного показателя. Однако, для выяснения равномерности и выраженности изменений в анализируемых параметрах групп больных с ХЭ мы провели вычисление коэффициентов корреляции для непараметрических критериев и уровней значимости различий в процессе различных терапевтических воздействий (таблица 12). Как следует из данной таблицы, средние ранги в группах параметров ИР спиральных артерий после лечения с применением бактериофагов и лазера ниже по сравнению с группой контроля, чего не наблюдается для ИР базальных и радиальных сосудов. Имеют место статистически значимые различия в параметрах ИР РА, БА и СА после лечения у пациенток с бактериофаголазеротерапией и традиционным лечением. Приведенные данные показывают, что методика

бактериофаголазеротерапии, в отличие от традиционного лечения, оказывает максимальное позитивное воздействие на улучшение кровотока в мельчайших сосудах бассейна маточной артерии (СА).

**Таблица 12 – Статистика уровней значимости различий по критерию Уилкоксона для групп параметров ИР сосудов СЭК в результате использования бактериофаго-лазеротерапии и традиционного лечения**

Статистические параметры и группы выборок	Парные независимые выборки ИР РА после лечения	Парные независимые выборки ИР БА после лечения	Парные независимые выборки ИР СА после лечения
Уровень значимости (p-value)	0,01	0,05	0,05
Средние ранги	92,54/88,62	94,82/88,91	81,92/96,11

В таблице 13 приведены оценки корреляционных взаимосвязей между парами выборок параметров ИР РА, БА, СА до и после бактериофаголазеротерапии. Высокие коэффициенты корреляции по Спирману ( $r$ ) свидетельствуют о значимости, равномерности и пропорциональности изменений в ходе данного лечебного воздействия на всю выборку данных параметров.

**Таблица 13 – Значения коэффициентов корреляции Спирмана и уровней значимости анализируемых выборок параметров ИР сосудов СЭК в процессе фаголазеротерапии**

Статистические параметры и группы выборок	Выборка РА до и после лечения	Выборка БА до и после лечения	Выборка СА до и после лечения
Коэффициент корреляции Спирмана ( $r_{xy}$ )	0,887	0,879	0,776
Уровень значимости (p-value)	0,01	0,01	0,01

### **Результаты исследования биомаркеров в менструальной крови**

В целях углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия бактериофаго-лазеротерапии при хроническом эндометрите нами было проанализировано состояние местных иммунных механизмов защиты с оценкой динамики провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6), показателя эндотелиальной дисфункции растворимого sE-селектина (ELAM), маркера выраженности оксидативного стресса антиоксидативного фермента глутатион-пероксидазы-1 (Gpx-1), а также интегративного прогностического параметра P.

Ввиду отсутствия сведений в доступной нам литературе об общепринятых нормальных значениях показателей ИЛ-6, E-селектина и глутатион-пероксидазы-1 в менструальной крови, было исследовано их содержание у 60 здоровых женщин-добровольцев. Референтные значения концентрации ИЛ-6 составили 177–3000 пг/мл, E-селектина 4–27 нг/мл, ГПО — 4–34 нг/мл.

До начала лечения у 79 (97,53%) больных Ia подгруппы и у 74 (88,1%) пациенток контрольной группы концентрация ИЛ-6 в менструальных выделениях была повышена, что отражает выраженность воспалительной реакции в ткани эндометрия (таблица 14). Исходно, до лечения, в группе с бактериофаго-лазеротерапией (n=81) концентрация ИЛ-6 составляла 12800 (8025; 23490) пг/мл, а в группе контроля (n=84) уровень данного параметра был 6721,5(4047,5; 12525) пг/мл.

**Таблица 14 – Изменение уровней ИЛ-6 в менструальной крови под влиянием бактериофаго-лазеротерапии и традиционного лечения**

Значения ИЛ-6, пг/мл	Бактериофаголазеротерапия n=81		Традиционная терапия n=84	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	12800(8025; 23490)	6790(3820; 11004)***	6721,5(4047,5; 12525)	5800(3450; 10846,5)***

Примечание: статистическая значимость различий: \*: p<0,05; \*\*: p<0,01; \*\*\*, p<0,001



По завершении лечения с использованием фагов и НИЛИ в подгруппе Ia наблюдалось выраженное снижение концентрации провоспалительного цитокина в менструальной крови с 12800(8025; 23490) до 6790(3820; 11004) пг/мл, тогда как после общепринятой терапии динамика не была столь яркой — с 6721,5 (4047,5; 12525) до 5800 (3450; 10846,5) пг/мл, хотя и значимой ( $p<0,001$ ).

Для адекватного и более объективного сопоставления эффективности различных видов лечебных воздействий была проанализирована динамика уменьшения концентрации ИЛ-6 с учетом % пациенток в каждой выборке, достигших нормативных значений. Так, исходно в основной подгруппе больных только в 2,47% случаев уровни провоспалительного цитокина составляли норму, в контрольной же группе этот показатель был равен 11,9%. По завершении фаголазеротерапии у 16,1% женщин ИЛ-6 определялся в пределах референсных значений, после традиционного лечения — в 17% ( $p=0,77$ ).

Известно, что на фоне хронического воспаления нередко имеются признаки эндотелиальной дисфункции, одним из маркеров которой является растворимый E-селектин (sELAM), также определяемый в образце менструальной крови. Исходные концентрации данного параметра превышали нормальные значения у 14 (70%) пациенток Ia подгруппы и у 62 (73,8%) больных контрольной группы.

**Таблица 15 – Изменение уровней E-селектина в менструальной крови под влиянием бактериофаго-лазеротерапии и традиционного лечения**

Значения	Бактериофаголазеротерапия n=20		Традиционная терапия n=84	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>E-селектин</b>	36,85(13,1; 54,25)	21,4(17,2; 31,9)***	37,85(21,8; 45,0)	34,0(21,55; 42,0)**

Примечание: статистическая значимость различий: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как следует из таблицы 15, при сравнении параметров Е-селектина после лечения в обеих группах различия статистически значимы. Однако, нормальных значений Е-селектина после лечения достигли 58,8% больных Ia подгруппы, что значительно превысило таковой показатель в группе контроля (32,6%)  $p < 0,001$ . Очевидно, что под влиянием сочетанной бактериофаго-лазеротерапии происходит существенное снижение концентрации растворимого Е-селектина, что свидетельствует о более выраженном уменьшении проявлений эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным подходом.

Для оценки состояния антиоксидантной системы защиты на фоне ХЭ проанализированы уровни глутатион-пероксидазы-1 в менструальных выделениях. У 14 (70%) больных Ia подгруппы и у 29 (67,4%) женщин контрольной группы концентрация фермента ГПО-1 до начала терапии была снижена, что являлось свидетельством выраженной антиоксидантной недостаточности.

**Таблица 16 – Изменение уровней ГПО-1 в менструальной крови под влиянием бактериофаго-лазеротерапии и традиционного лечения**

Значения	Бактериофаголазеротерапия n=20		Традиционная терапия n=43	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>ГПО-1</b>	2,42(0,57; 5,1)	5,1(3,45; 7,25)***	2,56(0,8; 4,0)	2,8(2,1; 5,0)**

Примечание: статистическая значимость различий: \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Согласно данным таблицы 16, 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. При этом доля больных Ia подгруппы, достигших нормальных

значений ГПО-1 в процессе лечения, составила 77,8%, а в группе контроля — лишь 41,8% ( $p < 0,001$ ).

На основании трех биомаркеров мы вычислили интегративный показатель Р. Так, до проведения бактериофаголазеротерапии Р составлял 0,97 (0,88; 0,99), а после лечения — 0,72 (0,64; 0,87), тогда как перед проведением традиционной терапии уровень Р был 0,86 (0,72; 0,90), а через 2,5–3 месяца по завершении лечения существенно не изменился.

### ***Изменения морфологических и иммуногистохимических параметров у пациенток с ХЭ***

На этапе первичной диагностики пайпель-биопсия с забором ткани эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования проводилась на 21-23 дни менструального цикла в предполагаемое «окно имплантации». В образце оценивалось присутствие морфологических признаков ХЭ, а именно: наличие лимфоидных инфильтратов, склероза стенок спиральных артерий, а также присутствие плазматических клеток. Сведения о гистологических признаках представлены в таблице 17.

Наиболее часто встречающимся маркером заболевания в образцах эндометрия являлось обнаружение лимфоидных инфильтратов — у 94 (96,9%) больных Ia подгруппы и у 53 (94,6%) пациенток контрольной группы, а также эндометриального фиброза — у 96 (97,9%) женщин Ia подгруппы и у 55 (98,2%) группы контроля. Несколько реже встречались плазматические клетки — в 76 (77,6%) и 47 (83,9%) случаев, а также кольцевидный склероз вокруг мелких сосудов — 42 (42,9%) и 22 (39,3%) соответственно. Контрольное исследование выполнено у небольшой части пациенток (преимущественно по рекомендации репродуктологов) через 2–3 месяца после окончания лечения.

**Таблица 17 – Частота морфологических признаков ХЭ у пациенток основной группы и группы сравнения**

Морфологические показатели ХЭ	Бактериофаголазеротерапия				Традиционная терапия				p <sup>χ</sup>
	До лечения n=98 абс, %	После лечения n=34 абс, %	Динамика уменьшения частоты	p*	До лечения n=56 абс, %	После лечения n=41 абс, %	Динамика уменьшения частоты	p*	
Лимфоидные инфильтраты	94 96,9%	34 44,1%	52,8%	<0,001	53 94,6%	30 73,2%	21,4%	0,028	0,01
Фиброз стромы	96 97,9%	33 97,06%	0,84%	0,68	55 98,2%	40 97,6%	0,6%	0,82	0,87
Плазматич. клетки	76 77,6%	18 52,9%	24,7%	<0,001	47 83,9%	28 68,3%	15,6%	0,035	0,02
Кольцевид. склероз сосудов	42 42,9%	14 41,2%	1,7%	0,078	22 39,3%	21 36,6%	2,7%	0,081	0,07

Примечание: p\* – критерии статистической значимости различия результатов до и после лечения; p<sup>χ</sup> – критерии статистической значимости различия результатов после лечения между основной и группой сравнения

Как следует из данных таблицы 17, существенный эффект от проведенной терапии у пациенток с ХЭ наблюдался в подгруппе, где применялся метод сочетанной бактериофаголазеротерапии. У них более значимо, в отличие от больных с традиционным лечением, снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. Достоверной динамики относительно частоты детекции стромального фиброза, а также кольцевидного склероза стенок спиральных артерий после проведенного лечения в обеих группах не наблюдалось, так как данные признаки являются показателями более глубоких тканевых изменений.

У части пациенток при неполной морфологической картине ХЭ для повышения эффективности диагностики проводилось

иммуногистохимическое исследование с определением маркеров ХЭ – CD-138 и CD-56 (таблица 18).

**Таблица 18 – Количественный состав лимфоцитов эндометрия у пациенток с ХЭ в группе с бактериофаголазеротерапией и традиционным лечением**

Фенотип лимфоцитов	Количество клеток в 10 полях зрения, M(SD)						
	Бактериофаголазеротерапия			Традиционная терапия			p <sup>z</sup>
	До лечения, n=33	После лечения, n=18	p*	До лечения, n=28	После лечения, n=13	p*	
CD-138	4,43(0,3)	1,1(0,12)	0,012	6,0(0,39)	4,9(0,23)	0,071	<0,005
CD-56	33,8(2,1)	16,2(0,62)	<0,001	35,65(1,1)	29,7(1,8)	0,08	0,001

Примечание: p\* – критерии статистической значимости различия результатов до и после лечения; p<sup>z</sup> – критерии статистической значимости различия результатов после лечения между основной и группой сравнения

Из таблицы 18 следует, что исходные численные значения количества клеток, экспрессирующих маркеры плазмоцитов (CD-138) и натуральных киллеров (CD-56), характеризуют умеренную выраженность хронического воспаления в полости матки. Их количество наиболее отчетливо снизилось после сочетанной бактериофаголазеротерапии по сравнению с общепринятым лечением, причем нормальных значений уровни CD-138 в данной подгруппе достигли у 25 (75,8%) больных, а в группе контроля — лишь у 9 (32,1%). Что касается CD-56, то к норме данный параметр после лечения пришел в 4 (22,2%) случаях под влиянием бактериофагов и лазерного излучения и в 2 (15,4%) у пациенток с традиционным лечением.

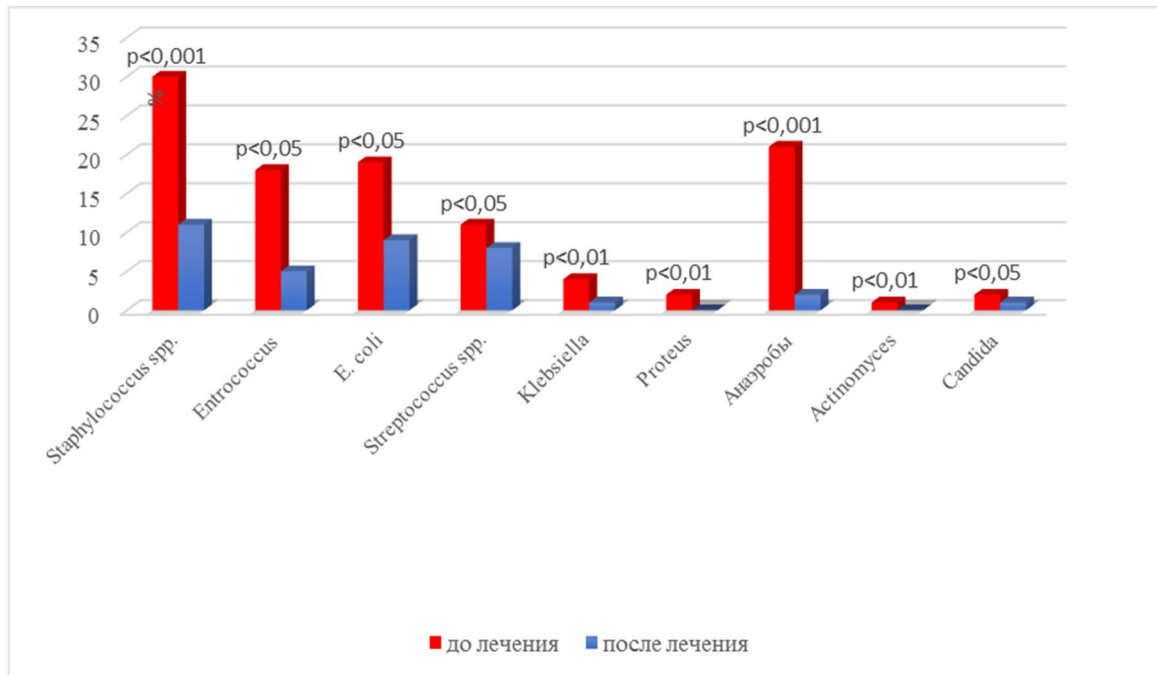
Таким образом, бактериофаго-лазеротерапия оказывает более существенное положительное влияние, чем традиционная противовоспалительная терапия хронического эндометрита. Об этом свидетельствует отчетливая положительная динамика частоты выявления значимых микроорганизмов, снижения концентраций провоспалительного цитокина, маркера эндотелиальной дисфункции, улучшение параметров

антиоксидативного статуса, показателей субэндометриального кровотока, что в свою очередь отражается на позитивной динамике морфологических и иммуногистохимических маркеров ХЭ. Очевидно, что сочетание бактериофаготерапии и процедур низкоинтенсивного лазерного излучения по предложенной методике является этиопатогенетически обоснованным и эффективным способом лечения хронического неспецифического воспаления эндометрия у женщин с нарушениями фертильности.

## **6.2. Воздействие озono-бактериофаготерапии на микробиоценоз полового тракта, доплерометрические характеристики эндометрия, иммунологические и морфологические параметры**

157 пациенток Iб подгруппы получали лечение в соответствии с наличием в эндометрии смешанной флоры, включая анаэробы (гарднереллы, пептострептококки, мобилункусы, атопобиум вагина), актиномицеты, грибы, а также стафилококки, стрептококки, клебсиеллы, бактерии кишечной группы (кишечные палочки, энтерококки) в составе сложных полимикробных ассоциаций.

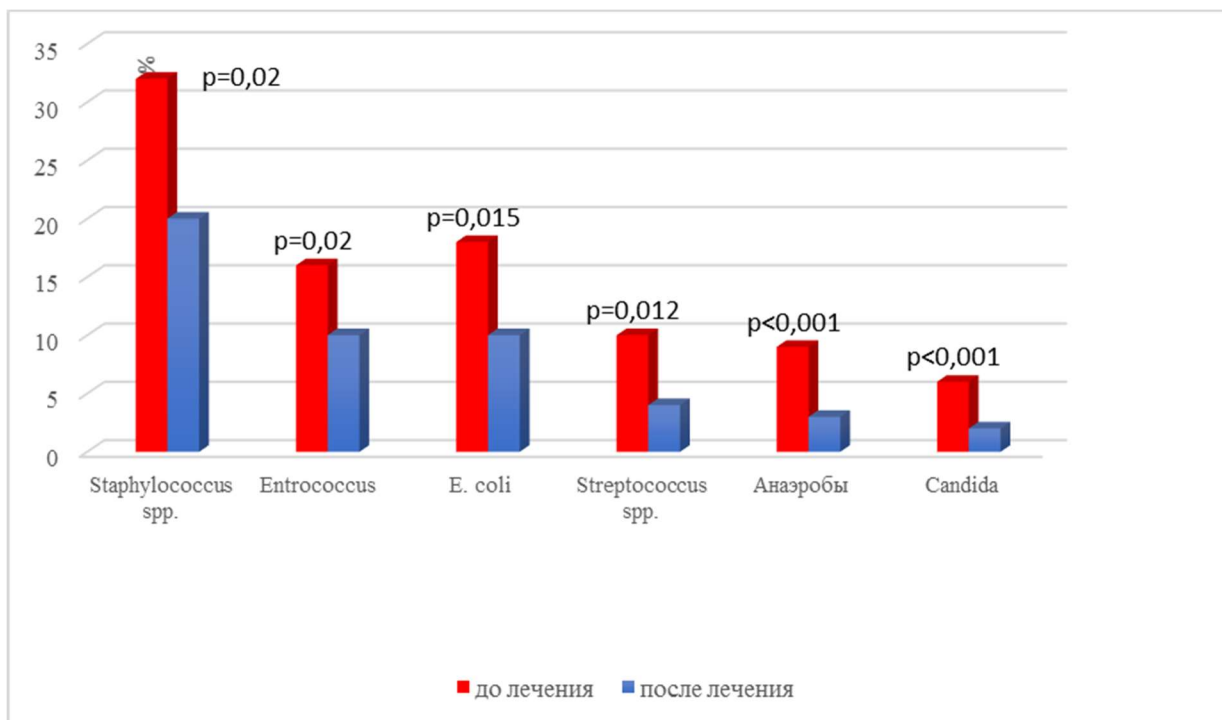
Нами была проанализирована эффективность saniрующего влияния орошений полости матки среднетерапевтическими концентрациями озонированного физиологического раствора натрия хлорида в сочетании с применением поливалентного препарата бактериофагов на характер изменения микробиоценоза верхнего и нижнего отделов полового тракта больных с ХЭ (рисунок 15).



**Рисунок 15. Количественная характеристика микрофлоры влагалища и цервикального канала до и после проведения сочетанной озонфаготерапии (n=157)**

Как видно из рисунка 15, в процессе проведенной озонфаготерапии произошло достоверное уменьшение частоты выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Так, отмечено снижение количества стафилококков в 2,7 раза ( $p<0,001$ ), кишечной палочки в 2,1 раза, энтерококков в 3,6 раз, стрептококков в 1,38 раза ( $p<0,05$ ), анаэробов в 10,5 раз ( $p<0,001$ ), клебсиелл в 4 раза ( $p<0,01$ ), грибов в 2 раза ( $p<0,05$ ). Актиномицеты и протеи в контрольном посеве после лечения не выявлялись ( $p<0,01$ ).

В группе контроля также проанализирована актуальная флора нижнего отдела гениталий, сопоставимая с вышеописанной выборкой микроорганизмов (рисунок 16).

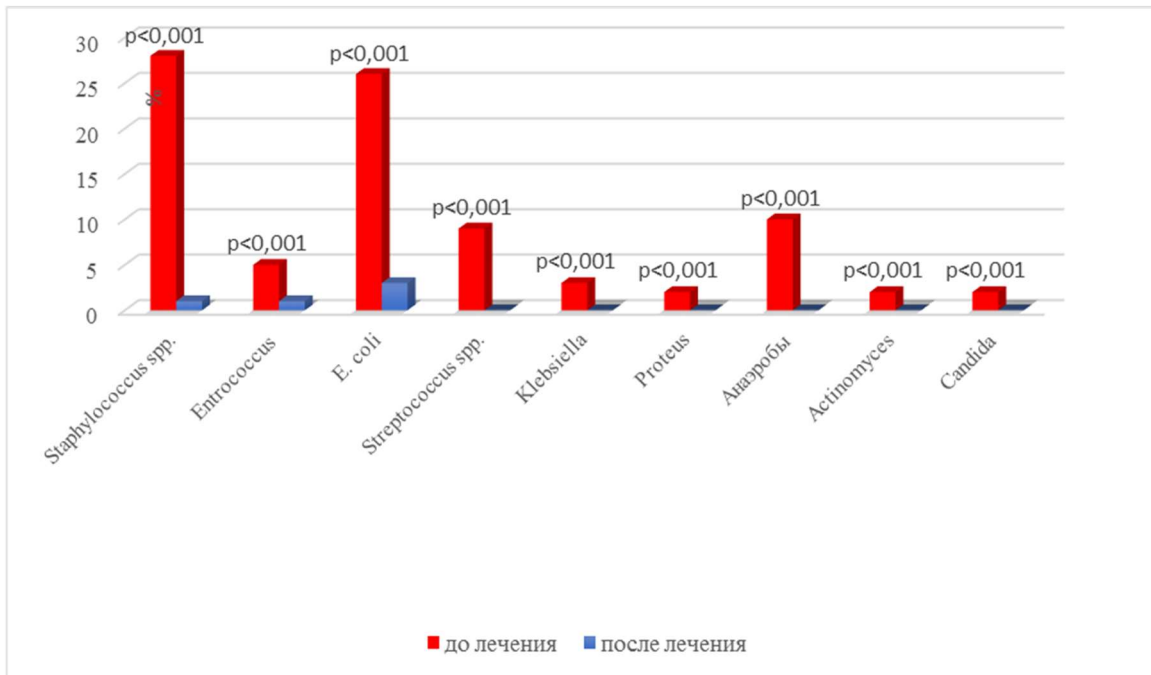


**Рисунок 16. Количественная характеристика микрофлоры влагалища и цервикального канала до и после проведения традиционной терапии ХЭ (n=86)**

Как следует из диаграмм на рисунке 16, частота выявления стафилококков и энтерококков после общепринятой терапии сократилась в 1,6 раз ( $p=0,02$ ), кишечной палочки в 1,8 раз ( $p=0,015$ ), стрептококков в 2,5 раза ( $p=0,012$ ), анаэробов и кандид — в 3 раза ( $p<0,001$ ), что в целом уступает по saniрующему эффекту сочетанию орошений полости матки озонированным физраствором с последующим внутриматочным и интравагинальным применением фагов.

Контрольное микробиологическое исследование эндометрия в динамике проводилось у 55 пациенток 1б подгруппы с ХЭ, его результаты отражены на рисунке 17.





**Рисунок 17. Количественная характеристика микрофлоры эндометрия до и после проведения сочетанной озонотерапии (n=55)**

Вследствие лечения с применением озонотерапии и поливалентных препаратов бактериофагов позитивная динамика относительно saniрующего воздействия на эндометрий по ряду значимых в этиологическом аспекте микроорганизмов была выражена в большей степени по сравнению с влагалищем: 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 ( $p < 0,001$ ) (рисунок 17).

### **Результаты доплерометрического исследования субэндометриального кровотока**

В ходе клинической оценки эффективности лечения ХЭ было проанализировано, каким образом сочетанная озонотерапия влияет на микроциркуляторное русло субэндометриальной зоны. С этой целью проводилась УЗ-доплерометрическое исследование ИР радиальных, базальных и спиральных артерий.

Поскольку данные выборок не соответствовали нормальному распределению, статистический анализ изменений проводился с использованием непараметрических критериев (таблица 19).

**Таблица 19 – Сравнительная характеристика параметров субэндометриального кровотока при проведении озонотерапии и традиционного лечения**

Сосуды СЭК и параметры ИР	Озонотерапия n=157		Традиционная терапия n=75	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>РА</b>	0,64(0,6; 0,71)	0,6(0,56; 0,68)***	0,69(0,62; 0,78)	0,6(0,58; 0,72)***
<b>БА</b>	0,60(0,54; 0,66)	0,52(0,5; 0,6)***	0,63(0,6; 0,74)	0,52(0,51; 0,65)***
<b>СА</b>	0,62(0,49; 0,74)	0,46(0,45; 0,56)***	0,6(0,52; 1,1)	0,58(0,46; 1,0)***

Примечание: статистическая значимость различий: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как следует из данных таблицы 19, исходно кровоток в радиальных, базальных и спиральных артериях пациенток с ХЭ был затруднен. Наиболее существенное снижение ИР наблюдалось в мелких артериях после сочетанной озонотерапии по сравнению с традиционным лечением. Это было подтверждено статистикой уровней значимости и вычислением коэффициентов корреляции для непараметрических критериев (таблица 20).

**Таблица 20 – Статистика уровня значимости различий по критерию Уилкоксона для групп параметров в результате различных методов лечения (озонотерапия и традиционное лечение)**

Статистические параметры и группы выборок	Парные выборки ИР РА после лечения	Парные выборки ИР БА после лечения	Парные выборки ИР СА после лечения
Уровень значимости (p-value)	0,154	0,026	<0,001
Средние ранги	112,18/125,54	109,76/130,61	103,19/144,37

Как следует из таблицы 20, после проведенного лечения имеются статистически значимые различия между параметрами с достаточными уровнями значимости, представленными в таблице, кроме параметра ИР РА, где существенных различий не наблюдалось ( $p=0,154$ ). Таким образом, в парах выборок средние ранги всех параметров в подгруппе «озон+фаги» ниже таковых значений для тех же параметров в группе «контроль». Следовательно, методика сочетанной озono-фаготерапии более эффективна в плане восстановления перфузии в мелких сосудах.

Высокие коэффициенты корреляции Спирмана ( $r$ ) анализируемых параметров кровотока (сильная корреляционная связь между парами параметров), а также уровни односторонней значимости  $p=0,001$  (таблица 21) свидетельствуют о равномерности и пропорциональности изменения значений в ходе лечебного воздействия с использованием озона и бактериофагов на всю выборку данных параметров.

**Таблица 21 – Значения коэффициентов корреляции Спирмана и уровней значимости анализируемых выборок параметров ИР сосудов СЭК в результате озonoфаготерапии**

Статистические параметры и группы выборок	Выборка РА до и после	Выборка БА до и после	Выборка СА до и после
Коэффициент корреляции Спирмана ( $r_{xy}$ )	0,832	0,82	0,845
Уровень значимости (p-value)	0,001	0,001	0,001

***Изменение концентраций биомаркеров в менструальной крови у больных с хроническим эндометритом***

В целях более глубокого изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия сочетания озонотерапии и бактериофагов при ХЭ было проанализировано состояние местных параметров, характеризующих различные патогенетические звенья и механизмы защиты: выраженность

воспалительной реакции (ИЛ-6), эндотелиальной дисфункции (Е-селектин) и оксидативного стресса (глутатион-пероксидаза-1). Очевидно, что наглядное и достаточно объективное представление о локальном иммунитете можно составить, оценив динамику данных показателей и интегративного прогностического параметра Р в процессе противовоспалительного лечения.

**Таблица 22 – Изменение уровней ИЛ-6 в менструальной крови под влиянием сочетанной озono-фаготерапии и традиционного лечения**

Значения ИЛ-6, пг/мл	Озонофаготерапия n=151		Традиционная терапия n=84	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	10080	6155	6721,5	5800
	(5436; 20000)	(3224; 16009)***	(4047,5; 12525)	(3450; 10846,5)**

Примечание: статистическая значимость различий: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как проиллюстрировано в таблице 22, изначально, до лечения, во Ib подгруппе пациенток (n=151) исходная концентрация интерлейкина-6 в менструальной крови больных с ХЭ составляла 10080(5436; 20000) пг/мл, а в группе контроля (n=84) — 6721,5 (4047,5; 12525) пг/мл. Через 2,5-3 месяца после сочетанной озonoфаготерапии уровень ИЛ-6 существенно снизился до 6155 (3224; 16009) пг/мл (p<0,001), тогда как после традиционного лечения динамика не была столь же отчетливой: с 6721,5 (4047,5; 12525) до 5800 (3450; 10846,5) пг/мл (p<0,01). При этом исходно в Ib подгруппе больных только в 7,9% случаев уровни провоспалительного цитокина составляли норму, в контрольной же группе этот показатель был равен 11,9%. По завершении озonoфаготерапии у 19,4% женщин ИЛ-6 определялся в пределах референсных значений, после традиционного лечения — у 17% больных.

Из таблицы 23 видно, что снижение уровней Е-селектина имеет место в обеих группах пациенток, однако после проведения озono-фаготерапии эта динамика более выражена. Так, нормальных значений данный параметр

достиг у 66,1% больных в Iб подгруппе, тогда как в группе контроля — у 32,6% ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 23 – Изменение уровней Е-селектина в менструальной крови под влиянием озono-фаготерапии и традиционной терапии**

Параметр и его значения	Озонофаготерапия n=109		Традиционная терапия n=84	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Е-селектин</b>	37,28 (27,04; 43,35)	30,64 (9,95; 33,28)***	37,85 (21,8; 45,0)	34,0 (21,55; 42,0)**

Примечание: статистическая значимость: \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

Исходно, до начала лечения, в Iб подгруппе больных уровень антиоксидативного фермента ГПО-1 в 79 (72,5%) случаев был снижен. В группе контроля подобная ситуация отмечалась у 29 (67,4%) пациенток. Судя по оценке концентраций ГПО-1 в менструальной крови, существенных изменений данного параметра не произошло ни в одной из сравниваемых групп больных ( $p > 0,05$ ) — таблица 24.

**Таблица 24 – Изменение уровней ГПО-1 в менструальной крови под влиянием озono-фаготерапии и традиционной терапии**

Параметр и его значения	Озонофаготерапия n=109		Традиционная терапия n=43	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>ГПО-1</b>	2,31(0,004; 4,31)	2,2(0,45; 4,65)	2,56(0,8; 4,0)	2,8(2,1; 5,0)

Таким образом, использование схемы сочетания медицинского озона и препаратов бактериофагов позволяет нивелировать проявления эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным лечением ХЭ, при этом не оказывая существенного влияния на локальную антиоксидантную систему защиты.

На основании трех биомаркеров мы вычислили интегративный показатель Р в обеих группах больных. Так, до проведения озonoфаготерапии Р составлял 0,94(0,89; 0,99), а после лечения значительно снизился до

0,81(0,76; 0,92) ( $p=0,003$ ), тогда как перед проведением традиционной терапии уровень  $P$  был 0,86(0,72; 0,90), а через 2,5-3 месяца по завершении лечения существенно не изменился — 0,81(0,75; 0,91) ( $p=0,046$ ).

### **Изменения морфологических и иммуногистохимических параметров у пациенток с ХЭ**

В образце ткани эндометрия, взятого в процессе пайпель-биопсии, оценивалось присутствие морфологических признаков ХЭ: лимфоидных инфильтратов, фиброза стромы и стенок спиральных артерий, а также плазматических клеток (таблица 25).

**Таблица 25 – Частота встречаемости морфологических признаков ХЭ до и после лечения у пациенток основной группы и группы сравнения**

Морфологические показатели ХЭ	Озонофаготерапия				Традиционная терапия				$p^x$
	До лечения $n=134$ абс, %	После лечения $n=47$ абс, %	Разница динамики уменьшения частоты	$p^*$	До лечения $n=56$ абс, %	После лечения $n=41$ абс, %	Разница динамики уменьшения частоты	$p^*$	
Лимфоидные инфильтраты	130 97,01%	26 55,3%	41,7%	0,008	53 94,6%	30 73,2%	21,4%	0,028	0,01
Фиброз стромы	131 97,8%	46 97,8%	0	-	55 98,2%	40 97,6%	0,6%	0,82	0,87
Плазматич. клетки	105 78,4%	25 53,2%	25,2%	<0,001	47 83,9%	28 68,3%	15,6%	0,035	0,02
Кольцевид. склероз сосудов	59 44,02%	19 40,4%	3,62%	0,052	22 39,3%	21 36,6%	2,7%	0,081	0,07

Примечание:  $p^*$  – критерии статистической значимости различий результатов до и после лечения;  $p^x$  – критерии статистической значимости различий результатов после лечения между основной и группой сравнения

Как следует из данных таблицы 25, существенный эффект наблюдался от проведенной сочетанной озонотерапии, а именно более выражено, в отличие от группы больных с традиционным лечением, снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. Значимого уменьшения частоты фиброза стромы эндометрия в обеих группах не прослеживается. Что касается кольцевидного склероза спиральных артерий, то после проведенного лечения в контрольной группе динамики не отмечено, а в Ib подгруппе имеется некоторая тенденция к снижению этого признака ( $p=0,052$ ).

У части пациенток для повышения объективности морфологической диагностики выполнялось также иммуногистохимическое исследование с определением CD-138 и CD-56 (таблица 26). Параметры иммуногистохимического исследования представлены в таблице.

**Таблица 26 – Количественный состав лимфоцитов эндометрия у пациенток с ХЭ основной группы и группы контроля**

Фенотип лимфоцитов	Количество клеток в 10 полях зрения, M(SD)						p <sup>z</sup>
	Озонотерапия			Традиционная терапия			
	До лечения, n=44	После лечения, n=23	p*	До лечения, n=28	После лечения, n=13	p*	
CD-138	5,9(0,5)	1,8(0,2)	0,002	6,0(0,39)	4,9(0,23)	0,064	<0,005
CD-56	34,6(1,1)	17,5(0,3)	0,003	35,65(1,1)	30,8(1,81)	0,081	0,001

Примечание: p\* – критерии статистической значимости разности результатов до и после лечения; p<sup>z</sup> – критерии статистической значимости разности результатов после лечения между основной и группой сравнения

Из таблицы 26 следует, что исходные численные значения количества клеток, экспрессирующих маркеры плазматических клеток (CD-138) и натуральных киллеров (CD-56), характеризовали умеренную выраженность хронического воспаления в полости матки. В результате лечения их количество наиболее отчетливо снизилось после применения медицинского озона и препаратов

бактериофагов по сравнению с традиционной терапией, причем нормальных значений уровни CD-138 в Ib подгруппе достигли у 68% больных, а в группе контроля — лишь у 32%. Что касается CD-56, то к норме данный параметр после лечения пришел в 19,5% случаев после проведенной озонотерапии и в 11,5% после общепринятого лечения ХЭ.

Таким образом, сочетание применения медицинского озона и бактериофагов приводит к быстрому стиханию воспалительной реакции в эндометрии за счет адекватной санации полости матки. Это подтверждает позитивная динамика частоты выявления этиологических факторов ХЭ, доплерометрических показателей СЭЖ, параметров менструальной крови и результатов морфологического и ИГХ-исследования.

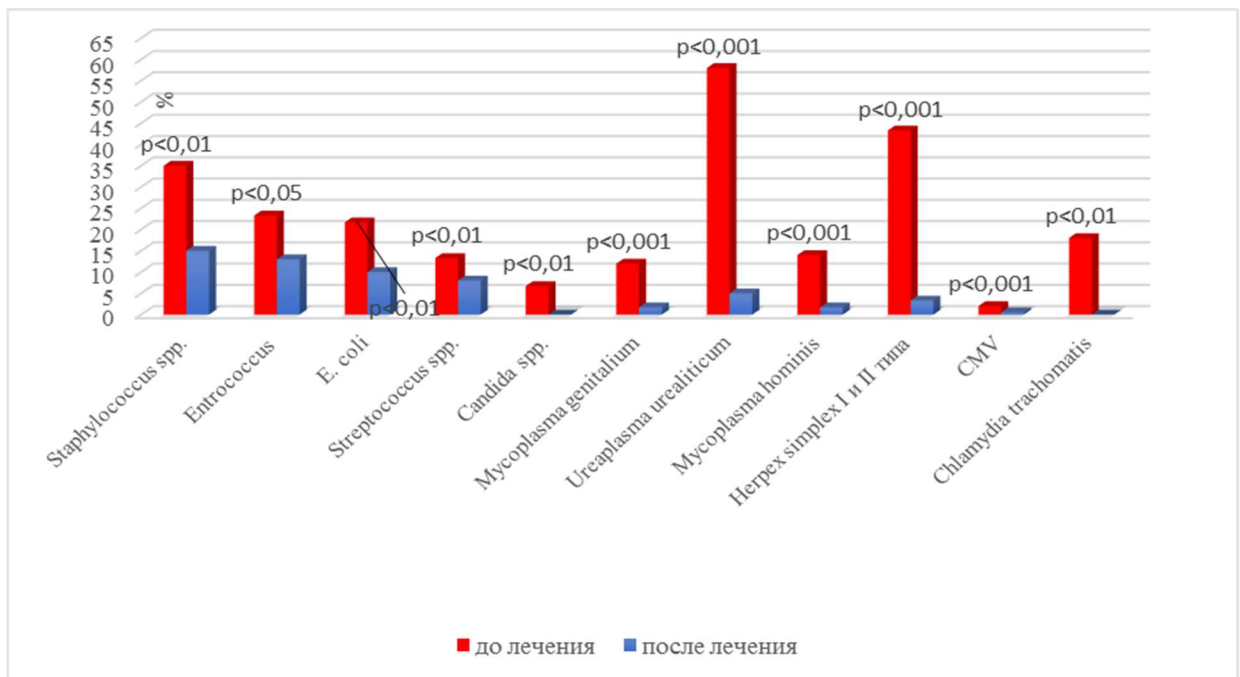
### **6.3. Влияние биорезонансной магнитотерапии в комплексном противовоспалительном лечении на микробиоценоз полового тракта, доплерометрическую картину эндометрия, иммунологические и морфологические параметры**

Исходно микрофлора полового тракта пациенток Ib подгруппы была представлена специфическими микробами (бактериями и вирусами) и различными микроорганизмами из числа условно-патогенных в различных ассоциациях (рисунок 18).

В процессе проведенной сочетанной низкочастотной биорезонансной электромагнитной (БЭМТ) и антимикробной терапии произошло значимое уменьшение частоты выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Так, отмечено снижение количества *Mycoplasma genitalium* в 7,06 раз ( $p < 0,001$ ), *Mycoplasma hominis* в 8,2 раза ( $p < 0,001$ ), *Ureaplasma urealyticum* в 11,6 раз ( $p < 0,001$ ), *Herpes simplex* в 13,1 раз ( $p < 0,001$ ), CMV в 4 раза ( $p < 0,001$ ), стафилококков в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), кишечной палочки в 2,17 раза ( $p < 0,01$ ), энтерококков в 1,79 раза ( $p < 0,05$ ), стрептококков в 1,66 раза ( $p < 0,01$ ); *Chlamydia trachomatis* и грибы после

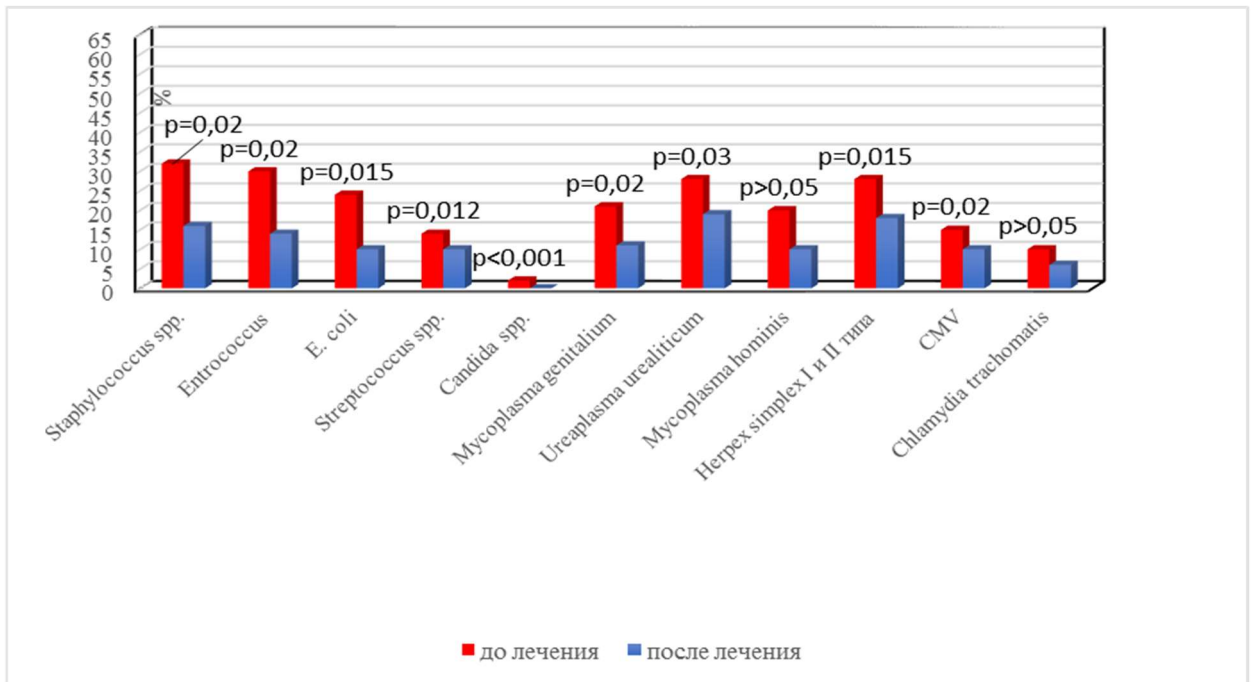


проведения ЭМТ в сочетании с антимикробной терапией в нижнем отделе половых путей не определялись ( $p<0,01$ ).



**Рисунок 18. Количественная характеристика микрофлоры нижнего отдела полового тракта до и после проведения сочетанной биорезонансной ЭМ и антимикробной терапии (n=60)**

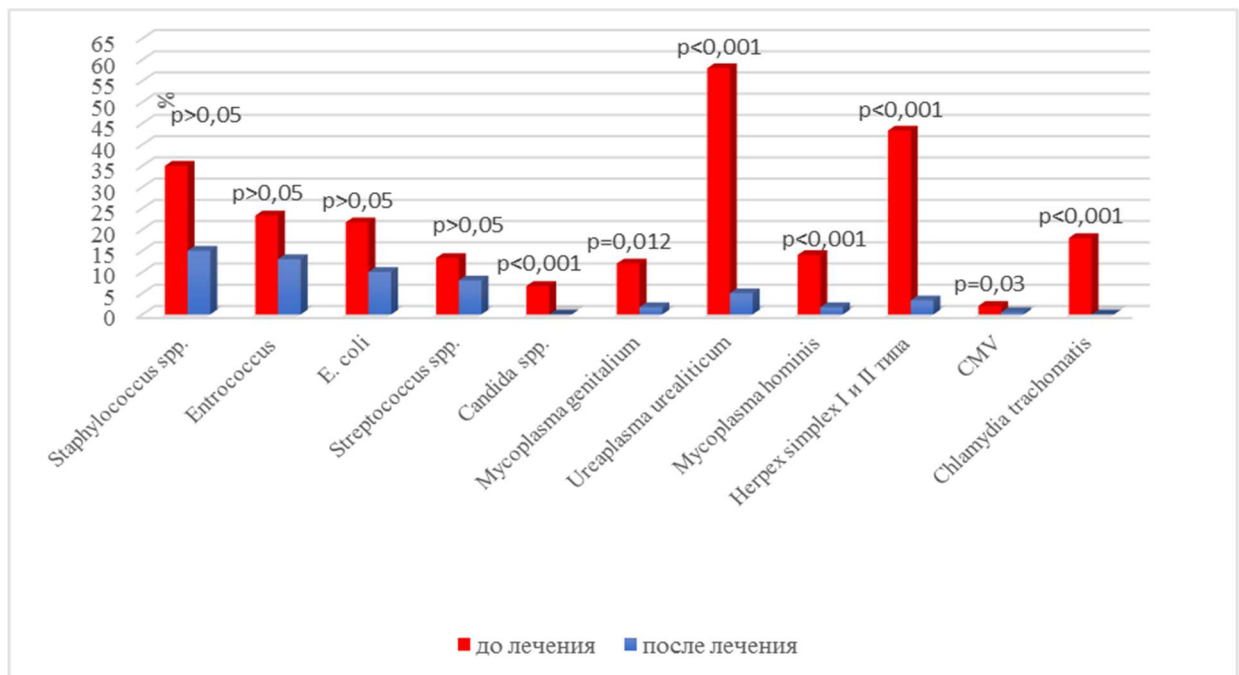
Динамика изменения частоты детекции микроорганизмов в группе контроля представлена на рисунке 19, из диаграмм которого видно, что после проведения традиционной антимикробной терапии снижение частоты выявления специфической и условно-патогенной флоры было не столь существенным в сравнении с пациентками, прошедшими лечение с включением биорезонансной ЭМТ. Так, детекция таких инфекционных агентов, как *Mycoplasma genitalium* сократилась в 1,4 раза ( $p=0,02$ ), *Ureaplasma urealyticum* в 1,25 раза ( $p=0,03$ ), CMV в 1,86 раз ( $p=0,02$ ), а *Herpes simplex I и II* типа в 1,56 раз ( $p=0,015$ ); стафилококки и энтерококки уменьшились в 1,6 раз ( $p=0,02$ ), кишечная палочка в 1,8 раз ( $p=0,015$ ), стрептококки в 2,5 раза ( $p=0,012$ ), кандиды — в 3 раза ( $p<0,001$ ), что в значительной мере уступает элиминирующей схеме с БЭМТ.



**Рис. 19. Количественная характеристика микрофлоры нижнего отдела полового тракта до и после проведения традиционной общепринятой терапии ХЭ (n=50)**

Что касается обсемененности полости матки, то стоит отметить, что на фоне доминирования полимикробных бактериально-вирусных ассоциаций в 60% случаев встречалось сочетание с условно-патогенной флорой (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. Coli*), микоплазмами (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*) и вирусной инфекцией (ВПГ, ЦМВ). Характеристика микрофлоры эндометрия данной подгруппы представлена на рисунке 20. Как показано на дпнном рисунке, в результате лечения с применением биорезонансной ЭМ и антимикробной терапии позитивная динамика относительно saniрующего воздействия на эндометрий проявлялась в существенном уменьшении частоты выявления ряда микроорганизмов, преимущественно из числа абсолютных патогенов, специфических бактерий и вирусов. В частности, количество *Mycoplasma genitalium* снизилось в 3,53 раза ( $p=0,012$ ), *Mycoplasma hominis* в 5,88 раз ( $p<0,001$ ), *Ureaplasma urealiticum* 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 меньшей степени сочетанное воздействие с включением низкочастотной ЭМТ оказало влияние на группу условно-патогенных микроорганизмов, включая стафилококки, кишечную палочку, энтерококки и стрептококки.



**Рис. 20. Количественная характеристика микрофлоры эндометрия до и после проведения сочетанной биорезонансной ЭМ и антимикробной терапии (n=60)**

Очевидно, что биорезонансная электромагнитная терапия в комплексном лечении ХЭ, обусловленного смешанной бактериально-вирусной инфекцией, обладает выраженным элиминирующим эффектом и способствует снижению обсемененности влагалища, цервикального канала и эндометрия, что проявляется в значимом уменьшении частоты выявления в первую очередь специфических микроорганизмов (абсолютных патогенов) и их ассоциаций.

**Результаты доплерометрического исследования субэндометриального кровотока**

В ходе клинической оценки эффективности лечения ХЭ было проанализировано, каким образом биорезонансная низкочастотная электромагнитная терапия в сочетании с антимикробным воздействием влияет на перфузионные параметры эндометрия. Допплерометрические показатели до и после проведенного лечения приведены в таблице 27.

**Таблица 27 – Сравнительная характеристика параметров субэндометриального кровотока при проведении биорезонансной ЭМ, антимикробной терапии и традиционного лечения**

Сосуды СЭК и параметры ИР	Биорезонансная ЭМ и антимикробная терапия n=60		Традиционная терапия n=50	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>РА</b>	0,7 (0,65; 0,71)	0,64 (0,58; 0,69)***	0,69 (0,62; 0,78)	0,6 (0,58; 0,72)*
<b>БА</b>	0,62 (0,54; 0,68)	0,58 (0,5; 0,6)***	0,63 (0,6; 0,74)	0,52 (0,51; 0,65)
<b>СА</b>	0,64 (0,56; 0,74)	0,56 (0,45; 0,56)***	0,6 (0,52; 1,1)	0,58 (0,46; 1,0)

Примечание: статистическая значимость: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Данные таблицы 27 свидетельствуют о том, что достоверные изменения в динамике ИР до и после лечения с применением низкочастотной БЭМТ и антимикробных препаратов отмечены лишь относительно радиальных артерий (p<0,05), кровотоков на уровне базальных и спиральных сосудов существенно не изменился в сравнении с традиционным лечением (p=0,62).

**Изменение концентраций провоспалительного цитокина в менструальной крови у больных с хроническим эндометритом**

**Таблица 28 – Изменение уровней ИЛ-6 в менструальной крови под влиянием сочетанной биорезонансной электромагнитной и антимикробной терапии и традиционного лечения**

Значения ИЛ-6, пг/мл	Биорезонансная ЭМ+антимикробная терапия n=60		Традиционная терапия n=50	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	25718,7 (20770; 31624)	3845,5 (2920; 4332)***	26488,6 (20980; 30976)	6420 (5190; 7540)***

Примечание: статистическая значимость: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как следует из данных таблицы 28, в обеих группах прослеживается позитивная динамика концентрации показателя ИЛ-6 в менструальных выделениях под влиянием соответствующих методов лечения, однако, в подгруппе с применением биорезонансной электромагнитной терапии эти изменения наиболее выражены. Так, уровень ИЛ-6 в менструальной крови у пациенток Iв подгруппы статистически значимо снизился и составил 3845,5 (2920; 4332) пг/мл (p<0,05), достигнув нормы по прошествии 2,5–3 месяцев у подавляющего большинства больных (94,4%). Что касается группы сравнения с применением традиционной терапии, то в ней также наблюдалось значимое уменьшение концентрации ИЛ-6 в менструальной крови, однако через 3 месяца данный параметр нормы не достиг — 6420 (5190; 7540) пг/мл.

### ***Изменения морфологических и иммуногистохимических параметров у пациенток с ХЭ***

Присутствие типичных морфологических признаков ХЭ у обследованных больных представлено в таблице 29, из данных которой видно, что значимый эффект наблюдался от проведенной биорезонансной электромагнитной терапии в сочетании с медикаментозным антимикробным воздействием, где более существенно, в отличие от группы больных с традиционным лечением, снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия.

Существенного уменьшения частоты фиброза стромы и склерозирования спиральных артерий после проведенного лечения в обеих группах не наблюдалось.

**Таблица 29 – Частота морфологических признаков ХЭ у пациенток основной группы и группы сравнения**

Морфологические показатели ХЭ	Биорезонансная ЭМ+антимикробная терапия				Традиционная терапия				p <sup>z</sup>
	До лечения n=60 абс,%	После лечения n=43 абс, %	Разница динамика уменьшения частоты	p*	До лечения n=56 абс, %	После лечения n=41 абс, %	Разница динамика уменьшения частоты	p*	
Лимфоидные инфильтраты	59 98,3%	24 55,8%	42,5%	0,008	53 94,6%	30 73,2%	21,4%	0,028	0,01
Фиброз стромы	59 98,3%	42 97,7%	0,6%	0,89	55 98,2%	40 97,6%	0,6%	0,82	0,87
Плазматич. клетки	56 93,3%	23 53,4%	39,9%	<0,001	47 83,9%	28 68,3%	15,6%	0,035	0,02
Кольцевид. склероз сосудов	26 43,3%	18 41,8%	1,5%	0,06	22 39,3%	21 36,6%	2,7%	0,081	0,07

Примечание: p\* – критерии статистической значимости результатов до и после лечения (p<0,05); p<sup>z</sup> – критерии статистической значимости результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05)

У части пациенток для повышения объективности морфологической диагностики выполнялось также иммуногистохимическое исследование с определением CD-138 и CD-56 (таблица 30). Из таблицы следует, что исходные численные значения количества клеток, экспрессирующих маркеры плазмочитов (CD-138) и натуральных киллеров (CD-56), характеризуют умеренную выраженность хронического воспаления в полости матки. После

проведенного лечения их количество наиболее отчетливо снижается после применения сочетанной схемы с БЭМТ по сравнению с традиционной терапией, причем нормальных значений уровни CD-138 в Iв подгруппе достигли у 57% больных, а в группе контроля — у 32%. Что касается CD-56, то к норме данный параметр после лечения пришел в 16,3% случаев у пациенток Iв подгруппы и в 11,5% у пациенток контрольной группы.

**Таблица 30 – Количественный состав лимфоцитов эндометрия у пациенток с ХЭ до и после проведения биорезонансной и антимикробной терапии и традиционного лечения**

Фенотип лимфоцитов	Количество клеток в 10 полях зрения, M(SD)						
	Биорезонансная ЭМ+антимикробная терапия			Традиционная терапия			p <sup>z</sup>
	До лечения, n=29	После лечения, n=20	p*	До лечения, n=28	После лечения, n=13	p*	
CD-138	6,9 (0,6)	2,1 (0,45)	0,011	6,0 (0,39)	4,9 (0,23)	0,064	<0,005
CD-56	35,3 (1,4)	19,2 (0,3)	0,021	35,65 (1,1)	30,8 (1,81)	0,081	0,001

Примечание: p\* – критерии статистической значимости различия результатов до и после лечения; p<sup>z</sup> – критерии статистической значимости различия после лечения между основной и группой сравнения

Таким образом, применение метода биорезонансной ЭМТ в комплексном лечении ХЭ, обусловленного ассоциациями специфических и неспецифических инфекционных агентов, обеспечивает позитивный эффект относительно снижения частоты выявления контаминантов, улучшения некоторых доплерометрических параметров СЭК, снижением концентрации ИЛ-6 в менструальных выделениях, а также позитивной динамикой ряда морфологических и иммуногистохимических показателей, что может свидетельствовать об адекватной подготовке слизистой полости матки к наступлению и вынашиванию последующей беременности.

#### 6.4. Корреляционный анализ параметров, характеризующих особенности течения ХЭ

В рамках настоящего исследования проведен *корреляционный анализ* по методу Спирмана с оценкой взаимосвязей ряда различных параметров, характеризующих хроническое воспаление эндометрия у обследованных больных: длительность заболевания, морфологический тип воспаления, уровень интерлейкина-6 в менструальной крови, характер микрофлоры в полости матки.

Было установлено, что при увеличении длительности заболевания у пациенток с ХЭ уровень ИЛ-6 постепенно снижается (коэффициент корреляции  $-0,108$ ,  $p < 0,023$  — статистически значимая отрицательная корреляция). Кроме того, длительность заболевания слабо обратно коррелирует (коэффициент Спирмана  $-0,011$ , уровень значимости  $p = 0,45$ ) с вероятностью микробной контаминации полости матки, т. е. чем продолжительнее протекает воспалительный процесс, тем меньше вероятность того, что удастся обнаружить микрофлору в эндометрии.

Что касается морфотипа воспаления (гипо-, гипер- и нормопластический варианты) и содержания ИЛ-6 в менструальных выделениях, то было отмечено, что чем выше уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в менструальной крови, тем более вероятно развитие воспаления по гипертипу (коэффициент корреляции в данном случае составил  $0,181$  (положительная связь) при высоком уровне значимости  $p < 0,001$ ).

Анализ частоты встречаемости (f) неспецифической и специфической микрофлоры при каждом из морфотипов воспаления свидетельствует о том, что при гипо- и нормопластическом вариантах ХЭ наиболее вероятна контаминация условно-патогенными микроорганизмами (f неспецифич.  $0,977$  против  $0,023$  специфич.), тогда как при гиперпластическом — чаще



обнаруживается специфический компонент воспаления как в виде моноинфекции, так и в составе микробных ассоциаций (f специфич. 0,696 против 0,304 неспецифич.).

При анализе взаимосвязи уровней ИЛ-6 и характера микрофлоры эндометрия при ХЭ установлено, что имеется значимая положительная корреляция между данными параметрами (коэффициент Спирмана 0,197,  $p < 0,05$ ). Таким образом, при высоких концентрациях ИЛ-6  $\geq 10000$  пг/мл вероятнее наличие специфического характера инфекции, вызывающей ХЭ (вирусы, хламидии, микоплазмы). При умеренно повышенных уровнях цитокина  $< 10000$  пг/мл чаще всего отмечается условно-патогенная флора в полости матки (кишечные палочки, стафилококки, стрептококки, энтерококки, клебсиеллы, анаэробы, грибы), поддерживающая воспаление.

Основываясь на вышеописанных аспектах, для установления взаимосвязи между вероятностью обсемененности эндометрия инфекционными агентами и уровнем ИЛ-6 в менструальной крови, был проведен *корреляционный анализ*, в рамках которого разработана программа, выдающая коэффициенты формулы логистической регрессии на основе данных.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_1 + b)}} \quad P \in [0, 1]$$

$x_1$  - ИЛ6

$a = 4,446 * 10^{-5}$

$b = -0,4247$

На вход формулы подавались анализы пациентки, характеризующие концентрацию ИЛ-6 в менструальной крови ( $x_1$ ), а на выходе была представлена вероятность инфицирования эндометрия.

В ходе исследования был определен предполагаемый порог, указывающий на присутствие инфекции в эндометрии 0,47 (47,4%). При

наличии возбудителя уровень ИЛ-6 в менструальной крови соответствовал 7000 пг/мл (для Immulite-1000). Таким образом, при величине ИЛ-6 в менструальных выделениях  $\geq 7000$  пг/мл, с большой вероятностью предполагается присутствие инфекционного агента в эндометрии, что требует проведения углубленных дополнительных методов исследования для идентификации этиологических факторов.

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

**ГЛАВА VII. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ  
ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ»  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕАБИЛИТИРУЮЩИХ  
МЕРОПРИЯТИЙ**

*Параметры ультразвукового и доплерометрического исследования  
«тонкого эндометрия»*

С учетом того факта, что прирост толщины эндометрия может обеспечить четкое представление о его состоянии, в рамках настоящего исследования были проанализированы изменения показателя М-эхо в предполагаемое «окно имплантации» до и через 2,5-3 месяца после восстановительных мероприятий с использованием сочетанной плацентарно-лазерной, а также циклической гормональной и физиотерапии (таблица 31).

**Таблица 31 – Динамика изменений показателя М-эхо во II фазе цикла у пациенток основной и контрольной групп с «тонким эндометрием» при различных восстановительных воздействиях**

Показатель М-эхо (мм) M±m	Плацентарно-лазерная терапия, n=111			Традиционная терапия, n=56			p <sup>χ</sup>
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
	5,92±0,11	8,4±0,03	<0,001	5,97±0,13	7,06±0,14	0,135	

Примечание: p\* – критерии статистической значимости различия результатов до и после лечения; p<sup>χ</sup> – критерии статистической значимости различия результатов после лечения между основной и контрольной группами

Из таблицы 31 следует, что в обеих группах отмечалось увеличение показателя М-эхо под воздействием различных восстановительных мероприятий, однако динамика прироста толщины эндометрия у пациенток в группе с применением сочетанной плацентарно-лазерной терапии более

выражена в сравнении с традиционным подходом, причем различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что 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, тогда как в контрольной группе подобных результатов удалось добиться лишь в 12,5% случаев.

Структурные изменения, зафиксированные при помощи ультразвукового исследования в постовуляторном периоде, исходно визуализировались как истончение, неоднородность структуры и несоответствие фазе цикла, наличие гиперэхогенных включений в базальном слое эндометрия.

После проведенной терапии нормальная трехслойная эхоструктура эндометрия, оцененная в «окно имплантации», восстановилась в 92,5% случаев в основной группе и в 68% в контрольной.

В ходе клинической оценки эффективности реабилитации тонкого эндометрия мы проанализировали, каким образом меняется состояние микроциркуляции субэндометриальной зоны после различных лечебно-восстановительных воздействий. С этой целью проводилось УЗ-доплерометрическое исследование ИР радиальных, базальных и спиральных артерий.

Поскольку данные выборки не соответствовали нормальному распределению, статистический анализ изменений проводился с использованием непараметрических критериев (таблица 32).

**Таблица 32 – Сравнительная характеристика параметров СЭЖ у пациенток с тонким эндометрием до и после проведения различных реабилитирующих мероприятий**

Сосуды и параметры ИР Me(Q1; Q3)	Основная группа, n=111			Контрольная группа, n=56			p <sup>z</sup>
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
РА	0,87 (0,74;0,88)	0,64 (0,6;0,69)	<0,001	0,84 (0,79;0,89)	0,77 (0,68;0,8)	<0,001	<0,001
БА	0,70 (0,56;0,72)	0,55 (0,52;0,61)	<0,001	0,76 (0,7;0,88)	0,68 (0,6;0,76)	<0,001	<0,001
СА	1,0 (0,52;1,1)	0,54 (0,48;1,0)	<0,001	1,0 (1,0;1,1)	0,98 (0,67;1,0)	0,03	<0,001

Примечание: p\* – критерий статистической значимости различия результатов до и после лечения p<sup>z</sup> – критерий статистической значимости различия результатов после лечения между основной и контрольной группами

Как видно из таблицы 32, в обеих группах больных отмечалось статистически значимое улучшение перфузионных характеристик эндометрия на уровне радиальных и базальных артерий, при этом у пациенток после сочетанной плацентарно-лазерной терапии отчетливая динамика восстановления кровотока в мельчайших сосудах (спиральных артериях) была наиболее выражена по сравнению с группой контроля.

Для выяснения равномерности и значимости изменений в анализируемых параметрах групп больных с «тонким эндометрием» мы провели вычисление коэффициентов корреляции для непараметрических критериев и уровней значимости различий до и после лечебно-реабилитирующих мероприятий (таблица 33). Выше среднего и высокие коэффициенты корреляции Спирмана (r) анализируемых параметров кровотока, а также уровни односторонней значимости p<0,001 свидетельствуют о равномерности и пропорциональности изменения значений в ходе лечебно-восстановительного воздействия на «тонкий

эндометрий» гидролизата плаценты в сочетании с ИК-лазером на всю выборку данных параметров.

**Таблица 33 – Значения коэффициентов корреляции Спирмана и уровней значимости анализируемых выборок параметров ИР сосудов СЭК до и после плацентарно-лазерной терапии пациенток с «тонким эндометрием»**

Статистические параметры и группы выборок	Выборка ИР РА до и после	Выборка ИР БА до и после	Выборка ИР СА до и после
Коэффициент корреляции Спирмана ( $r_{xy}$ )	0,64	0,73	0,76
Уровень значимости (p-value)	<0,001	<0,001	<0,001

Данные таблицы 34 демонстрируют, что средние ранги в соответствующих выборках параметров ИР после лечения существенно различаются в сторону их преобладания после традиционной терапии, при этом уровни односторонней значимости  $p < 0,001$ . Это свидетельствует о том, что через 2,5-3 месяца восстановление кровотока в сосудах среднего и мелкого порядка после сочетанной плацентарно-лазерной терапии происходит существенно эффективнее по сравнению с группой контроля, где проводилась общепринятая терапия.

**Таблица 34 – Статистика уровня значимости различий по критерию Уилкоксона для групп параметров ИР у пациенток в результате применения плацентарно-лазерной терапии и традиционного лечения**

Статистические параметры и группы выборок	Парные независимые выборки ИР РА после лечения	Парные независимые выборки ИР БА после лечения	Парные независимые выборки ИР СА после лечения
Уровень значимости (p-value)	<0,001	<0,001	<0,001
Средние ранги	65,05/121,57	68,31/115,1	70,73/110,29

В структуре всей выборки пациенток с «тонким эндометрием» отдельный интерес для нас представляли женщины с так называемым «нулевым» кровотоком в сосудах субэндометриальной зоны. Очевидно, подобные ситуации отражают наиболее глубинные поражения в ткани слизистой полости матки на фоне вторичных морфо-функциональных расстройств. Мы проанализировали, каким образом разные методики реабилитации эндометрия влияют на восстановление его перфузионных характеристик в тех ситуациях, когда ИР в радиальных, базальных и/или спиральных артериях измерить не представлялось возможным, т. е. мелкие сосуды изначально либо не визуализировались, либо локусы кровотока были единичными. С целью математической обработки интересующих значений и для обеспечения возможности сравнения в тех ситуациях, когда сосуды не лоцировались, по аналогии с градацией ИР анализируемому параметру было присвоено значение «1,1», при наличии единичных локусов кровотока — «1,0». Из таблицы 35 видно, что группы пациенток с ТЭ изначально достоверно не отличались по сравниваемым параметрам ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 35 – Состояние перфузионных характеристик у пациенток с «нулевым» кровотоком на фоне «тонкого эндометрия» до и после проведения различных реабилитирующих мероприятий**

Сосуды и параметры ИР	Плацентарно-лазерная терапия n=40		Традиционная терапия n=27	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>РА</b>	0,89 (0,73; 0,9)	0,65 (0,6; 0,71)***	0,86 (0,76; 0,89)	0,78 (0,66; 0,82)***
<b>БА</b>	0,67 (0,6; 1,0)	0,58 (0,54; 0,70)***	0,85 (0,69; 0,89)	0,76 (0,58; 0,79)***
<b>СА</b>	1,1 (1,1; 1,1)	1,0 (0,66; 1,1)***	1,1 (1,1; 1,1)	1,0(1,0; 1,1)***

Примечание: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как следует из таблицы 35, на основании анализа динамики медианных значений измеренных индексов резистентности сосудов различного порядка, восстановление перфузии эндометрия в ответ на сочетанную плацентарно-

лазерную терапию происходит более полноценно по сравнению с традиционным лечением.

С целью уточнения равномерности и значимости изменений в анализируемых параметрах групп больных с «нулевым кровотоком» в субэндометриальной зоне было проведено вычисление коэффициентов корреляции для непараметрических критериев и уровней значимости различий в ответ на лечебно-реабилитирующие мероприятия (таблица 36).

**Таблица 36 – Значения коэффициентов корреляции Спирмана и уровней значимости анализируемых выборок параметров ИР сосудов СЭЖ до и после плацентарно-лазерной терапии пациенток с исходным «нулевым кровотоком» на фоне «тонкого эндометрия»**

Статистические параметры и группы выборок	Выборка ИР РА до и после лечения	Выборка ИР БА до и после лечения	Выборка ИР СА до и после лечения
Коэффициент корреляции Спирмана ( $r_{xy}$ )	0,696	0,636	-0,181
Уровень значимости (p-value)	<0,001	<0,001	0,262

Из таблицы 36 следует, что корреляция средней силы по Спирману ( $r$ ) при уровне односторонней значимости  $p < 0,001$  имеет место для выборок ИР РА и БА до и после лечения с использованием сочетанного воздействия гидролизата плаценты и низкоинтенсивного лазерного излучения. Эти данные свидетельствуют в целом о равномерности изменений значений в ходе лечебно-восстановительного воздействия на тонкий эндометрий с использованием гидролизата плаценты и ИК-лазера для анализируемых выборок. Для спиральных артерий изменения ИР оказались статистически незначимы ( $p = 0,262$ ), что, очевидно, связано с глубиной нарушений кровотока в мельчайших сосудах и связанных с этим сложностей по его восстановлению.

Аналогичный анализ был проведен для пациенток группы контроля (таблица 37).



**Таблица 37 – Значения коэффициентов корреляции Спирмана и уровней значимости анализируемых выборок параметров ИР сосудов СЭЖ до и после традиционной терапии пациенток с исходным «нулевым кровотоком» на фоне «тонкого эндометрия»**

Статистические параметры и группы выборок	Выборка ИР РА до и после лечения	Выборка ИР БА до и после лечения	Выборка ИР СА до и после лечения
Коэффициент корреляции Спирмана ( $r_{xy}$ )	0,656	0,641	–
Уровень значимости (p-value)	<0,001	<0,001	–

Коэффициенты корреляции Спирмана ( $r$ ) средней силы анализируемых параметров ИР для РА и БА, а также уровни односторонней значимости  $p < 0,001$  демонстрируют в целом равномерные изменения значений в ответ на традиционное лечебно-восстановительное воздействие при «тонком эндометрии». Измерить корреляционные взаимосвязи и определить уровни значимости для ИР спиральных артерий не удалось ввиду монотонности исходных значений ИР СА.

Данные таблицы 38 демонстрируют, что средние ранги в соответствующих выборках параметров ИР РА и БА в основной группе больных с «нулевым кровотоком» ниже по сравнению с группой контроля, что подтверждает тот факт, что через 2,5–3 месяца восстановление микроциркуляции в радиальных и базальных сосудах после сочетанной плацентарно-лазерной терапии происходит существенно эффективнее по сравнению с общепринятым лечением. Что же касается спиральных артерий, то различия между основной и контрольной группами после лечения оказались статистически незначимы ( $p = 0,833$ ).

**Таблица 38 – Статистика уровня значимости различий по критерию Уилкоксона для групп параметров ИР у пациенток в результате применения плаценти-лазерной терапии и традиционного лечения пациенток с «нулевым кровотоком»**

Статистические параметры и группы выборок	Парные выборки ИР РА после лечения	Парные выборки ИР БА после лечения	Парные выборки ИР СА после лечения
Уровень односторонней значимости (p-value)	<0,001	0,023	0,833
Средние ранги	25,03/ 47,30	29,55/ 40,59	33,61/ 34,57

Таким образом, улучшение кровотока в средних и мелких сосудах бассейна маточной артерии в целом происходит эффективнее при использовании сочетания плацентарной и лазерной терапии. Очевидно, это связано со стимулирующим влиянием гидролизата плаценты на клеточные и сосудистые ростовые факторы, а также за счет воздействия инфракрасного лазерного излучения на пролиферативную активность сосудистого эпителия и реологические свойства крови. Однако, у женщин с исходным «нулевым кровотоком» в мельчайших сосудах (спиральных артериях) восстановление перфузии представляет большие трудности как для сочетанного воздействия плацентарного препарата и лазера, так и для традиционного подхода к реабилитации «тонкого эндометрия».

***Изменение концентраций биомаркеров в менструальной крови у больных с «тонким эндометрием»***

Определение биомаркеров в менструальной крови, отражающих различные этиопатогенетические механизмы функциональных расстройств в ткани несостоятельного эндометрия, может помочь оценить эффективность различных лечебно-восстановительных подходов при данной патологии. Эти данные представлены в таблицах 39–41.

**Таблица 39 – Изменение уровней ИЛ-6 в менструальной крови под влиянием сочетанной плацентарно-лазерной и традиционной терапии «тонкого эндометрия»**

Параметр и его значения	Плацентарно-лазерная терапия n=102		Традиционная терапия n=56	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>ИЛ-6</b>	3626 (2257,13; 9725,23)	2860 (2000; 4800)***	3421,5 (1972,5; 3830,0)	3100 (1540; 3237)*

Примечание: \*:p<0,05; \*\*:p<0,01; \*\*\*:p<0,001

Как следует из таблицы 39, по прошествии 2,5-3 месяцев после реабилитации пациенток с «тонким эндометрием» происходит уменьшение концентрации ИЛ-6 в менструальной крови в обеих группах больных. Однако при сочетанном применении гидролизата плаценты и низкоинтенсивного лазерного излучения данные изменения проявляются наиболее ярко, о чем свидетельствует выраженная положительная динамика и нормализация уровня цитокина в сравнении с традиционным лечением (p<0,01).

В следующей таблице отражена динамика изменения маркера эндотелиальной дисфункции под воздействием различных лечебно-реабилитирующих подходов при «тонком эндометрии» (таблица 40).

**Таблица 40 – Изменение уровней Е-селектина в менструальной крови под влиянием сочетанной плацентарно-лазерной и традиционной терапии «тонкого эндометрия»**

Параметр и его значения	Плацентарно-лазерная терапия n=80		Традиционная терапия n=31	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Е-селектин</b>	44,28 (31,44; 58,95)	42,0 (33,45; 51,63)*	46,5 (38,0; 54,0)	46,6 (33,0; 52,1)**

Примечание: \*:p<0,05; \*\*:p>0,05

Из таблицы 40 очевидно, что в группе пациенток, получавших сочетанное воздействие гидролизата плаценты и ИК-лазера отмечена

тенденция к снижению концентрации растворимого Е-селектина в менструальной крови ( $p=0,03$ ). Что касается группы контроля, то после проведения циклической гормонотерапии и физиотерапии статистически значимых изменений в уровне анализируемого параметра не произошло ( $p>0,05$ ). По всей видимости, устранение эндотелиальной дисфункции в случае выраженного тканевого стресса на фоне тонкого эндометрия является довольно сложной задачей ввиду глубины вторичных нарушений в эндотелии.

Для оценки выраженности проявлений оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы защиты в патологическом очаге проанализирована динамика концентраций ГПО-1 в менструальных выделениях под влиянием различных восстановительных мероприятий (таблица 41). Исходно в основной группе больных уровень ГПО-1 был снижен в 70 (88,6%) случаев, в контрольной группе — в 27 (87,1 %).

**Таблица 41 – Изменение уровней ГПО-1 в менструальной крови под влиянием сочетанной плацентарно-лазерной и традиционной терапии «тонкого эндометрия»**

Параметр и его значения	Плацентарно-лазерная терапия n=79		Традиционная терапия n=31	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>ГПО-1</b>	1,2 (0,43; 3,0)	3,6 (2,06; 7,03)***	1,1 (0,375; 2,1)	1,74 (0,88; 2,54)***

Примечание: \*:  $p<0,05$ ; \*\*:  $p<0,01$ ; \*\*\*:  $p<0,001$

Из таблицы 41 видно, что сочетанный подход с применением плацентарного препарата и низкоинтенсивного излучения инфракрасного лазера гораздо более эффективно в сравнении с традиционной терапией нивелирует проявления оксидативного стресса при дисфункции «тонкого эндометрия» за счет стимуляции системы антиоксидантов. При этом нормальных значений данного параметра достигли 43,03% больных при проведении плацентарно-лазеротерапии, тогда как в группе с общепринятым лечением — только 16,1%.

Динамика изменения параметров менструальной крови подтверждается позитивными изменениями интегративного показателя Р. В частности, у пациенток основной группы Р до лечения составлял 0,80, а после лечения — 0,69 ( $p < 0,001$ ), что касается группы контроля, то после традиционной восстановительной терапии значения Р несущественно изменились с 0,81 до 0,78 ( $p = 0,046$ ).

Реализация описанных изменений на тканевом уровне описана в процессе ИГХ- исследования образцов эндометрия.

***Изменения иммуногистохимических параметров в ответ на восстановительные мероприятия у больных с «тонким эндометрием»***

Пациенткам с «тонким эндометрием» в предполагаемое «окно имплантации» для выяснения восприимчивости ткани проводилась оценка экспрессии рецепторов половых стероидов — эстрогена и прогестерона.

Экспрессия эстрогеновых рецепторов в эпителиоцитах желез и элементах стромы слизистой полости матки изначально была существенно снижена по сравнению с нормой в обеих группах пациенток ( $< 200\%$  по H-score).

Что касается прогестероновых рецепторов, то нами не было отмечено значительных различий в их экспрессии как в железистых, так и в стромальных клетках между двумя группами ( $p > 0,05$ ). Экспрессии ПРГ были достаточно яркими как в железах, так и в стромальном компоненте эндометрия, и в целом представляли собой значения, близкие к нормальным (таблица 42).

**Таблица 42 – Характеристика рецепторной чувствительности к половым стероидам до и после различных восстановительных мероприятий у пациенток с «тонким эндометрием»**

Этапы реабилитации		Количество пациенток		Экспрессия рецепторов эстрогенов								Экспрессия рецепторов прогестерона							
				В железах, %				В строме, %				В железах, %				В строме, %			
		Абс.	Относ. %	Слаб	Умерен	Сильн	КЭ	Слаб	Умерен	Сильн	КЭ	Слаб	Умерен	Сильн	КЭ	Слаб	Умерен	Сильн	КЭ
До лечения	Основная	103	100	17	15	32	143	31	23	19	134	7	11	52	185	3	9	68	225
	Контрольная	49	100	30	25	22	146***	31	28	17	138***	20	25	37	181***	7	16	63	228***
После лечения	Основная	32	100	7	10	62	213*	39	36	27	162**	18	27	49	219*	19	26	58	245**
	Контрольная	21	100	6	25	41	179**	16	20	28	140***	9	27	42	189***	6	19	64	236***

Примечание: \*статистически значимые различия между группами ( $p < 0,01$ ); \*\* статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ); \*\*\*статистически незначимые различия между группами ( $p > 0,05$ )

Контрольное ИГХ-исследование проводилось лишь у небольшой части больных с «тонким эндометрием» (исключительно по настоянию репродуктологов) во избежание ухудшения прогноза восстановления слизистой полости матки. У этих женщин через 2,5–3 месяца по окончании реабилитационных воздействий после применения плацентарной и лазерной терапии отмечено существенное увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах со 143% до 213% ( $p < 0,01$ ) и в меньшей степени в строме — от 134% до 162% ( $p = 0,032$ ).

Аналогично отмечен статистически значимый рост восприимчивости к прогестерону в железах и в строме, который после лечения 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 ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при использовании реабилитационного подхода с включением гидролизата плаценты и процедур инфракрасного лазерного излучения у пациенток с «тонким эндометрием» отмечаются более выраженные положительные изменения в отношении прироста толщины и восстановления нормальной эхоструктуры эндометрия, улучшения его перфузионных характеристик, параметров менструальной крови и рецепторной чувствительности в сравнении с традиционной восстановительной терапией.

## ГЛАВА VIII. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И «ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ»

### 8.1. Влияние различных методов лечения и реабилитации больных с ХЭ и «тонким эндометрием» на клинические проявления заболевания

Клиническая эффективность лечебно-реабилитационных программ в исследуемых группах пациенток с ХЭ оценивалась по наличию патологических вагинальных выделений, болей внизу живота, а также характеру изменений менструальной функции.

Постоянные или эпизодические боли внизу живота прекратились у 87% ( $p=0,012$ ) пациенток после терапии с использованием поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с НИЛИ, у 76% ( $p=0,014$ ) больных после лечения с применением процедур медицинского озона и бактериофагов и у 73,2% ( $p=0,017$ ) после биорезонансной ЭМ и антимикробной терапии, тогда как традиционное лечение привело к прекращению болей у 31,6% ( $p=0,022$ ) (рисунок 21).

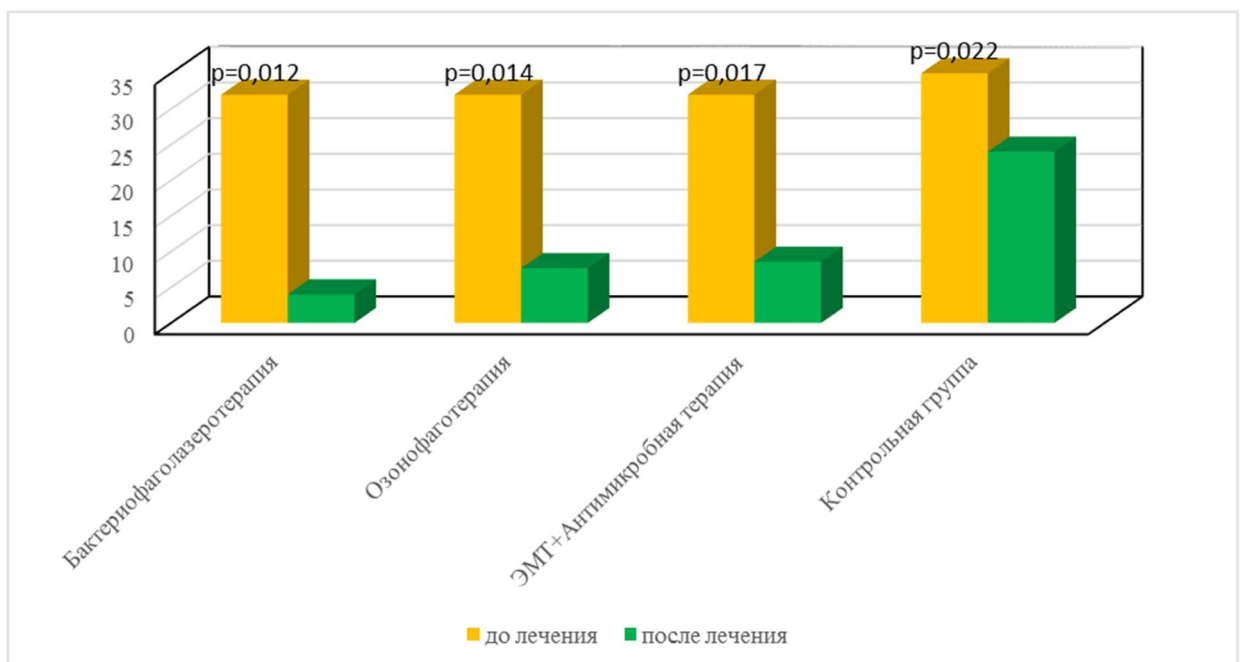
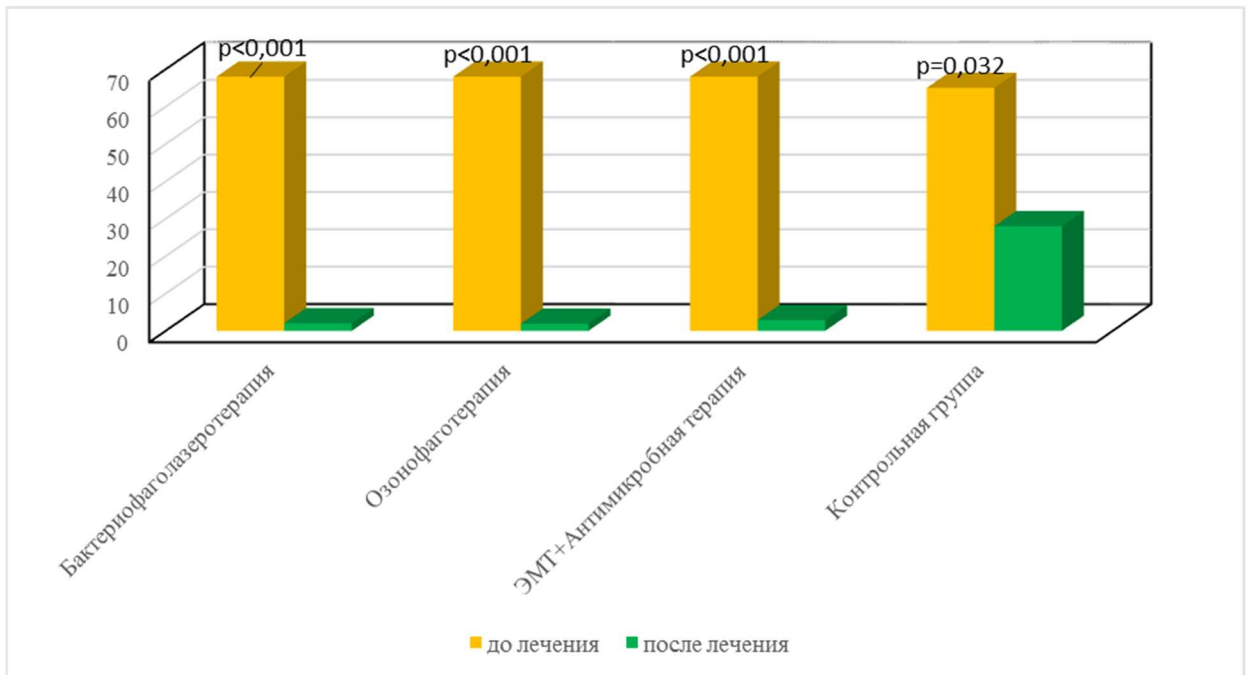


Рис. 21. Влияние различных лечебных воздействий на симптом болей внизу живота при ХЭ

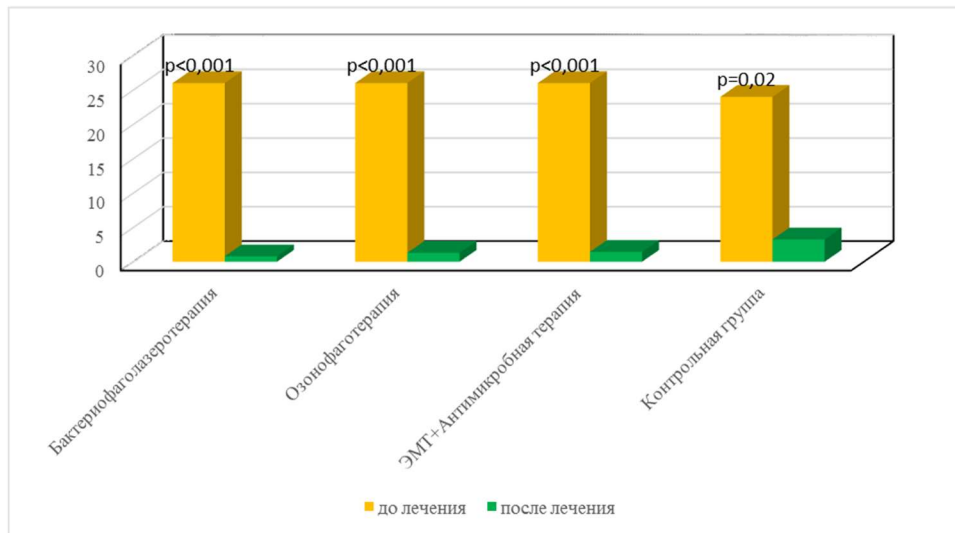


Патологические выделения из половых путей исчезли у подавляющего большинства пациенток основных подгрупп и по завершении бактериофаголазеротерапии они прекратились у 97% больных ( $p < 0,001$ ), после озонотерапии — только у 97,2% ( $p < 0,001$ ), после низкочастотной ЭМТ в сочетании с антимикробной химиотерапией — в 95,8% случаев ( $p < 0,001$ ), а в группе контроля — лишь у 57% женщин ( $p = 0,032$ ) (рисунок 22).



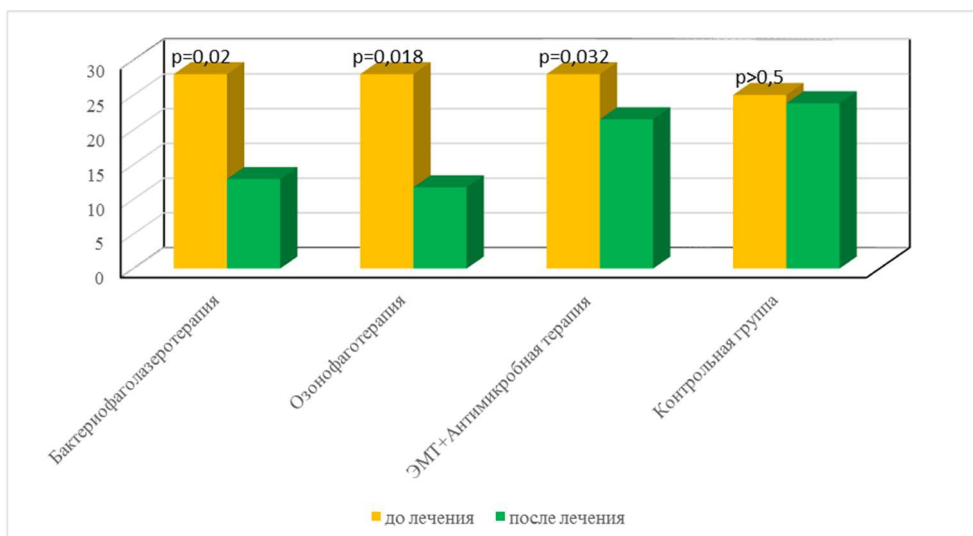
**Рисунок 22. Влияние различных лечебных воздействий на симптом патологических выделений из половых путей при ХЭ**

Что касается симптома дисменореи, то после проведения сочетанной фаголазеротерапии она не наблюдалась в 97% ( $p < 0,001$ ) случаев, после озонотерапии — у 95% ( $p < 0,001$ ) пациенток, по завершении биорезонансной ЭМТ совместно с антимикробным воздействием — у 94,5% женщин ( $p < 0,001$ ), а в контрольной группе больных после общепринятой терапии ХЭ жалобы на болезненные менструации перестали предъявлять 87,5% больных ( $p = 0,02$ ) (рисунок 23).



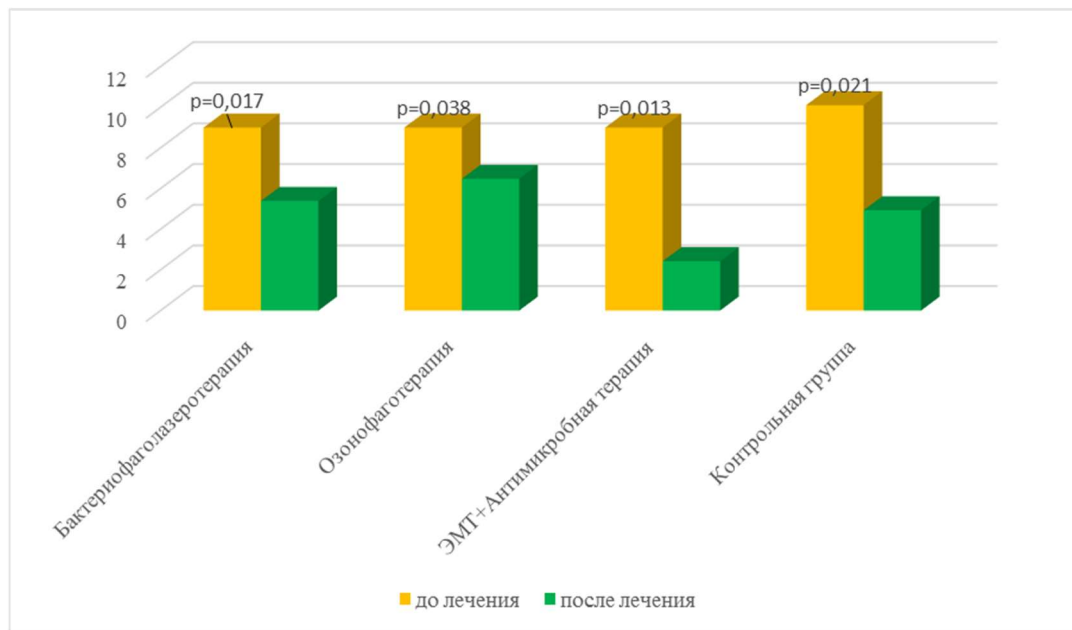
**Рисунок 23. Влияние различных лечебных воздействий на симптом дисменореи при ХЭ**

Изменился и характер менструальной функции у пациенток с ХЭ под воздействием различных методик лечения. В частности, среди пациенток с опсоменореей после сочетанной фаголазеротерапии 54% ( $p=0,02$ ) и после озонофаготерапии 58,3% ( $p=0,018$ ) больных сообщили о том, что менструальная кровопотеря увеличилась практически до нормальной, в группе с биорезонансной ЭМТ и антимикробной терапией подобный эффект отмечен в 22% случаев ( $p=0,032$ ), тогда как после традиционной терапии данный параметр практически не изменился и составил лишь 4,8% ( $p>0,5$ ) от исходных нарушений (рисунок 24).



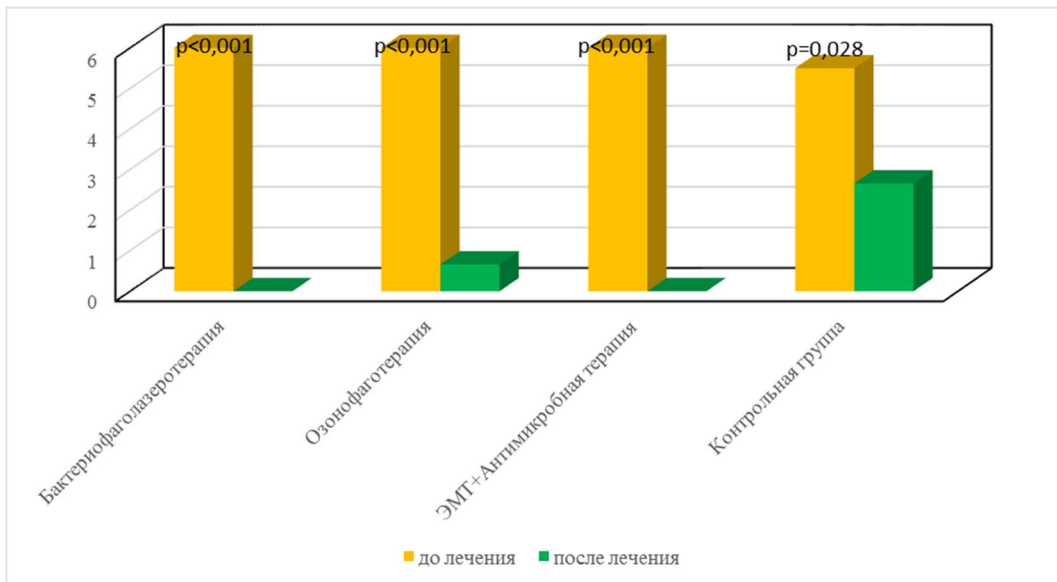
**Рисунок 24. Влияние различных лечебных воздействий на симптом скудных менструаций при ХЭ**

Среди больных с гиперменореей купирование избыточной кровопотери отметили 40% ( $p=0,017$ ) больных после применения бактериофагов и лазера, 28% ( $p=0,038$ ) после использования сочетания озона и фагов и 73% ( $p=0,013$ ) пациенток в результате назначения ЭМТ в сочетании с антимикробными препаратами из числа тех, кто изначально отмечал данные жалобы. У пациенток из группы контроля подобные изменения составили 51,3% ( $p=0,021$ ) (рисунок 25).



**Рисунок 25. Влияние различных лечебных воздействий на симптом гиперменореи при ХЭ**

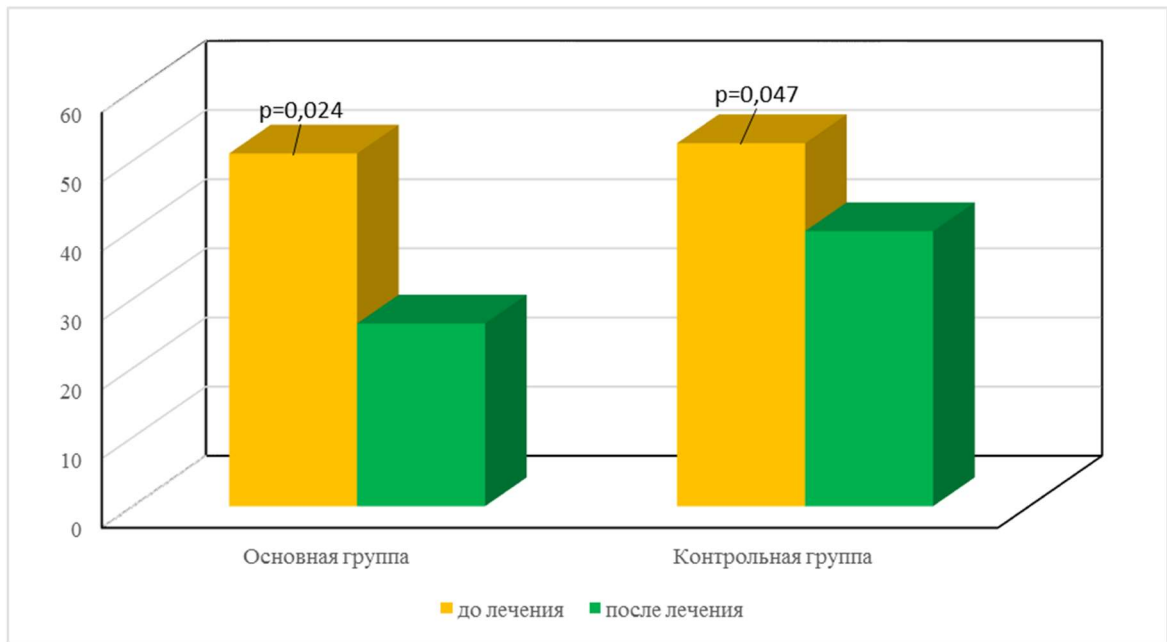
Что касается симптома мажущих кровянистых выделений, то он исчез у всех женщин после курса фаголазеротерапии и биорезонансной ЭМ в сочетании с антимикробной терапией и у 89% ( $p<0,001$ ) пациенток после озонофаготерапии, тогда как в группе контроля о его отсутствии после курса лечения сообщили 52,7% женщин ( $p=0,028$ ), что отражено на рисунке 26.



**Рисунок 26. Влияние различных лечебных воздействий на симптом межменструальных кровянистых выделений при ХЭ**

У пациенток с «тонким эндометрием» исходно доминирующим проявлением был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций (51% в основной и 52,5% в контрольной группе).

По завершении 3 месяцев после проведения сочетанного воздействия с использованием гидролизата плаценты человека и процедур ИК-лазера 27 пациенток (48,2%) доложили о том, что менструальная кровопотеря увеличилась ( $p=0,024$ ). По окончании традиционной восстановительной терапии с включением гормональных препаратов и физиовоздействия лишь 7 больных (24,1%) отметили прирост количества менструальных выделений ( $p=0,047$ ) (рисунок 27). Оценка объема менструальной кровопотери была основана как на субъективных, так и на объективных параметрах (количество и качество применяемых гигиенических средств, показатели менструального календаря).



**Рис. 27. Влияние различных лечебно-реабилитирующих воздействий при ТЭ на симптом скудных менструаций**

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Следует отметить, что в процессе использования предложенных лечебных методик в ряде случаев имели место некоторые побочные эффекты.

В частности, у 4-х пациенток (4%) в процессе совместной лазеро- и бактериофаготерапии наблюдалось кратковременное снижение артериального давления на 10–15 мм рт. ст., что можно рассматривать как побочный эффект при воздействии НИЛИ. Снижение давления происходило непосредственно после процедуры лазерной терапии и сопровождалось субъективным ощущением головокружения. Нормализация состояния пациенток происходила самостоятельно в течение 10–15 минут без применения каких-либо специальных мероприятий. По-видимому, подобные явления можно объяснить сосудорасширяющим действием лазерного излучения и соответствующим перераспределением крови в организме.

У 19 пациенток (7,4%) в ходе внутриматочного введения озонированного физиологического раствора и препарата бактериофагов или в течение ближайшего часа после процедур было отмечено появление спазматических болей внизу живота, что мы связали с быстрым введением охлажденных

растворов в полость матки и возможным забросом их через маточные трубы в полость малого таза. Боли купировались самостоятельно либо назначением стандартных спазмолитиков. У 28 (10,8%) женщин в течение 5–12 часов после введения бактериофагов имел место однократный подъем температуры тела до 37,5–38,8С, который мы объяснили наличием большого количества чувствительной к фагам флоры в полости матки и реализацией известного выраженного бактерицидного эффекта биопрепаратов. Таким больным был усилен водный режим с целью дезинтоксикации и продолжен курс лечения.

В процессе проведения процедур биорезонансной ЭМТ у 7 (11,7%) женщин отмечалось появление ноющих болей внизу живота, в 8 (13,3%) случаях наблюдалось усиление выделений из влагалища, а у 5 (8,3%) больных имел место кратковременный подъем температуры до субфебрильных величин. Все эти эффекты развивались после 4–5 процедуры и, вероятно, объясняются известным феноменом «вторичного обострения» воспалительного процесса. Указанные побочные явления были несущественными и не требовали отмены проводимого курса лечения.

В группе контроля (n=84) в ходе применения традиционных antimicrobных химиопрепаратов 15 (17,9%) больных отмечали побочные эффекты в виде тошноты и рвоты, 13 (15,5%) — расстройства стула, 11 (13,09%) — присоединение кандидоза влагалища, в 3 (3,6%) случаях отмечалась головная боль, что требовало медикаментозной коррекции. У 4 (4,8%) пациенток пришлось менять схему лечения в связи с развившейся аллергической реакцией на антибиотики.

## **8.2. Репродуктивные исходы при использовании различных лечебно-реабилитирующих технологий у пациенток с ХЭ и ТЭ**

Поскольку конечной целью всех лечебных и реабилитирующих воздействий при патологии эндометрия является восстановление фертильности женщины и рождение живого ребенка, в рамках настоящего исследования осуществлялся подробный анализ репродуктивных исходов

после проведения этиопатогенетического лечения ХЭ и ТЭ. Оценка проводилась в течение 1,5–2х лет после проведенного лечения. Для этого в каждой группе обеих когорт пациенток на этапе данного анализа были сформированы подгруппы в зависимости от характера предшествующих нарушений фертильности и способа достижения беременности: спонтанная беременность или в программе ВРТ.

Анализ репродуктивных исходов женщин после сочетанной бактериофаголазеротерапии представлен в таблице 43.

**Таблица 43 – Репродуктивные исходы у пациенток с ХЭ после проведения различных методов лечения**

Параметры репродуктивных исходов	Группы и подгруппы пациенток с ХЭ					
	Бактериофаголазеротерапия n=100			Традиционная терапия n=86		
	Планируемая спонтанная беременность (n=62)		Беременность в протоколе ВРТ (n=38)	Планируемая спонтанная беременность (n=54)		Беременность в протоколе ВРТ (n=32)
	бесплодие (n=42)	ПНБ (n=20)	ЭКО и ПЭ (n=38)	бесплодие (n=28)	ПНБ (n=26)	ЭКО и ПЭ (n=32)
	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%
Факт наступившей беременности	28/42 (66,7±4,27%)	17/20 (85±4,98%)	13/38 (34,2±4,7%)	16/28 (57,1±4,35%) p=0,02	21/26 (80,8±4,72%) p=0,08	9/32 (28,1±5,29%) p=0,06
Своевременные роды	21/42 (50±5,72%)	9/20 (45±7,12%)	9/38 (23,6±5,89%)	9/28 (32,1±6,82%) p=0,002	8/26 (30,8±7,05%) p=0,03	6/32 (18,8±6,91%) p=0,07
Преждевременные роды	1/42 (2,4±2,3%)	2/20 (10±6,7%)	0/38	1/28 (3,5±3,4%) p=0,07	3/26 (11,5±5,26%) p=0,09	1/32 (3,1±2,06%) p=0,01
Неразвивающиеся беременности	1/42 (2,4±2,3%)	3/20 (15±6,9%)	2/38 (5,2±3,6%)	2/28 (7,1±4,85%) p=0,04	4/26 (15,4±7,08%) p=0,09	1/32 (3,1±2,06%) p=0,08
Ранний выкидыш	0/42	1/20 (5±4,87%)	1/38 (2,63±2,6%)	1/28 (3,5±3,4%)	2/26 (7,6±5,2%)	1/32 (3,1±2,06%)

				p=0,02	p=0,07	) p=0,09
Внематочная беременность	0/42	0/20	0/38	1/28 (3,5±3,3%) p=0,03	0/26 p=0,09	0/32 p=0,09
Находятся на ранних сроках беременности	5/42 (11,9±5%)	2/20 (10±6,7%)	1/38 (2,63±2,6%)	2/28 (7,1±4,85%) p=0,06	4/26 (15,4±7,08%) p=0,07	0/32 p=0,04
Планируют беременность	14/42 (33,3±7%)	1/20 (5±4,87%)	19/38 (50±8,11%)	7/28 (25±8,18%) p=0,08	3/26 (11,5±5,26%) p=0,09	20/32 (62,5±8,56%) p=0,09
Отказ от планирования беременности	0/42	2/20 (10±6,7%)	6/38 (15,8±4,72%)	5/28 (17,8±7,23%) p=0,001	2/26 (7,6±5,2%) p=0,06	3/32 (9,4±4,16%) p=0,06

Примечание: p — критерий статистической значимости различия результатов между группами больных

Из таблицы 43 следует, что среди больных с бесплодием на фоне ХЭ после применения поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 28 (66,7±4,27%) женщин, что статистически чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ — 16 (57,1±4,35%).

Частота донашивания беременности до срока родов у больных с бесплодием в анамнезе из основной группы также существенно превышала подобный показатель в группе сравнения: 21 (50±5,72%) против 9 (32,1±6,82%), при этом репродуктивные потери у этих пациенток в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционной терапии с применением общепринятой антимикробной химиотерапии и физиовоздействия.

У больных с ПНБ в анамнезе частота факта наступления беременности в обеих группах статистически сопоставима (p=0,08), однако имеет место большее количество пролонгированных и доношенных беременностей после



фаголазеротерапии по сравнению с контролем ( $45 \pm 7,12\%$  и  $30,8 \pm 7,05\%$  соответственно).

Успешное достижение беременности с помощью технологий ВРТ у больных после фаголазеротерапии наблюдалось в 13 ( $34,2 \pm 4,7\%$ ) случаев, в группе с традиционным лечением — в 9 ( $28,1 \pm 5,29\%$ ), при этом чаще наблюдались преждевременные роды в группе контроля ( $p=0,01$ ).

Стоит отдельно отметить, что часть пациенток по разным причинам откладывали наступление беременности. В частности, длительное планирование или отказ от дальнейших попыток был вызван моральной и физической усталостью от повторных неудач или их боязнью, снижением социально-экономического статуса, разводом, изменением планов на будущее, сменой места жительства и/или работы, решением усыновить ребенка.

Анализ репродуктивных исходов женщин после сочетанной озонфаготерапии представлен в таблице 44.

**Таблица 44 – Репродуктивные исходы у пациенток с ХЭ после проведения различных методов лечения**

Параметры	Группы и подгруппы пациенток с ХЭ					
	Озonoфаготерапия n=157			Традиционная терапия n=86		
	Планируемая спонтанная беременность (n=114)		Беременность в протоколе ВРТ (n=43)	Планируемая спонтанная беременность (n=54)		Беременность в протоколе ВРТ (n=32)
	бесплодие (n=88) 100% abc/%	ПНБ (n=26) 100% abc/%	ЭКО и ПЭ (n=43) 100% abc/%	бесплодие (n=28) 100% abc/%	ПНБ (n=26) 100% abc/%	ЭКО и ПЭ (n=32) 100% abc/%
Факт наступившей беременности	57/88 (64,8±3,09%)	22/26 (84,6±4,08%)	14/43 (32,6±4,15%)	16/28 (57,1±4,35%) p=0,04	21/26 (80,8±4,72%) p=0,06	9/32 (28,1±5,29%) p=0,07
Своевременные	45/88 (51,1±4,3)	11/26 (42,3±6,69%)	11/43 (25,6±6,66)	9/28 (32,1±6,82)	8/26 (30,8±7,05)	6/32 (18,8±6,91)

роды	%)		%)	%) p=0,03	%) p=0,06	%) p=0,08
Преждевременные роды	3/88 (3,4±1,93%)	3/26 (11,5±5,26%)	1/43 (2,3±2,2%)	1/28 (3,5±3,4%) p=0,06	3/26 (11,5±5,26%) p=0,09	1/32 (3,1±2,06%) p=0,07
Неразвивающиеся беременности	4/88 (4,5±2,21%)	3/26 (11,5%±5,26%)	1/43 (2,3±2,2%)	2/28 (7,1±4,85%) p=0,04	4/26 (15,4±7,08%) p=0,09	1/32 (3,1±2,06%) p=0,06
Ранний выкидыш	3/88 (3,4±1,93%)	1/26 (3,8±3,75%)	1/43 (2,3±2,2%)	1/28 (3,5±3,4%) p=0,07	2/26 (7,6±5,2%) p=0,06	1/32 (3,1±2,06%) p=0,07
Внематочная беременность	0/88	0/26	0/43	1/28 (3,5±3,3%) p=0,01	0/26 p=0,09	0/32 p=0,09
Находятся на ранних сроках беременности	2/88 (2,3±1,6%)	4/26 (15,4±7,08%)	0/43	2/28 (7,1±4,85%) p=0,07	4/26 (15,4±7,08%) p=0,09	0/32 p=0,09
Планируют беременность	29/88 (33±5,01%)	4/26 (15,4±7,08%)	23/43 (53,5±6,61%)	7/28 (25±8,18%) p=0,08	3/26 (11,5±5,26%) p=0,07	20/32 (62,5±8,56%) p=0,07
Отказ от планирования беременности	2/88 (2,3±1,6%)	0/26	6/43 (14±5,29%)	5/28 (17,8±7,23%) p=0,01	2/26 (7,6±5,2%)	3/32 (9,4±4,16%) p=0,08

Примечание: p – критерий статистической значимости различия результатов между группами больных

Из данных, приведенных в таблице 44, следует, что в группе больных с бесплодием на фоне ХЭ после применения внутриматочных орошений озонированным физраствором в сочетании с введением поливалентных препаратов бактериофагов беременность наступила у 64,8±3,09% женщин, что было существенно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ — 57,1±4,35% (p=0,04).

Количество своевременных родов у пациенток основной группы с бесплодием в анамнезе также статистически значимо превышало подобный показатель в группе сравнения ( $51,1 \pm 4,3\%$  против  $32,1 \pm 6,82\%$ ,  $p=0,03$ ). 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. При этом частота отказа от продолжения лечения среди больных с традиционным подходом к терапии была существенно выше.

Анализ репродуктивных исходов женщин после проведения биорезонансной электромагнитной терапии в сочетании с антимикробным воздействием представлен в таблице 45.

**Таблица 45 – Репродуктивные исходы у пациенток с ХЭ после проведения различных методов лечения**

Параметры репродуктивных исходов	Группы и подгруппы пациенток с ХЭ					
	БЭМТ+антимикробная терапия n=60			Традиционная терапия n=86		
	Планируемая спонтанная беременность (n=41)		Беременность в протоколе ВРТ (n=19)	Планируемая спонтанная беременность (n=54)		Беременность в протоколе ВРТ (n=32)
	бесплодие (n=28)	ПНБ (n=13)	ЭКО и ПЭ (n=19)	бесплодие (n=28)	ПНБ (n=26)	ЭКО и ПЭ (n=32)
	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%	abc/%
Факт наступившей беременности	17/28 (60,7±4,23%)	11/13 (84,6±9,8%)	6/19 (31,5±8,6%)	16/28 (57,1±4,35%) p=0,08	21/26 (80,8±4,72%) p=0,08	9/32 (28,1±5,29%) p=0,07
Своевременные роды	14/28 (50±6,2%)	7/13 (53,8±11,2%)	5/19 (21,05±9,35%)	9/28 (32,1±6,82%) p=0,02	8/26 (30,8±7,05%) p=0,03	6/32 (18,8±6,91%) p=0,06

Преждевре- менные роды	0/28	1/13 (7,7±7,39%)	1/19 (5,2±5%)	1/28 (3,5±3,4%) p=0,03	3/26 (11,5±5,26 %) p=0,06	1/32 (3,1±2,06% ) p=0,08
Неразви- вающиеся беремен- ности	1/28 (3,5±3,4%)	1/13 (7,7±7,39%)	0/19	2/28 (7,1±4,85% ) p=0,06	4/26 (15,4±7,08 %) p=0,06	1/32 (3,1±2,06% ) p=0,01
Ранний выкидыш	0/28	1/13 (7,7±7,39%)	0/19	1/28 (3,5±3,4%) p=0,03	2/26 (7,6±5,2%) p=0,09	1/32 (3,1±2,06% ) p=0,02
Внематочн ая беремен- ность	0/28	0/13	0/19	1/28 (3,5±3,3%) p=0,03	0/26 p=0,09	0/32 p=0,09
Находятся на ранних сроках беремен- ности	2/28 (7,1±4,85% )	1/13 (7,7±7,39%)	0/19	2/28 (7,1±4,85% ) p=0,09	4/26 (15,4±7,08 %) p=0,07	0/32 p=0,09
Планируют беремен- ность	9/28 (32,1±6,82 %)	2/13 (15,4±6,39 %)	13/19 (68,4±6,5%)	7/28 (25±8,18%) p=0,08	3/26 (11,5±5,26 %) p=0,08	20/32 (62,5±8,56 %) p=0,08
Отказ от планирова- ния бере- менности	2/28 (7,1±4,85% )	0/13	0/19	5/28 (17,8±7,23 %) p=0,06	2/26 (7,6±5,2%) p=0,01	3/32 (9,4±4,16% ) p=0,01

Примечание: p – критерий статистической значимости различия результатов между группами больных.

Из приведенных в таблице 45 данных следует, что, 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.

Обращало на себя внимание, что в группе женщин с традиционным лечением гораздо чаще наблюдался отказ от продолжения попыток планирования беременности и дальнейших восстановительных мероприятий.

В целом очевидно, что комплексная этиопатогенетическая терапия ХЭ способствовала полноценной имплантации и сокращению повторных репродуктивных потерь у большинства женщин, пролеченных по предложенным сочетанным методикам (бактериофаголазеротерапия, озонотерапия, биорезонансная электромагнитная терапия в сочетании с антимикробными препаратами).

Аналогично были проанализированы репродуктивные исходы и у пациенток с расстройствами фертильности на фоне «тонкого эндометрия» (таблица 46).

**Таблица 46 – Репродуктивные исходы у пациенток с «тонким эндометрием» после проведения лечебно-реабилитирующих воздействий**

Параметры репродуктивных исходов	Группы пациенток с «тонким эндометрием»					
	Плацентарно-лазерная терапия n=111			Традиционная терапия n=56		
	Планируемая спонтанная беременность (n=67)		Беременность в прогр. ВРТ (n=44)	Планируемая спонтанная беременность (n=30)		Беременность в прогр. ВРТ(n=26)
	бесплодие (n=46) абс/%	ПНБ (n=21) абс/%		бесплодие (n=24) абс/%	ПНБ (n=6) абс/%	
Факт наступившей беременности	29/46 (63,6±1,1%)	17/21 (80,6±8,6%)	15/44 (34,1±3,4%)	12/24 (50±5,2%) p=0,03	5/6 (83,3±15,2%) p=0,08	7/26 (26,9±3,7%) p=0,04
Своевременные роды	25/46 (54,3±4,3%)	12/21 (57,1±3,8%)	9/44 (20,5±5%)	8/24 (33,3±9,6%) p=0,02	2/6 (33,3±10,2%) p<0,001	4/26 (15,4±6%) p=0,09
Преждевременные роды	1/46 (2,17±2,1%)	1/21 (4,8±4,6%)	1/44 (2,3±2,2%)	1/24 (4,7±4,3%) p=0,05	1/6 (16,6±15,1%) p=0,046	1/26 (3,8±3,7%) p=0,04
Неразвивающиеся беременности	2/46 (4,34±3%)	2/21 (9,5±6,4%)	2/44 (4,5±3,1%)	1/24 (4,7±4,3%) p=0,08	1/6 (16,6±15,1%) p=0,05	2/26 (7,7±5,2%) p=0,04

Ранний выкидыш	0	1/21 (4,8±4,6%)	1/44 (2,3±2,2%)	1/24 (4,7±4,3%) p=0,01	1/6 (16,6±15,1%) ) p=0,046	0
Внематочная беременность	0	0	1/44 (2,3±2,2%)	1/24 (4,7±4,3%) p=0,02	0	0
Находятся на ранних сроках беременности	1/46 (2,17±2,1%)	1/21 (4,8±4,6%)	1/44 (2,3±2,2%)	0	0	0
Планируют беременность	17/46 (37±7,1%)	2/21 (9,5±6,4%)	25/44 (56,8±7,4%) )	8/24 (33,3±9,6%) ) p=0,07	1/6 (16,6±15,1%) ) p=0,046	15/26 (57,7±9,7%) ) p=0,09
Отказ от планирования беременности	4/46 (8,7±4,1%)	2/21 (9,5±6,4%)	4/44 (9±4,3%)	5/24 (20,8±6,3%) ) p<0,01	0	4/26 (15,4±6%) ) p=0,03

Примечание: p – критерий статистической значимости различия результатов между группами больных

Как следует из данных таблицы 46, в основной группе у пациенток с бесплодием на фоне дисфункции «тонкого эндометрия» после применения гидролизата плаценты в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 29 (63±6,1%) женщин, что было значительно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода — 12 (50±5,2%). Частота доношивания беременности до срока родов у ранее бесплодных пациенток основной группы статистически значимо превышала такой же показатель в группе сравнения (54,3±4,3% и 33,3±9,6% соответственно), что свидетельствует о произошедшей полноценной имплантации в результате сочетанного воздействия плацентарного препарата и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). При этом репродуктивные неудачи у пациенток с бесплодием в анамнезе в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционного лечения с применением циклической гормональной терапии и физиопроцедур.

У женщин с ПНБ в анамнезе, 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 ( $57,1\pm 3,8\%$  и  $33,3\pm 10,2\%$  соответственно).

После проведенной сочетанной плацентарно-лазерной терапии достижение беременности с помощью технологий ЭКО и ПЭ составило  $34,1\pm 3,4\%$ , что приближается к современным общепопуляционным показателям эффективности ВРТ, своевременные роды отмечены в 9 ( $20,5\pm 5\%$ ) случаях, 3 женщины потеряли беременность на ранних сроках, а у 1 диагностирована эктопическая. В контрольной же группе после традиционной восстановительной терапии успешные попытки ЭКО и ПЭ зафиксированы у  $26,9\pm 3,7\%$  пациенток, были доношены 4 ( $15,4\pm 6\%$ ) беременности, остальные закончились неразвивающимися беременностями или преждевременными родами.

В ходе динамического УЗ-контроля состояния эндометрия было отмечено, что клинический эффект от совместного применения гидролизата плаценты и ИК-лазера максимально реализуется через 3–4 месяца после восстановительного курса у большинства пациенток, сохраняясь в течение 5–9 месяцев, что является оптимальным сроком как для наступления планируемой спонтанной беременности, так и для осуществления программ ВРТ (ЭКО и ПЭ).

Таким образом, методика реабилитации пациенток с расстройствами детородной функции на фоне «тонкого эндометрия», включающая сочетанное 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.

## ГЛАВА IX. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы хронического эндометрита и его последствий не утрачивает своей остроты, несмотря на успехи и достижения в диагностике и разработке подходов к лечению данной патологии. Это в первую очередь обусловлено влиянием хронического воспаления на генез репродуктивных потерь, что связано с морфо-функциональной несостоятельностью эндометрия. Нарушения структуры ткани слизистой полости матки приводят к невозможности обеспечить реализацию ее полноценного взаимодействия с эмбрионом, что влечет за собой неадекватность имплантации и ставит под угрозу возможность прогрессирования беременности [8, 118, 117, 30, 97, 9, 5, 331, 472, 345].

Отсутствие единой концепции этиопатогенеза ХЭ и его последствий, которая бы полностью освещала базовые механизмы формирования и взаимосвязи различных патологических процессов в эндометрии и позволяла бы осмыслить глубинные причины его функциональных расстройств на микро- и макроскопическом уровне, является препятствием для персонализации лечебно-реабилитирующих воздействий, что, в свою очередь, ухудшает репродуктивный прогноз и восстановление фертильности у женщин с данным заболеванием.

Стоит отметить, что большинство доступных для анализа работ по теме изучения патогенетических аспектов ХЭ и последующих вторичных повреждений ткани эндометрия не позволяет составить однозначного представления о данной проблеме ввиду фрагментарности и противоречивости данных [215, 129, 247, 248, 311, 282, 491, 9, 97, 335, 496, 359, 465, 108, 19, 345, 172].

До настоящего времени отмечаются разногласия в определении диагностических критериев заболевания, а известно, что проблемы диагностики нередко влекут за собой несвоевременное, неполноценное обследование, риск ятрогенных осложнений и неадекватное лечение [4, 164,



227, 2, 16, 229, 55].

Помимо клинико-anamnestических данных, основой диагностики ХЭ является комплексное применение микроскопического, ультразвукового, гистероскопического и гистологического методов исследования [40, 112, 113, 20, 22, 164, 227, 472]. Одним из слабых звеньев в диагностическом алгоритме персистирующего воспаления в полости матки, по общему признанию, до настоящего времени остается детекция этиологически значимых микробных агентов. Так, нередкое отсутствие флоры в посевах или наличие условно-патогенных микробов не дают однозначного ответа на вопрос об инфекционном триггере при ХЭ. Кроме того, ставя под сомнение уместность традиционных подходов ведения пациенток с данной нозологией, необходимо отметить значимость анализа взаимосвязи дисбиотических состояний полового тракта с вероятностью развития ХЭ, что упоминается в относительно немногочисленных источниках [114, 37, 83, 227, 41, 42, 221]. Детальная оценка вагинального биоценоза при различных вариантах заболевания, поиск коррелятивной взаимосвязи инфектов, контаминирующих эндометрий, с некоторыми характерными чертами заболевания осуществлялись лишь в единичных случаях [164, 320].

Изменение представлений о значении микробного фактора в инициации, развитии и поддержании хронического воспаления свидетельствует о возрастающей 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 [164, 347, 21, 122]. В настоящее время необходимо решить, какая флора из числа микроорганизмов, контаминирующих полость матки, однозначно может быть расценена как этиологические агенты [311, 329, 148, 212, 317, 394, 431, 472, 373, 279, 378, 3, 364, 122, 347, 403, 307].

На сегодняшний день, несмотря на обилие исследований в данной

области, недостаточно изучена роль и функциональная активность иммунной системы, особенно факторов местного иммунитета, закономерность развития заболевания в зависимости от различных аспектов, прежде всего, характера контаминантов. Частые разногласия в представленной информации можно объяснить сложностями с детекцией иммунных системных изменений в связи с развитием некоего «нейтралитета» к инфекционным агентам при наличии существенной местной иммунной реакции [164, 329]. На этом фоне до сих пор остаются неясными закономерности формирования тех или иных исходов персистирующего воспаления в эндометрии (развитие гиперпластического или атрофического процесса).

Вариабельность результатов эндоскопической и гистологической оценки эндометрия, а также риск ятрогенных осложнений заставляет усомниться в однозначности исключительной пользы «золотого стандарта» во всех клинических ситуациях. Важным аспектом проблемы диагностики зачастую является невозможность получения репрезентативного материала при биопсии эндометрия для осуществления полноценного морфологического, иммуногистохимического, микробиологического и прочих исследований ткани слизистой полости матки. Подобная ситуация чаще всего наблюдается у пациенток с тонким эндометрием. В этом случае, очевидно, требуется взвешенная тактика с учетом того, 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.

Общемировым трендом является поиск путей снижения инвазивности вмешательств в диагностическом алгоритме [24, 346, 402, 51, 286], однако все же отсутствует консенсус о необходимости проведения внутриматочных вмешательств у женщин с репродуктивными неудачами. С развитием диагностических технологий и методик стало возможным оценить

функциональную активность эндометрия в том числе и неинвазивными методами [346, 402, 173], но их ниша до сих пор не определена.

Внедрение молекулярных меток патологии, включая рецепторы к половым стероидам, биомаркеры в менструальных выделениях и смывах из полости матки, популяций эндометриальных лимфоцитов определяет необходимость переоценки с современных позиций информативности используемых тестов и анализа полученных результатов с целью оптимизации существующих диагностических алгоритмов [23, 173, 402, 65, 115, 472, 227, 369, 286, 172]. По мнению Петрова Ю.А., 2012, традиционная тактика при хроническом эндометрите является неадекватной: частота диагностических ошибок достигает 13%, а в 14,9-27,5% случаев диагноз оказывается неполным.

Интересно, что рядом исследователей обозначена потенциальная зависимость между длительностью течения патологического процесса и частотой развития бесплодия на его фоне. Кроме того, наряду с продолжительностью заболевания, характер этиологических факторов воспаления и гормональный статус также во многом определяют состояние восприимчивости эндометрия [451, 46, 47, 230, 82, 195, 52]. Однако, до сих пор не установлены четкие взаимосвязи между различными параметрами, характеризующими ХЭ и позволяющими обосновать индивидуальный этиопатогенетический подход к терапии, а также прогнозировать восстановление функции ткани [164].

Вышеизложенное объясняет неугасающий интерес исследователей к различным аспектам развития и хронизации воспаления в слизистой полости матки.

Необходимо отметить, что репродуктивные исходы у пациенток данной группы остаются весьма скромными. Одной из причин неудач является применение лечебных методик без должного глубинного понимания тонких механизмов действия тех или иных лекарственных средств и их взаимного влияния. В частности, известно, что антибиотики могут индуцировать

дисбиотические нарушения, приводить к формированию резистентности микроорганизмов и усугублять иммунодепрессию [78, 21, 15, 25, 285], а эстрогены способны активировать и потенцировать воспалительную реакцию, что может препятствовать адекватному лечению хронического эндометрита [181].

На современном этапе стоит усомниться в том, насколько целесообразны и адекватны традиционные лечебные подходы при ХЭ с неуместно назначаемыми унифицированными схемами антимикробных препаратов без обоснованной детекции этиологических агентов. Чрезмерно частое назначение антибиотиков формирует устойчивую резидентную флору во всех биотопах макроорганизма, что угрожает развитием поливалентной аллергии и гнойно-септических состояний в случае обострения воспаления [164, 276, 21, 236, 288, 285].

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 [66]. В настоящее время нет четких показаний для назначения антимикробных препаратов при выявлении различных инфекционных агентов при рутинном обследовании, не решены вопросы дифференцированного применения гормональных и иммуотропных препаратов [189], дискуссионными остаются также вопросы использования методик скретч-воздействия, физиотерапии, применения стволовых клеток, силденафила, филграстима [418, 345].

Наряду с оптимизацией диагностического и лечебного алгоритмов, анализ литературных источников последних лет указывает на целесообразность четкого определения объема приоритетных восстановительных мероприятий у пациенток с проблемами фертильности на фоне патологии эндометрия [182, 31, 272, 117, 97, 168, 187, 218]. Вместе с тем существует парадоксальная ситуация, при которой на мировом уровне происходит активное обсуждение проблемы восстановления детородной

функции на фоне эндометриопатии («тонкого эндометрия») как результата предсуществующего воспаления, но до сих пор эти термины отсутствуют как самостоятельные нозологические формы в МКБ. Между тем, это один из факторов, который обнажает ключевую проблему в рассмотрении принципов ведения данной когорты больных [27, 227, 247, 115, 8, 230, 181, 187, 218, 117, 174]. Кроме того, дискуссия существенно осложняется тем, что авторы не пришли к консенсусу относительно самого определения понятия «тонкий эндометрий», исходя из его толщины. Остается неоднозначным вопрос о том, 7 или 8 мм являются критичными для полноценной реализации имплантации и прогрессирования беременности [219, 100, 168, 187]. Еще более альтернативная точка зрения заключается в том, что отрицается зависимость между толщиной эндометрия и вероятностью наступления беременности [363, 310, 280].

Исходя из осознанной потребности повысить шансы на полноценную спонтанную беременность или улучшить исходы ВРТ, разработкой проблемы реабилитации женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе и прегравидарной подготовки занимаются многие исследователи [164, 127, 290, 31, 374, 202, 146, 242, 112, 221, 271, 122, 13, 44, 101, 94, 98, 109, 110].

Терапевтическая коррекция последствий хронического воспаления эндометрия остается эмпирической, поэтому эффективность ее в плане улучшения менструальной и репродуктивной функции прогнозировать сложно. Применяемые в настоящее время методы лечения больных с нарушениями репродукции нередко терпят фиаско из-за снижения чувствительности эндометрия [410, 281, 168, 187, 218, 273], причем восприимчивость ткани может оставаться недостаточной, несмотря на позитивные изменения в ее структуре на фоне лечения [434, 330]. Наличие большого арсенала оздоровительных методик свидетельствует о том, что до сих пор не найдена оптимальная реабилитационная программа, которая позволила бы восстановить нарушенный тканевой гомеостаз и привела бы к адекватной коррекции эндометриальной дисфункции.

Современными исследователями подчеркивается, что традиционные привычные взгляды на этиопатогенез, диагностический алгоритм, подходы к терапии и реабилитации пациенток с ХЭ остаются спорными, неоднозначными и требуют пересмотра. На сегодняшний день очевидно, что обсуждаемые состояния эндометрия являются сложным и до конца не изученным феноменом в практике гинекологов и репродуктологов, который нуждается во взвешенном мультимодальном подходе [97, 112, 122].

Таким образом, с учетом данных аспектов представляется весьма важным предложить этиопатогенетически обоснованные, последовательные пути преодоления неудач традиционной антимикробной терапии ХЭ, восстановления нерцептивного эндометрия, а также определить роль информативных и безопасных способов оценки эффективности реабилитирующих мероприятий и готовности к гестации.

Вышеизложенное стало поводом для проведения настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и безопасности диагностики хронического эндометрита и тонкого эндометрия путем включения в комплексную оценку его состояния тестирования менструальной крови на биомаркеры и метода оптической когерентной томографии, а также обоснование необходимости дифференцированного этиопатогенетического подхода к лечению и реабилитации у пациенток с нарушениями фертильности при данной патологии.

В рамках настоящего исследования в соответствии с поставленными целью и задачами обследовано 570 больных с репродуктивными нарушениями на фоне патологии эндометрия и 60 здоровых женщин.

Были сформированы 2 когорты пациенток, в каждой из которых представлены основная и контрольная группы.

**I основная группа:** пациентки с репродуктивными нарушениями на фоне ХЭ — 317 чел.

В зависимости от методов лечения пациентки I основной группы были подразделены на 3 подгруппы:

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

Критерии включения: неспецифический характер микробной контаминации эндометрия, морфологически подтвержденный ХЭ, нормо- или гипопластический тип воспаления.

**Iб подгруппа:** 157 больных, получавших сочетанную озонобактериофаготерапию.

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 электромагнитную терапию в сочетании с антимикробными препаратами.

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

Целесообразность использования сочетанных методик лечебного воздействия при ХЭ была обоснована нами ранее, включая доклинические эксперименты [131, 160].

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

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

**II основная группа:** больные с нарушением репродуктивной функции и тонким эндометрием, 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 нарушением репродуктивной функции на фоне «тонкого эндометрия», получавшие традиционную циклическую гормональную и физиотерапию — 56 чел.

Критерии включения: контингент, 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:** женщины с бесплодным браком, обусловленным мужским фактором, и здоровые пациентки, планирующие беременность — 60 чел.

Полученные в ходе настоящей работы данные не противоречат общеизвестным сводным сведениям относительно общей характеристики обследованного контингента больных [227, 164, 418, 316]. 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 хронического эндометрита в среднем составляла  $2,84 \pm 0,07$  лет, а «тонкого эндометрия» —  $5,83 \pm 0,22$  года, что может быть свидетельством последовательности и углубления структурных изменений в ткани слизистой полости матки с течением времени. Семейный, социальный и профессиональный анамнез женщин также согласовывался с данными, представленными различными авторами [82, 164, 227, 13, 31].

Анализ особенностей менструальной функции обследуемых пациенток показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и продолжительность менструации в целом соответствуют нормальным



физиологическим показателям. При этом средние значения изучаемых параметров между сравниваемыми группами существенно не отличались и находились в среднестатистическом популяционном диапазоне, что соответствует исследованиям других авторов [82, 64, 227, 13]. Обращает на себя внимание, что в случае тонкого эндометрия доминирующим проявлением был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций. Нередко расстройства менструального цикла были связаны с предшествующими внутриматочными вмешательствами, проведенными с диагностической или с лечебной целью, причем частота инвазивных процедур у женщин с «тонким эндометрием» была выше. Из особенностей сексуального и контрацептивного поведения стоит выделить полигамность, пренебрежение барьерными методами контрацепции, а также практику нетрадиционных форм половых отношений. У ряда обследованных женщин имело место сочетание нескольких из этих факторов.

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 нередко указывают и другие исследователи данной проблемы [181]. Внутриматочные вмешательства и высокая частота искусственных аборт, неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, очевидно, становятся базой для эндометриальной дисфункции, что согласуется с работами Толибовой Г.Х. и соавт. (2018). Обращает на себя внимание факт совпадения частоты репродуктивных потерь с наиболее «активным» в репродуктивном плане возрастом.

Современные представления о формировании ХЭ рассматривают взаимосвязь развития несостоятельного эндометрия с генитальной и экстрагенитальной патологией [82, 164, 227, 265, 214], как это установлено нами с учетом совокупности клинико-анамнестических данных относительно перенесенных заболеваний и предшествующих инвазивных процедур,

которые отмечены у подавляющего большинства обследованных.

Из сопутствующих заболеваний и состояний полового тракта среди обследованных пациенток отмечались: хронический сальпингоофорит у 257 (45,1%), цервицит у 296 (51,9%), цервикальная эктопия у 387 (67,9%), рецидивирующий бактериальный вагиноз у 160 (28,07%), миома матки небольших размеров у 31 (5,4%) женщин. Безусловно, это является преморбидным фоном для развития воспалительных изменений в полости матки, которые в свою очередь приводят к эндометриальной дисфункции [227]. Отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза у больных с расстройствами фертильности позволяет расценивать ее как фон, способствующий диссоциации ключевых механизмов координации деятельности репродуктивной системы и формирования стойких нарушений, совокупным исходом которых является развитие ХЭ [164].

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 [265, 112]. Обращает также на себя внимание нередкое наличие патологии щитовидной железы у женщин с нарушениями детородной функции на фоне «тонкого эндометрия», что, возможно, отражает общность аутоиммунного компонента при различных патологических процессах в организме и их системный характер.

Таким образом, типичными клинико-анамнестическими характеристиками больных с расстройствами фертильности на фоне патологии эндометрия воспалительного генеза являлись следующие: репродуктивный возраст пациенток, различные нарушения менструального цикла, отягощенный фертильный анамнез, высокая частота предшествующих

внутриматочных вмешательств, перенесенные урогенитальные инфекции.

По данным статистического анализа в качестве клинических 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 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 подтверждается данными литературы [39,40, 41, 164, 227, 320, 323]. Обнаруженные нами особенности укладываются в тенденцию превалирования в когорте больных с ХЭ выраженных дисбиотических расстройств на уровне влагалища, определяющих вероятность восходящего инфицирования полового тракта с последующей контаминацией эндометрия. Разными авторами показано, что в микробиоте эндометрия у пациенток с расстройствами фертильности выявляются персистирующие микст-инфекции, состоящие как из бактериально-вирусных ассоциаций, так и из условно-патогенной флоры. При этом многие подчеркивают ведущую роль условно-патогенных микробов в качестве контаминантов и потенциальных этиологических факторов хронического воспаления в полости матки [427, 148, 212, 40]. 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.

Интересен тот факт, что 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. В этой связи важно своевременно обнаружить этиологические факторы для подбора адекватного лечения в каждой конкретной ситуации. Стоит особо подчеркнуть, что в ходе определения нами 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 [235, 236].

В процессе УЗ-исследования нами были зафиксированы общепринятые эхоскопические критерии ХЭ [22, 112, 113, 242, 76, 144, 145]. Во вторую фазу особое внимание обращалось на несоответствие толщины эндометрия дню менструального цикла, в частности, истончение его  $\leq 7$  мм и нарушение эхоструктуры в виде отсутствия трехслойности, гомогенности структуры и «незрелости».

При УЗ-доплерометрии субэндометриальной зоны в «окно имплантации» нами было подтверждено наличие повышения средних значений показателей сосудистого сопротивления (индекса резистентности) в средних и мелких сосудах из бассейна маточной артерии. Проблемная визуализация артерий малого калибра, в наибольшей степени при «тонком эндометрии», по всей видимости, является закономерным следствием травмы его ткани в результате предшествующих внутриматочных инвазий,

выраженных дистрофических и фиброзирующих изменений, что согласуется с данными Петрова Ю.А. (2012) и Кузнецовой И.В. (2015).

В структуре перфузионных нарушений при тонком эндометрии большой интерес для нас представляли женщины с так называемым «нулевым» кровотоком в сосудах субэндометриальной зоны. По данным Катковой Н.Ю. и соавт, 2016, у 93,4% женщин с тонким эндометрием при проведении доплерометрии было невозможно визуализировать конечные ветви спиральных артерий. Очевидно, подобная ситуация отражает наиболее глубинные изменения в ткани на фоне вторичных морфо-функциональных изменений. В целом полученные от УЗ-визуализации данные подтверждают литературные сведения [164, 22, 24, 112, 113, 242, 76, 144, 145].

Обсуждая проблемы диагностики репродуктивно значимой патологии эндометрия, необходимо отметить, что ряд авторов ставит под большое сомнение ценность изолированной гистероскопической оценки состояния эндометрия для детекции хронического воспаления в полости матки ввиду неспецифичности эндоскопических картин, наличия «масок» ХЭ, субъективности трактовки результатов [164, 227, 187, 218]. С целью повышения объективности диагностики в последние годы некоторые исследователи предлагают стратификацию ХЭ по макротипам [164, 246, 13, 81, 157, 342, 286]. Авторы считают, что концепция сведения макроскопических признаков к доминирующему типу при визуальной оценке позволяет выявлять большее количество эпизодов воспаления в эндометрии и оптимизировать стратегию ведения больных. При этом подчеркивается, что необоснованный отказ от сравнительного анализа эндоскопической и гистологической картин «обедняет» диагностику, ставя под сомнение возможность назначения этиопатогенетически обоснованной терапии различных вариантов ХЭ. Подобного мнения придерживаются и другие [227]. Действительно, рутинная гистероскопия лишь в совокупности с биопсией имеет благоприятную прогностическую ценность для диагностики внутриматочного воспаления [472, 493, 369].

Кроме того, приверженцы деления ХЭ на макротипы утверждают, что существует связь характера микрофлоры и вида воспаления [164, 157, 190, 191]. Это согласуется и с данными, полученными нами в процессе корреляционного анализа. Так, при оценке частоты выявления ( $f$ ) неспецифической и специфической микрофлоры при каждом из морфотипов воспаления показано, что при гипо- и нормопластическом вариантах ХЭ наиболее вероятна контаминация условно-патогенными микроорганизмами ( $f$  неспецифич. 0,977 против 0,023 специфич.), тогда как при гиперпластическом — чаще выявляется специфический компонент воспаления как в виде моноинфекции, так и в составе микробных ассоциаций ( $f$  специфич. 0,696 против 0,304 неспецифич.).

В собственных исследованиях также было продемонстрировано, что морфологическая картина биоптатов эндометрия характеризуется вариабельностью структурных изменений с наличием типичных диагностических признаков ХЭ. Однако, несмотря на то, что многими авторами обнаружение плазматических клеток обозначается как основа морфологической диагностики ХЭ [215, 331, 494, 318, 325, 316], в нашем исследовании с использованием световой микроскопии детекция плазмоцитов произошла в среднем в 85% случаев, тогда, как наиболее надежными и постоянными признаками ХЭ, по собственным данным, являлись лимфоидные инфильтраты и фиброз стромы (96-98%). По мнению Михалевой Л.М., 2020, иногда даже опытным морфологам сложно обнаружить плазматические клетки из-за инфильтрации эндометрия моноцитами, стромального митоза, появления плазмоцитоподобных стромальных клеток и других трудно различимых реакций. Это мнение подтверждают итальянские ученые, говоря о том, что традиционное окрашивание гематоксилином и эозином может быть недостаточно точным для выделения плазматических клеток эндометрия из-за их морфологического сходства с фибробластами [316].

Использование ИГХ-исследования для повышения специфичности

детекции плазмоцитов тоже не всегда оправдано в связи с тем, что единые диагностические иммуногистохимические критерии для ХЭ еще не установлены, не существует стандартизированной методики иммуноокрашивания CD-138 образцов эндометрия, нет общепринятых критериев в отношении количества плазмоцитов для постановки диагноза [227, 369].

Повреждения эндометрия, вызванные выраженным апоптозом клеток на фоне уменьшения их пролиферативной активности, сниженный сосудистый объем являются типичными проявлениями гипопластического варианта ХЭ. Петров Ю.А. (2012) предположил, что атрофия клеток может выступать не только заключительной фазой хронического воспаления, но и следствием первично возникшей и прогрессирующей дистрофии эпителия параллельно фиброзу стромы и редукции сосудов микроциркуляторного русла. Логично, что такого рода изменения в патоморфологической картине служат основой формирования «тонкого эндометрия» как исхода персистирующего воспаления в полости матки, реализующегося по гипотипу. Подобная точка зрения была ранее высказана также и другими авторами [8, 115, 247] и нашла подтверждение в нашей работе.

Что касается эндоскопического исследования, то оно далеко не всегда позволяет получить визуальную верификацию склеротических изменений в эндометрии. Так, чувствительность гистероскопии в этом отношении, по нашим данным, составила 18%, специфичность 83%, а диагностическая точность лишь 29%. Анализ гистероскопических и морфологических характеристик указал на некоторые несоответствия, которые убедили в необходимости коррекции традиционной интерпретации результатов обследования, а также подходов к диагностике ХЭ.

В поисках повышения диагностической эффективности и безопасности при проведении гистероскопии у женщин с репродуктивно значимой патологией эндометрия нами был включен в комплекс обследования метод оптической когерентной томографии. Это позволило выявить взаимосвязь

между структурными изменениями эндометрия и рядом параметров, определяемых в процессе ОКТ-сканирования, на основании чего предложены оптические критерии патологических состояний эндометрия с учетом известных морфологических маркеров различных фаз воспалительного процесса и разработана методика объективизации результатов ОКТ-сканирования при помощи компьютерного анализа полученных изображений.

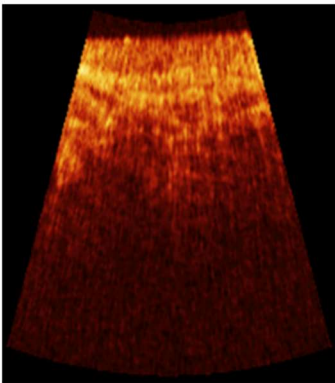
Было показано, что ОКТ способна неинвазивно визуализировать фиброз эндометрия как один из наиболее постоянных и надежных морфологических маркеров ХЭ и его исходов. Ввиду волнообразно-прогрессирующего течения воспалительного процесса в полости матки со временем выраженность и глубина структурных нарушений в ткани изменяется в сторону перестройки функционирующего эндометрия в индифферентную соединительную ткань и чем ярче эти изменения, тем в большей степени имеется функциональная недостаточность эндометрия [157, 190, 191, 62, 233].

Сопоставление гистологических и ОКТ-данных позволило установить, что наличие фиброза на ОКТ-изображениях проявляется в виде областей с высоким уровнем ОКТ-сигнала, существенно превышающем таковой для условной нормы, за которую мы приняли изображение без участков усиления и равномерным спаданием оптического сигнала по глубине у здоровых женщин без доказанной патологии слизистой полости матки. Данный подход согласуется с ОКТ-признаками фиброза (склероза) тканей других локализаций [151, 407] (рисунки 28–30).

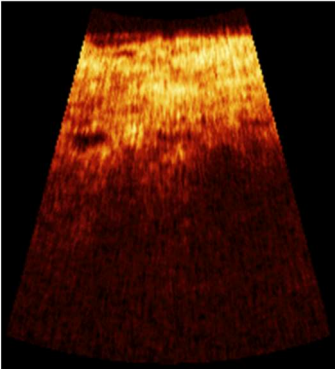


Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
Пациентка 30-ти лет, вторичное бесплодие в течение 3-х лет, мужской фактор. Подготовка к ВРТ	 <p>Однородное томографическое изображение с умеренным равномерным спаданием оптического сигнала по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

**Рисунок 28. Гисто-томографическое сопоставление картины нормального эндометрия**

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. Гистологическая картина хронического эндометрита

**Рисунок 29. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с признаками диффузного фиброза**

Данные о пациентке	ОКТ-изображение	Численная оценка	Данные гистероскопии	Данные гистологического заключения
<p>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>	 <p>На ОКТ-изображении визуализируются участки различной формы и размеров с чередованием снижения интенсивности сигнала (темные зоны) со значительным его повышением (обширные яркие зоны)</p>	4,5	<p>Слизистая полости матки неравномерной толщины и окраски, при контакте умеренно кровоточит, в области передней стенки и дна имеются белесоватые участки, фиброз?</p>	<p>В строме имеется выраженный склероз, отек, геморрагии и диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Полнокровие сосудов. Картина хронического эндометрита с обострением</p>

**Рисунок 30. Гисто-томографическое сопоставление при ХЭ с выраженным фиброзом и отеком (в стадии обострения)**

Вычисленная нами чувствительность метода ОКТ для определения фиброза как постоянного маркера ХЭ составила 85%, специфичность — 50%, диагностическая точность — 79%. Полученные данные 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. Очевидно, что методика ОКТ-гистероскопии осуществляет малоинвазивную оценку эндометрия и проведение «оптической биопсии» его ткани, что отвечает требованиям информативности и безопасности диагностики патологии эндометрия.

При неполной морфологической картине ХЭ нами проведено также иммуногистохимическое исследование с определением CD-138 и CD-56. Совокупные результаты морфологического и иммуногистохимического

исследований показали, что у обследованных нами пациенток преобладал эндометрит умеренной степени выраженности, что согласуется с результатами, полученными Толибовой Г.Х. (2018).

По собственным наблюдениям относительно ретроспективной морфологической оценки биоптатов тонкого эндометрия гистологически у них не выявлялось отчетливых черт воспалительного процесса, а преобладали признаки атрофии эпителия слизистой матки и склеротических изменений в строме и вокруг сосудов, которые, в свою очередь были существенно редуцированы. Ввиду отсутствия разработанных общепринятых морфологических критериев тонкого эндометрия корректные, объективные и информативные сопоставления с данными других исследователей не представляются возможными. При этом отдельные литературные источники [187, 218, 219, 164, 225] указывают на то, что в основе патогенеза тонкого эндометрия лежит десинхронность его созревания на фоне выраженного обеднения сосудистой сети, уплотнения стромы, плотных межклеточных контактов, что в целом согласуется с результатами, полученными нами.

Известно, что оценка экспрессии эстрогена и прогестерона в структурных элементах эндометрия (железах и строме) до сих пор является одним из самых дискуссионных вопросов современной репродуктологии [259, 84, 127, 128, 240, 244, 227]. Отсутствие однозначных общепринятых нормативных значений экспрессии рецепторов в зависимости от фазы менструального цикла служит причиной разноречивой трактовки данных об этих параметрах у пациенток с нарушением репродуктивной функции [227]. Однако, нам удалось проследить тенденции в экспрессии рецепторов к гормонам в тонком эндометрии. Так, экспрессия эстрогеновых рецепторов в эпителиоцитах желез и элементах стромы слизистой полости матки изначально была существенно снижена по сравнению с нормой ( $<200\%$  по H-score). Что касается прогестероновых рецепторов, то нами не было отмечено значительных различий в их экспрессии как в железистых, так и в стромальных клетках. Экспрессии ПРГ были достаточно яркими как в

железах, так и в стромальном компоненте тонкого эндометрия и в целом представляли собой значения, близкие к нормальным.

Как следует из наблюдений некоторых авторов [152, 346, 402, 51], 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 отечественными и зарубежными исследователями. В данном русле предпринимались попытки определять наличие ХЭ путем детекции в менструальной крови различных субстанций: растворимого антигена лейкоцитов — РАЛ-2 [152], интерлейкинов [402], бактериального эндотоксина [346], а также эндометриального белка альфа-микроглобулина фертильности [173].

В доступной литературе мы не обнаружили сведений о комплексной оценке эндометрия на основании тестирования нескольких разноплановых по своей биологической роли параметров менструальной крови, которая позволила бы составить объективное представление о различных патогенетических аспектах заболевания и прогнозировать восстановление эндометриальной функции. Известно, что эпителиоциты слизистой полости матки способны к самостоятельной секреции цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии [485, 30, 372]. Изменение активности иммунокомпетентных клеток в эндометрии закономерно приводит к цитокиновому дисбалансу и превалированию Th-1 типа иммунного ответа, что ограничивает инвазию трофобласта [227]. Эндотелий реагирует на различные гуморальные воздействия изменением продукции биологически активных веществ, что, наряду с интенсивностью иммунных реакций, определяет тонус сосудистой сети и состояние микроциркуляции [120].

Принимая во внимание вышеперечисленные аспекты, по нашему мнению, имеется ряд лабораторных показателей, которые ввиду их

биологической роли и простоты определения наиболее оптимально тестировать в образце менструальной крови. К ним можно отнести 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 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), E-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. Диагностическая чувствительность данного теста составляет 93,3%, специфичность – 92,86%. Вычисленная  $P_{ср.}$  по здоровым составила 0,22 (22%) [155].

Данный тест продемонстрировал 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. Способ прост в исполнении, легко воспроизводим, не требует инвазивных вмешательств для забора исследуемого материала, существенных экономических затрат и может быть использован наряду с традиционными лабораторно-инструментальными исследованиями. Кроме того, анализ индивидуальных колебаний показателей менструальной крови в каждой конкретной клинической ситуации может помочь оценить выраженность изменений в патологическом очаге, а также оценить результативность проведенных лечебно-реабилитирующих мероприятий.

В целях углубленного изучения этиопатогенетических аспектов хронического эндометрита нами было проанализировано состояние местных механизмов, которые характеризовались при помощи предложенных нами биомаркеров. Ввиду отсутствия сведений в доступной нам литературе об общепринятых нормальных значениях показателей ИЛ-6, Е-селектина и глутатион-пероксидазы-1 в менструальной крови, нами было измерено их содержание у 60 здоровых женщин-добровольцев.

Поскольку основополагающим фактором, по которому пациентки получали комплексное противовоспалительное лечение, мы избрали характер контаминирующей микрофлоры, принципиальным было понимание, каким пациенткам показана детекция микроорганизмов в полости матки, а каким нет. Многочисленные литературные источники свидетельствуют о том, что необоснованные диагностические вмешательства, особенно инвазивные, не только удорожают обследование и делают его продолжительнее, но и влекут за собой риск ятрогенных последствий [2, 16, 229, 55]. Кроме того, в ряде ситуаций имеет место изменение микробного пейзажа воспалительного очага

с течением времени и несоответствие флоры нижнего и верхнего отделов полового тракта, в связи с чем автоматическая экстраполяция представлений о потенциальных этиологических агентах ХЭ на основании изучения микробиоценоза влагалища представляется несостоятельной [320, 323, 427, 472].

С учетом этих фактов мы сочли целесообразным определить показания для тестирования эндометрия на возможные возбудители инфекционного процесса, используя анализ уровня ИЛ-6 в менструальных выделениях. Известно, что ИЛ-6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, который синтезируется иммунокомпетентными клетками в ответ на микробную инвазию и его уровень закономерно отражает выраженность инфекционного процесса [402, 73, 75]. Основываясь на этом, для установления взаимосвязи между вероятностью обсемененности эндометрия инфекционными агентами и уровнем ИЛ-6 в менструальной крови, был проведен корреляционный анализ, в рамках которого разработана программа, выдающая коэффициенты формулы логистической регрессии на основе полученных данных:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_1 + b)}} \quad P \in [0, 1]$$

$x_1$  - ИЛ6

$a = 4,446 * 10^{-5}$

$b = -0,4247$

На вход формулы подавались анализы пациентки, характеризующие концентрацию ИЛ-6 в менструальной крови ( $x_1$ ), а на выходе была представлена вероятность инфицирования эндометрия.

В ходе исследования был определен предполагаемый порог, указывающий на присутствие инфекции в эндометрии 0,47 (47,4%) при уровне ИЛ-6  $\geq 7000$  пг/мл (для Immulite-1000). Таким образом, при данной величине ИЛ-6 в менструальных выделениях с большой вероятностью предполагается присутствие инфекционного агента в эндометрии, что требует

проведения углубленных дополнительных методов исследования для идентификации этиологических факторов.

Проведенный нами корреляционный анализ также показал, что при увеличении длительности заболевания у пациенток с ХЭ уровень ИЛ-6 постепенно снижается (коэффициент корреляции  $-0,108$ ,  $p < 0,023$  — статистически значимая отрицательная корреляция).

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 лазером 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 [86, 131]. Отсутствие значимого влияния среднетерапевтических концентраций озонированного физиологического раствора натрия хлорида на функциональные свойства бактериофагов позволяет осуществлять сочетанное применение



медицинского озона и препаратов бактериофагов без угрозы снижения активности последних [160, 260].

Необходимо отметить, что еще в 1998 году академик В.С. Улащик подчеркнул особенности и преимущества сочетанных методов, которые во многом определяют их большую терапевтическую эффективность по сравнению не только с отдельным, но и с комбинированным применением лечебных факторов. Автор полагал, что в случае их одновременного использования взаимодействие физиологического и лечебного действия может быть выражено сильнее, чем при комбинированном (последовательном) применении этих же факторов. Также возможно взаимодействие физических факторов как на биологической, так и физико-химической стадиях их действия, что может инициировать новые лечебные эффекты, значительно интенсифицировать общие саногенетические механизмы и местные реакции, направленные на борьбу с патологическим процессом. Это в полной мере нашло отражение и в нашей работе.

Результаты собственных исследований показали значительный санитизирующий эффект бактериофаголазеротерапии (Ia подгруппа с ХЭ) в сравнении с традиционным лечением по отношению к чувствительной микрофлоре из числа условно-патогенных микроорганизмов. Так, на уровне влагалища и цервикального канала отмечено снижение количества стафилококков в 3,27 раза, кишечной палочки в 3,14 раз, энтерококков в 5,67 раз, стрептококков в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Клебсиеллы и протей в повторном посеве после лечения не выявлялись ( $p < 0,01$ ). Что касается группы контроля, то проведен анализ частоты выявления этиологических факторов из нижнего этажа полового тракта с учетом доминирующей флоры у пациенток с ХЭ. Детекция стафилококков и энтерококков после общепринятой терапии уменьшилась в 1,6 раз ( $p = 0,02$ ), кишечной палочки — в 1,8 раз ( $p = 0,015$ ), а стрептококков — в 2,5 раза ( $p = 0,012$ ), что существенно уступает по эффективности применения сочетания поливалентных бактериофагов и НИЛИ.

В результате лечения с применением поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с НИЛИ позитивная динамика относительно санирующего воздействия на эндометрий была выражена в еще большей степени: 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 16 подгруппе больных с ХЭ в процессе проведенной озонотерапии произошло статистически значимое уменьшение частоты выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Так, отмечено снижение количества стафилококков в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ), кишечной палочки в 2,1 раза, энтерококков в 3,6 раз ( $p < 0,001$ ), стрептококков в 1,38 раза ( $p < 0,05$ ), анаэробов в 10,5 раз ( $p < 0,001$ ), клебсиелл в 4 раза ( $p < 0,01$ ), грибов в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Актиномицеты и протеи в контрольном посеве после лечения не выявлялись ( $p < 0,01$ ). В группе контроля также проанализирована актуальная флора нижнего отдела гениталий, сопоставимая с вышеописанной выборкой микроорганизмов: частота выявления стафилококков и энтерококков сократилась в 1,6 раз ( $p = 0,02$ ), кишечной палочки в 1,8 раз ( $p = 0,015$ ), стрептококков в 2,5 раза ( $p = 0,012$ ), анаэробов и кандид — в 3 раза ( $p < 0,001$ ), что в целом уступает по санирующему эффекту сочетанию орошений полости матки озонированным физраствором с последующим внутриматочным и интравагинальным применением фагов. В полости матки картина была еще более яркая: в результате лечения с применением озонотерапии и поливалентных препаратов бактериофагов позитивная динамика по ряду значимых в этиологическом аспекте микроорганизмов была выражена в большей степени по сравнению с влагалищем: 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 ( $p < 0,001$ ). Очевидно, подобный

микробиологический эффект обусловлен известной бактерицидной активностью, а также взаимопотенцирующими влияниями медицинского озона и бактериофагов на чувствительную флору [6, 268, 14, 15, 25, 45].

Микрофлора полового тракта пациенток Iв 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 антимицробной терапии произошло значимое уменьшение частоты выявления микроорганизмов во влагалище и цервикальном канале. Так, отмечено снижение количества *Mycoplasma genitalium* в 7,06 раз ( $p < 0,001$ ), *Mycoplasma hominis* в 8,2 раза ( $p < 0,001$ ), *Ureaplasma urealyticum* в 11,6 раз ( $p < 0,001$ ), *Herpes simplex* в 13,1 раз ( $p < 0,001$ ), CMV в 4 раза ( $p < 0,001$ ), стафилококков в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), кишечной палочки в 2,17 раза ( $p < 0,01$ ), энтерококков в 1,79 раза ( $p < 0,05$ ), стрептококков в 1,66 раза ( $p < 0,01$ ); *Chlamydia trachomatis* и грибы после проведения ЭМТ в сочетании с антимицробной терапией в нижнем отделе половых путей не определялись ( $p < 0,01$ ). По окончании традиционной антимицробной терапии снижение частоты выявления специфической и условно-патогенной флоры было не столь значимым в сравнении с пациентками, прошедшими сочетанное воздействие биорезонансной ЭМТ и антимицробной терапии. Так, детекция таких инфекционных агентов, как *Mycoplasma genitalium* сократилась в 1,4 раза ( $p = 0,02$ ), *Ureaplasma urealyticum* в 1,25 раза ( $p = 0,03$ ), CMV в 1,86 раз ( $p = 0,02$ ), а *Herpes simplex* I и II типа в 1,56 раз ( $p = 0,015$ ); стафилококки и энтерококки уменьшились в 1,6 раз ( $p = 0,02$ ), кишечная палочка в 1,8 раз ( $p = 0,015$ ), стрептококки в 2,5 раза ( $p = 0,012$ ), кандиды — в 3 раза ( $p < 0,001$ ), что в значительной мере уступает по элиминирующему эффекту схеме с включением БЭМТ.

В отношении обсемененности полости матки стоит отметить, что на фоне доминирования полимикробных бактериально-вирусных ассоциаций в 60%

случаев встречалось сочетание с условно-патогенной флорой (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. Coli*), микоплазмами (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*) и вирусной инфекцией (ВПГ, ЦМВ). В результате лечения с применением биорезонансной ЭМ и антимикробной терапии позитивная динамика относительно санирующего воздействия на эндометрий проявлялась в существенном уменьшении частоты выявления ряда микроорганизмов, преимущественно из числа абсолютных патогенов. В частности, количество *Mycoplasma genitalium* снизилось в 3,53 раза ( $p=0,012$ ), *Mycoplasma hominis* в 5,88 раз ( $p<0,001$ ), *Ureaplasma urealiticum* 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 меньшей степени сочетанное воздействие с включением БЭМТ оказало влияние на группу условно-патогенных микроорганизмов, включая стафилококки, кишечную палочку, энтерококки и стрептококки.

Очевидно, что биорезонансная электромагнитная терапия в комплексном лечении ХЭ, обусловленного смешанной бактериально-вирусной инфекцией, способствует снижению обсемененности влагалища, цервикального канала и эндометрия, что проявляется в значимом уменьшении частоты выявления в первую очередь специфических микроорганизмов и их ассоциаций.

Для более детального представления о структурно-функциональном состоянии слизистой полости матки до и после соответствующих методов лечения мы проанализировали доплерометрические перфузионные параметры СЭЖ с определением ИР радиальных, базальных и спиральных артерий во второй фазе менструального цикла в предполагаемое «окно имплантации».

Несмотря на то, что статистически значимые различия в параметрах ИР РА, БА и СА после лечения имели место у пациенток как с бактериофаголазеротерапией, так и с традиционным лечением, результаты подробного статистического анализа (уровни значимости различий по

критерию Уилкоксона для групп параметров ИР сосудов СЭК) позволяют сделать вывод, что методика бактериофаголазеротерапии, в отличие от традиционного лечения, оказывает максимальное позитивное воздействие на улучшение кровотока в мельчайших сосудах бассейна маточной артерии (спиральных артериях). Высокие коэффициенты корреляции по Спирману ( $r$ ) свидетельствуют о значимости, равномерности и пропорциональности изменений в ходе данного лечебного воздействия на всю выборку изучаемых параметров. Вероятно, это обусловлено известными механизмами влияния НИЛИ на микроциркуляторное русло [1, 68,102,103].

Нами было изучено также, каким образом сочетанная озono-фаготерапия влияет на перфузионные характеристики субэндометриальной зоны. Установлено, что наиболее существенное снижение ИР наблюдалось в мелких артериях после сочетанной озonoфаготерапии по сравнению с общепринятым лечением. Это было подтверждено статистикой уровней значимости и вычислением коэффициентов корреляции для непараметрических критериев. Так, после проведенного лечения в парах выборок средние ранги всех параметров в группе «озон+фаги» ниже таковых значений для тех же параметров в группе «контроль». Следовательно, методика сочетанной озono-фаготерапии более эффективна в плане восстановления кровотока в мелких сосудах по сравнению с традиционным подходом к лечению. Высокие коэффициенты корреляции Спирмана ( $r$ ) анализируемых параметров микроциркуляции (сильная корреляционная связь между парами параметров), а также уровни односторонней значимости  $p=0,001$  свидетельствовали о равномерности и пропорциональности изменения значений в ходе лечебного воздействия с использованием медицинского озона и бактериофагов на всю выборку данных параметров. Таким образом, мы подтвердили данные, представленные ранее другими авторами относительно позитивного воздействия медицинского озона на сосудистый фактор воспаления [72, 270, 32, 43].

Относительно влияния низкочастотной БЭМТ 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 базальных и спиральных сосудов 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 провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6), показателя эндотелиальной дисфункции растворимого sE-селектина (ELAM), а также маркера выраженности оксидативного стресса антиоксидативного фермента глутатион-пероксидазы-1 (ГПО-1).

Подробно изучая выраженность воспалительной реакции в полости матки и ее зависимость от различных факторов, мы оценивали концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6. Во всех группах больных 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. Возможно, это было обусловлено разнородностью микрофлоры, морфотипов воспаления в каждой из анализируемых выборок или длительностью течения инфекционного процесса. Так, исходно в Ia подгруппе с бактериофаго-лазеротерапией ( $n = 81$ ) концентрация ИЛ-6 составляла 12800(8025; 23490) пг/мл, а в группе контроля ( $n = 84$ ) уровень данного параметра был 6721,5 (4047,5; 12525) пг/мл. По завершении лечения с использованием бактериофагов и НИЛИ наблюдалось выраженное снижение концентрации показателя с 12800(8025; 23490) до 6790(3820; 11004) пг/мл ( $p < 0,001$ ), тогда как после общепринятой терапии —

с 6721,5(4047,5; 12525) до 5800(3450; 10846,5) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Однако следует отметить, что изначально в Ia подгруппе больных только в 2,47% случаев уровни провоспалительного цитокина составляли норму, в контрольной же группе этот показатель был равен 11,9%. По завершении же фаголазеротерапии у 16,1% женщин ИЛ-6 определялся в пределах референсных значений, тогда как после традиционного лечения — в 17% ( $p = 0,77$ ).

Таким образом, бактерицидный и иммуномодулирующий механизмы поливалентного препарата бактериофагов обеспечивают нивелирование влияния инфекционных факторов, а инфракрасное низкоинтенсивное лазерное излучение потенцирует литическую активность бактериофагов, как было показано ранее [86, 131, 132], а также оказывает противовоспалительный эффект и позитивное воздействие на микроциркуляцию [1, 68, 102, 103].

Что касается анализа влияния сочетанной озонотерапии (Iб подгруппа) на провоспалительный цитокин менструальной крови, то было выяснено, что изначально, до лечения концентрация данного показателя составляла 10080(5436; 20000) пг/мл, а в группе контроля — 6721,5(4047,5; 12525) пг/мл. Через 2,5-3 месяца после сочетанной озонотерапии уровень ИЛ-6 существенно снизился до 6155(3224; 16009) пг/мл ( $p < 0,001$ ), тогда как после традиционного лечения с 6721,5(4047,5; 12525) до 5800 (3450; 10846,5) пг/мл ( $p < 0,01$ ). При этом исходно в Iб подгруппе больных только в 7,9% случаев уровни провоспалительного цитокина составляли норму, в контрольной же группе этот показатель был равен 11,9%. По завершении озонотерапии у 19,4% женщин ИЛ-6 определялся в пределах референсных значений, после традиционного лечения — у 17% ( $p = 0,02$ ).

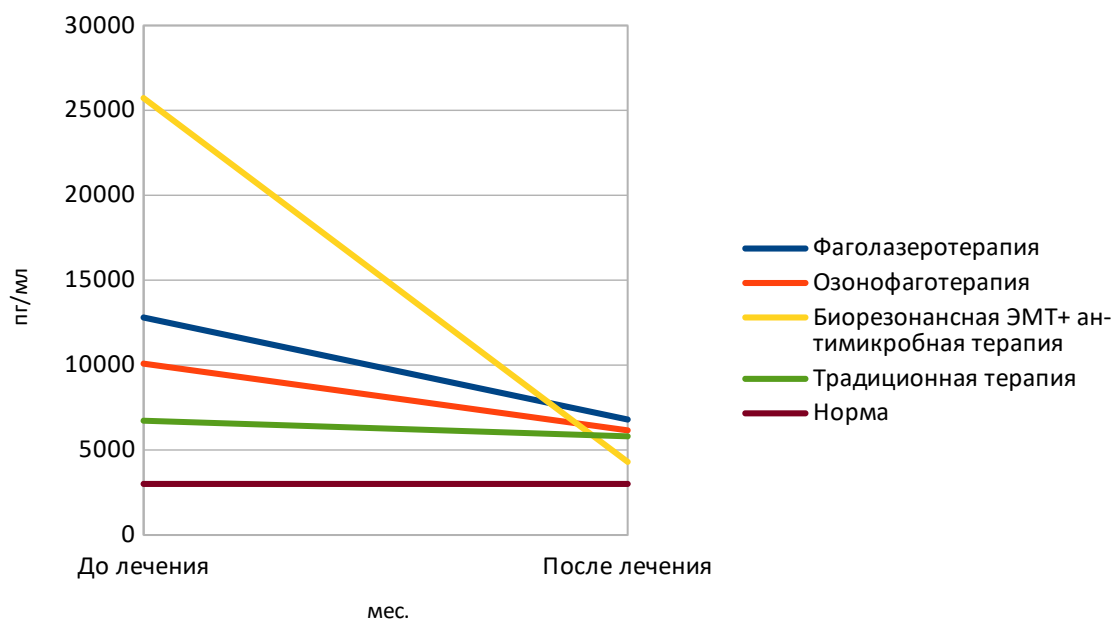
В Iв подгруппе больных, получавших биорезонансную ЭМТ в сочетании с антимикробными препаратами, прослеживалась более отчетливая позитивная динамика снижения концентрации ИЛ-6 в сравнении с общепринятой терапией. Так, уровень ИЛ-6 в менструальной крови у

пациенток Ів подгруппы статистически значимо снизился с 25718,7 (20770; 31624) пг/мл и составил 3845,5 (2920; 4332) пг/мл, достигнув нормы по прошествии 2,5-3 месяцев у подавляющего большинства больных (94,4%). Столь яркий эффект от проведения лечения можно объяснить ранее доказанными влияниями БЭМТ на микробиологическую картину инфекционно-воспалительных заболеваний. Используя свойства излучения с частотными характеристиками, резонирующими с частотой микроорганизма, можно добиться усиления естественных колебаний спектра и вызвать гибель определенного вида микробов путем разрушения клеточной стенки бактерий и капсидной оболочки вирусов, что очевидно потенцирует действие антимикробных химиопрепаратов [64, 87, 182, 503]. Данный принцип успешно реализуется в биорезонансной электромагнитной терапии, что подтвердили и наши исследования, а именно, яркая динамика частоты снижения выявления этиологических факторов, контаминирующих полость матки, и уровней провоспалительного цитокина.

Что касается группы контроля с применением традиционной антимикробной терапии, то в ней также наблюдалось уменьшение концентрации ИЛ-6 в менструальной крови с 6721,5 (4047,5; 12525) до 5800 (3450; 10846,5) пг/мл ( $p < 0,01$ ), однако через 3 месяца данный параметр нормы не достиг у 83% больных.

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 31).





**Рисунок 31. Влияние различных лечебных воздействий на концентрацию ИЛ-6 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.

Как следует из графика на рисунке 31, отмечены существенные различия в исходных уровнях данного параметра в подгруппах больных с ХЭ, которые,

вероятнее всего, объясняются различиями в длительности течения заболевания, разнородностью микрофлоры и морфотипов воспаления внутри каждой выборки, что, в свою очередь, определяет степень выраженности воспалительной реакции [164, 75, 141, 156, 402, 157]. В частности, в работе Петрова Ю.А. (2012) имелись указания на то, что выраженная дисцитокинемия за счет высокого провоспалительного потенциала преобладала у женщин с положительным результатом ПЦР-теста на специфические микроорганизмы при гиперпластическом макротипе ХЭ, что согласуется с нашими данными. В публикациях последних лет указывается, что патогенез ХЭ, по-видимому, связан с качественным и количественным изменением микробиомы эндометрия, что обуславливает аномальную пролиферацию ткани под действием различных типов микроорганизмов, в основном грам-отрицательных и внутриклеточных бактерий (например, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*, *Escherichia coli* и *Streptococcus spp.*) [320, 427, 472, 163, 331, 373]. Многочисленными исследованиями также показано, что ХЭ связан со смещением цитокиновой среды в сторону Th1 по сравнению с иммунитетом Treg в эндометрии. Эти данные подтверждают мнение о том, что ХЭ ассоциируется с усилением провоспалительных иммунных реакций, что, в свою очередь, влечет неблагоприятные исходы беременности [348, 280, 302].

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 озонотерапии скорость снижения выше в 4,2 раза, фаголазеротерапии 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.

Известно, что на фоне хронического воспаления нередко имеются признаки эндотелиальной дисфункции, одним из маркеров которой является растворимый Е-селектин (sELAM), также определяемый в образце менструальной крови. Рядом исследований показано, что при ХЭ экспрессия селектина Е в эндотелии микрососудов эндометрия увеличивается, в частности, за счет стимуляции со стороны ИЛ-1, TNF-а и эндотоксина-липополисахарида [409].

До начала сочетанного воздействия бактериофагов и низкоинтенсивного лазера исходные концентрации данного параметра превышали нормальные значения у 14 (70%) пациенток Ia подгруппы и у 62 (73,8%) больных контрольной группы. При сравнении параметра Е-селектина через 3 месяца после лечения в обоих случаях различия были статистически значимы. Однако, нормальных значений Е-селектина после лечения достигли 58,8% больных Ia подгруппы, что значительно превысило таковой показатель в группе контроля (32,6%)  $p < 0,001$ . Очевидно, что под влиянием сочетанной бактериофаго-лазеротерапии происходит существенное снижение концентрации растворимого Е-селектина, что свидетельствует о более выраженном уменьшении проявлений эндотелиальной дисфункции по сравнению с традиционным подходом.

Относительно изучения влияния сочетания медицинского озона и бактериофагов (Iб подгруппа) на проявления эндотелиальной дисфункции при ХЭ 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 14 (70%) больных Ia подгруппы с бактериофаголазеротерапией и у 29 (67,4%) женщин контрольной группы концентрация фермента ГПО-1

до начала терапии была снижена, что являлось свидетельством выраженной антиоксидантной недостаточности. В результате воздействия бактериофаголазеротерапии 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. Причем под влиянием бактериофаголазеротерапии доля больных, достигших нормальных значений ГПО-1 в результате лечения составила 77,8%, тогда как в группе контроля — только 41,8% ( $p<0,001$ ).

При сравнении эффективности сочетания орошений озонированным физраствором с введением поливалентных бактериофагов (Iб подгруппа) в полость матки установлено, что исходный уровень антиоксидативного фермента ГПО-1 в 72,5% случаев был снижен. В группе контроля подобная ситуация отмечалась у 67,4% пациенток. Судя по оценке концентраций ГПО-1 в менструальной крови после лечения, существенных изменений данного параметра не произошло ни в одной из сравниваемых выборок больных ( $p>0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии значимого влияния на локальную антиоксидантную систему защиты. Несмотря на то, что мы не получили данных о нивелировании проявлений оксидативного стресса в очаге воспаления, 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 [43, 116].

В собственном исследовании мы проанализировали также влияние различных методик лечения на морфологическую и иммуногистохимическую картину воспаления в эндометрии. Было продемонстрировано, что в Ia подгруппе, где применялся метод сочетанной бактериофаголазеротерапии, в

большей степени, в отличие от больных с традиционным лечением, снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. Достоверной динамики частоты детекции стромального фиброза, а также кольцевидного склероза стенок спиральных артерий после проведенной терапии в обеих группах не наблюдалось, так как данные признаки являются показателями более глубоких и иногда необратимых тканевых изменений.

У части пациенток при неполной морфологической картине ХЭ для повышения эффективности диагностики проводилось иммуногистохимическое исследование с определением маркеров ХЭ – CD-138 и CD-56. Оказалось, что в процессе лечебного воздействия количество экспрессий исследуемых клеток наиболее отчетливо снижалось после сочетанной бактериофаголазеротерапии по сравнению с общепринятым лечением, причем нормальных значений уровни плазмоцитов в данной подгруппе достигли 25 (75,8%) больных, а в группе контроля — лишь 9 (32,1%). Что касается субпопуляции больших гранулярных лимфоцитов (CD-56), то к норме данный параметр после лечения приходит в 4 (22,2%) случаях под влиянием бактериофагов и лазерного излучения и в 2 (15,4%) у пациенток с традиционным лечением.

Относительно реализации эффекта от сочетанной озонофаготерапии нами было установлено, что у пациенток Ib подгруппы более значимо, чем у больных с традиционным лечением, снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. Существенного уменьшения частоты фиброза стромы эндометрия в обеих группах не прослеживалось. Что касается кольцевидного склероза спиральных артерий, то после проведенного лечения в контрольной группе динамики не отмечено, а в ответ на сочетанную озонофаготерапию имелась некоторая тенденция к снижению этого признака ( $p=0,052$ ). Возможно, это стоит связать с известным позитивным влиянием медицинского озона на микроциркуляторное русло, что подтверждается

работами различных авторов [43, 116, 270, 441].

В результате лечения количество плазмоцитов и натуральных киллеров в ткани эндометрия наиболее отчетливо снижалось после применения медицинского озона и препаратов бактериофагов по сравнению с традиционной терапией, причем нормальных значений уровни CD-138 достигли у 68% больных, а в группе контроля — лишь у 32%. Что касается CD-56, то к норме данный параметр после лечения пришел в 19,5% случаев после проведенной озонотерапии и в 11,5% после общепринятого лечения ХЭ. Таким образом, что сочетание применения медицинского озона и бактериофагов приводит к быстрому стиханию воспалительной реакции в эндометрии за счет адекватной санации полости матки.

При изучении влияния биорезонансной электромагнитной терапии в сочетании с медикаментозным антимикробным воздействием (Iв подгруппа) было установлено, что в сравнении с группой контроля более значительно снизилась частота выявления лимфоидных инфильтратов и плазматических клеток в образце ткани эндометрия. Существенного уменьшения частоты фиброза стромы и спиральных артерий после проведенного лечения в обеих выборках не наблюдалось. Количество плазмоцитов и больших гранулярных лимфоцитов наиболее отчетливо снизилось после применения биорезонансной ЭМТ по сравнению с традиционной терапией, причем нормальных значений уровни CD-138 в Iв подгруппе достигли у 57% больных, а в группе контроля — у 32%. Что касается CD-56, то к норме данный параметр после лечения пришел в 16,3% случаев у пациенток после биорезонансной ЭМТ и в 11,5% у пациенток после традиционного лечения. В процессе данной работы также обращали внимание на изменение характера менструальной функции у обследованных пациенток под воздействием различных методик лечения.

В частности, среди пациенток со скудными менструациями на фоне хронического эндометрита в результате проведения сочетанной фаголазеротерапии 54% и после озонотерапии 58,3% больных сообщили

о том, что менструальная кровопотеря увеличилась практически до нормальной, в группе с биорезонансной ЭМТ и антимикробной терапией подобный эффект отмечен в 22% случаев ( $p < 0,01$ ), тогда как после традиционной терапии данный параметр практически не изменился и составил лишь 4,8% ( $p > 0,5$ ) от исходных нарушений. Что касается гиперменореи, то купирование избыточной кровопотери отметили 40% больных после применения бактериофагов и лазера, 28% после использования сочетания озона и фагов и 73% пациенток в результате назначения ЭМТ в сочетании с антимикробными препаратами из числа тех, кто изначально отмечал данные жалобы. У пациенток из группы контроля подобные изменения составили 51,3%.

Мажущие кровянистые выделения исчезли у всех женщин после курса фаголазеротерапии и биорезонансной ЭМ в сочетании с антимикробной терапией и у 89% пациенток после озонфаготерапии, а в группе контроля в 52,7% случаев.

Безусловно, конечной целью всех лечебных и реабилитирующих воздействий при репродуктивно значимой патологии эндометрия является восстановление фертильности женщины и рождение живого ребенка.

В рамках настоящего исследования осуществлялся подробный анализ репродуктивных исходов обследованных пациенток после проведения этиопатогенетической терапии. Оценка проводилась в течение 1,5-2х лет после лечения.

В каждой группе обеих когорт пациенток на этапе данного анализа были сформированы подгруппы в зависимости от характера предшествующих нарушений фертильности и способа достижения беременности: спонтанная беременность или в программе ВРТ (бесплодие, привычное невынашивание, ЭКО и ПЭ).

По нашим данным, среди больных с бесплодием на фоне ХЭ после применения поливалентных препаратов бактериофагов в сочетании с процедурами ИК-лазера беременность наступила у 28 ( $66,7 \pm 4,27\%$ ) женщин,

что статистически чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ — 16 ( $57,1 \pm 4,35\%$ ).

Частота донашивания беременности до срока родов у больных с бесплодием в анамнезе из основной группы также существенно превышала подобный показатель в группе сравнения: 21 ( $50 \pm 5,72\%$ ) против 9 ( $32,1 \pm 6,82\%$ ), при этом репродуктивные потери у этих пациенток в виде самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей чаще отмечались после традиционной терапии 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 имеет место большее количество пролонгированных и доношенных беременностей после фаголазеротерапии по сравнению с контролем ( $45 \pm 7,12\%$  и  $30,8 \pm 7,05\%$  соответственно).

Успешное достижение беременности с помощью технологий ВРТ у больных после фаголазеротерапии наблюдалось в 13 ( $34,2 \pm 4,7\%$ ) случаев, в группе с традиционным лечением — в 9 ( $28,1 \pm 5,29\%$ ), 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  $64,8 \pm 3,09\%$  женщин ранее бесплодных женщин, что было существенно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного лечения ХЭ —  $57,1 \pm 4,35\%$  ( $p=0,04$ ).

Количество своевременных родов у пациенток основной группы с бесплодием в анамнезе также статистически значимо превышало подобный показатель в группе сравнения ( $51,1 \pm 4,3\%$  против  $32,1 \pm 6,82\%$ ,  $p=0,03$ ). 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.

Обращало на себя внимание, что в группе женщин с традиционным лечением гораздо чаще наблюдался отказ от продолжения попыток планирования беременности и дальнейших восстановительных мероприятий.

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 подхода к лечению данной патологии.

Одним из наиболее частых исходов ХЭ является «тонкий эндометрий», проблема которого широко обсуждается в отечественной и мировой литературе [27, 31, 88, 100, 110, 181, 187, 219, 418].

В 2009 году группой отечественных ученых гинекологов-репродуктологов и морфологов РАН была выдвинута концепция развития эндометриопатии, реализующейся в «тонкий эндометрий» [8, 97, 115, 247]. По их мнению, в ее основе лежат проявления системной регенераторно-пластической недостаточности эндометрия с нарушенной регенерацией ткани, наиболее частой причиной которой является предрасполагающее

воспаление. По словам авторов, 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 [97], а на ультраструктурном уровне выявляются признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [174].

Результаты нашего исследования полностью созвучны основным положениям данной концепции.

Мы проанализировали некоторые аспекты, отражающие состояние слизистой полости матки в ответ на различные лечебно-восстановительные мероприятия среди женщин, ранее проходивших традиционные реабилитирующие воздействия без позитивного репродуктивного исхода.

В частности, с учетом того факта, что прирост толщины эндометрия дает представление о его состоянии, в рамках настоящего исследования мы оценили изменения показателя М-эхо в предполагаемое «окно имплантации» до и через 2,5-3 месяца после сочетанной плацентарно-лазерной, а также циклической гормональной и физиотерапии. В обеих группах отмечалось увеличение показателя М-эхо под воздействием различных восстановительных мероприятий, однако динамика прироста толщины эндометрия у пациенток после применения сочетанной плацентарно-лазерной терапии была более выражена в сравнении с традиционным подходом, причем различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Стоит отдельно отметить, что 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.

Клинически прирост эндометрия в результате сочетанной плацентарно-лазерной терапии проявился в увеличении объема менструальных выделений у обследованных больных с ТЭ, у которых исходно в 51% случаев был отмечен гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций. Так, по завершении 3 месяцев после проведения сочетанного воздействия с использованием гидролизата плаценты человека и процедур ИК-лазера 27 пациенток (48,2%) сообщили о том, что менструальная кровопотеря увеличилась ( $p=0,024$ ). По окончании традиционной восстановительной терапии с включением гормональных препаратов и физиовоздействия лишь 7 больных (24,1%) отметили прирост количества менструальных выделений ( $p=0,047$ ).

Применение плацентарной терапии с целью стимуляции прироста эндометрия и обеспечения его готовности к гестации впервые было предложено проф. Кузнецовой И.В. и соавт. в 2013 году. Авторы предложили системное применение гидролизата плаценты, отмечая максимальный прирост эндометрия с постепенным нарастанием клинического эффекта к 6-му месяцу лечения за счет восстановления регенеративных способностей эндометрия, нормализации овариальной функции и улучшения исходов беременности [181]. Вероятно, это связано со стимулирующим влиянием гидролизата плаценты на эндометрий посредством содержащихся в его составе клеточных и сосудистых ростовых факторов, а также комплекса регуляторных цитокинов, аминокислот и витаминов, что в целом индуцирует ангиогенез и регенерацию эпителия.

Тема системного применения гидролизата плаценты в комбинации с другими патогенетически обоснованными средствами с целью стимуляции репаративной способности и подготовки эндометрия к имплантации, помимо настоящего исследования, была развита в работах Катковой Н.Ю. и соавт. (2016) и Илизаровой Н.А. и соавт. (2017). В частности, при использовании «Лаеннека» совместно с флеботоником диосмин, по данным авторов, были

зафиксированы положительные тенденции в нормализации клеточного состава эндометрия, уменьшились показатели аутоиммунизации, произошло улучшение кровоснабжения миометрия и эндометрия, отмечено увеличение толщины слизистой полости матки [491]. Казанские исследователи предложили комбинированный способ лечения, объединяющий преимущества плацентарного воздействия, скретчинга (аспирации) эндометрия во второй фазе цикла, бифазной гормональной терапии, что привело к наступлению беременности в протоколах ЭКО и ПЭ в 44% случаев [97], однако исходы этих гестаций неизвестны.

Поскольку гидролизат плаценты не обладает селективностью в отношении эндометрия, то при попадании через вену или мышцу в системный кровоток концентрация его в маточном 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 [153]. Что же касается эффектов, которые оказывает низкоинтенсивное лазерное излучение на биохимическую и пролиферативную активность клеток, систему микроциркуляции и трофику ткани в целом, то они были неоднократно отражены в публикациях различных авторов. В частности, было показано, что процессы, вызванные первичным воздействием лазерного биостимулятора, представляют собой адаптационные и компенсаторные реакции в тканях и органах, возникающие в ходе лазериндуцированных изменений исходно на клеточном уровне [1, 68, 102, 103]. В связи с этим 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, оцененная в «окно имплантации»,

восстановилась в 92,5% случаев в основной группе пациенток после сочетанной плацентарно-лазерной терапии и в 68% в контрольной группе после комбинации гормональной и физиотерапии.

Кроме того, в ходе клинической оценки эффективности данного подхода к реабилитации «тонкого эндометрия» мы проанализировали, каким образом меняется состояние микроциркуляции субэндометриальной зоны. Так, 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 ( $p < 0,001$ ).

Для выяснения равномерности и значимости изменений в анализируемых параметрах ИР групп больных с «тонким эндометрием» мы провели вычисление коэффициентов корреляции для непараметрических критериев и уровней значимости различий в процессе лечебно-реабилитирующих воздействий. Было выяснено, что выше среднего и высокие коэффициенты корреляции Спирмана ( $r$ ) анализируемых параметров кровотока, а также уровни односторонней значимости  $p < 0,001$  свидетельствовали о равномерности и пропорциональности изменения значений ИР в ходе лечебно-восстановительного воздействия на «тонкий эндометрий» гидролизата плаценты в сочетании с ИК-лазером на всю выборку данных параметров. Оказалось, что средние ранги в соответствующих выборках показателей ИР после лечения существенно различаются в сторону их преобладания после традиционной терапии, при этом уровни односторонней значимости  $p < 0,001$ . Это свидетельствует о том, что плацентарно-лазерная терапия значительно эффективнее в отношении восстановления кровотока по сравнению с общепринятым лечением.

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. Однако, с целью уточнения равномерности и значимости изменений в анализируемых параметрах групп больных с «нулевым кровотоком» в субэндометриальной зоне было проведено вычисление коэффициентов корреляции для непараметрических критериев и уровней значимости различий, что в целом продемонстрировало равномерность изменений значений в ходе использования гидролизата плаценты и ИК-лазера для анализируемых выборок. Для спиральных артерий изменения ИР оказались статистически незначимы ( $p=0,262$ ), что очевидно, связано с глубиной нарушений кровотока в мельчайших сосудах и связанных с этим сложностей по его восстановлению.

Таким образом, улучшение микроциркуляции в эндометрии в целом происходит эффективнее при использовании сочетания плацентарной и лазерной терапии. Однако, у женщин с исходным «нулевым кровотоком» в мельчайших сосудах (спиральных артериях) восстановление перфузии представляет большие трудности как для сочетанного воздействия плацентарного препарата и лазера, так и для традиционного подхода к реабилитации «тонкого эндометрия».

Ожидаемо, что определение биомаркеров в менструальной крови, отражающих различные этиопатогенетические механизмы функциональных расстройств в ткани несостоятельного эндометрия, может помочь оценить эффективность различных лечебно-восстановительных подходов при данной патологии.

Так, нами было показано, что исходные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 в менструальной крови при ТЭ ненамного превышали нормальные значения. Это может быть свидетельством того, что в данном случае имеют место лишь поствоспалительные изменения в полости матки без выраженного иммунного ответа. В этой связи в качестве патогенетического аспекта мы рассматриваем некоторые закономерности развития

эндометриальной патологии: вероятно, к моменту становления гипопластического варианта воспаления инициирующая флора постепенно элиминируется из патологического очага и формируется вялотекущий асептический аутоиммунный процесс, имеющий своим исходом «тонкий эндометрий» в отсутствие контаминирующей полости матки микрофлоры. Это подтверждается собственными, приведенными выше результатами корреляционного анализа относительно взаимосвязи длительности заболевания, уровней провоспалительного цитокина в менструальной крови и вероятности выявления микрофлоры в полости матки.

Согласно нашим данным, по завершении реабилитации пациенток с «тонким эндометрием» произошло уменьшение концентрации ИЛ-6 в менструальной крови как после сочетанной плацентарно-лазерной, так и после традиционной терапии. Однако, при использовании гидролизата плаценты и низкоинтенсивного лазерного излучения данные изменения проявились более отчетливо и характеризовали нивелирование поствоспалительных изменений в эндометрии, что продемонстрировала нормализация уровня цитокина ( $p < 0,01$ ).

В группе пациенток, получавших сочетанное воздействие гидролизата плаценты и НИЛТ, отмечено снижение концентрации растворимого Е-селектина в менструальной крови ( $p = 0,03$ ). Что касается группы контроля, то после проведения комбинации циклической гормонотерапии и физиотерапии статистически значимых изменений в уровне анализируемого параметра не произошло ( $p > 0,05$ ). По всей видимости, устранение эндотелиальной дисфункции в случае выраженного тканевого стресса на фоне ТЭ является довольно сложной задачей ввиду глубины вторичных нарушений в эндотелии в связи с длительным течением патологического процесса.

Для оценки выраженности проявлений оксидативного стресса и состояния антиоксидантной системы защиты нами была проанализирована динамика концентрации ГПО-1 в менструальных выделениях в процессе различных восстановительных мероприятий у женщин с ТЭ. 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 отчетливым повышением содержания фермента глутатион-пероксидазы-1 у пациенток основной группы ( $p < 0,001$ ). При этом нормальных значений данного параметра достигли 43,03% больных при проведении плацентарно-лазеротерапии, тогда как в группе с общепринятым лечением — только 16,1% ( $p = 0,002$ ).

Реализация описанных изменений на тканевом уровне нашла свое подтверждение в результатах ИГХ-исследования образцов эндометрия. Больным с репродуктивными нарушениями на фоне «тонкого эндометрия» в предполагаемое «окно имплантации» проводилась оценка экспрессии рецепторов половых стероидов — эстрогенов и прогестерона. Исходно низкая восприимчивость ТЭ к половым стероидам, очевидно, обусловлена выраженными фиброзными изменениями его стромы и подавлением пролиферативной активности железистого эпителия. Через 2,5-3 месяца по окончании реабилитационных воздействий после применения плацентарной и лазерной терапии отмечено существенное увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах со 143% до 213% ( $p < 0,01$ ) и в меньшей степени в строме — от 134% до 162% ( $p = 0,032$ ). 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 [168, 187, 225].

Относительно изучения влияния плацентарно-лазерной терапии на менструальную функцию больных с ТЭ было выяснено, что закономерно изначально доминирующим проявлением был гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций. По завершении 3 месяцев после проведения сочетанного воздействия с использованием гидролизата плаценты человека и процедур ИК-лазера 27 пациенток (48,2%) сообщили о том, что менструальная кровопотеря увеличилась. По окончании традиционной восстановительной терапии с включением гормональных препаратов и физиовоздействия лишь 7 больных (24,1%) отметили прирост количества менструальных выделений.

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 29 (63%) женщин, что было значительно чаще, чем в аналогичной группе больных после традиционного реабилитирующего подхода — 12 (50%). Результаты, представленные ранее проф. Кузнецовой И.В., 2013, свидетельствовали о том, что при внутривенном применении гидролизата плаценты у женщин с бесплодием беременность наступила в 60% случаев и данный метод следует признать как имеющий высокий потенциал гидролизата плаценты человека в качестве средства подготовки к восстановлению фертильности [181]. При этом в результате использования общепринятой терапии ТЭ д.м.н. Межевитинова Е.А. (2016) констатировала факт наступления беременности лишь у 49,3% ранее бесплодных женщин [117].

В контрольной же группе после традиционной восстановительной терапии успешные попытки ЭКО и ПЭ зафиксированы у  $26,9 \pm 3,7\%$  пациенток, были доношены 4 ( $15,4 \pm 6\%$ ) беременности, остальные

закончились неразвивающимися беременностями или преждевременными родами, что в целом соотносится с литературными данными [97, 203].

В процессе динамического УЗ-исследования было отмечено, что клинический эффект от совместного применения гидролизата плаценты и ИК-лазера максимально реализуется через 3-4 месяца после восстановительного курса у большинства пациенток, сохраняясь в течение 5-9 месяцев, что является оптимальным сроком для наступления планируемой беременности и осуществления программ ВРТ.

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 хронического эндометрита и его исхода в «тонкий эндометрий» 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-anamнестическими 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  $x_1$  - Gpx-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, Gpx-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 варианте 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 эхоструктуры, 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

$x_1$  -Грх-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 в менструальной крови.

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 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"

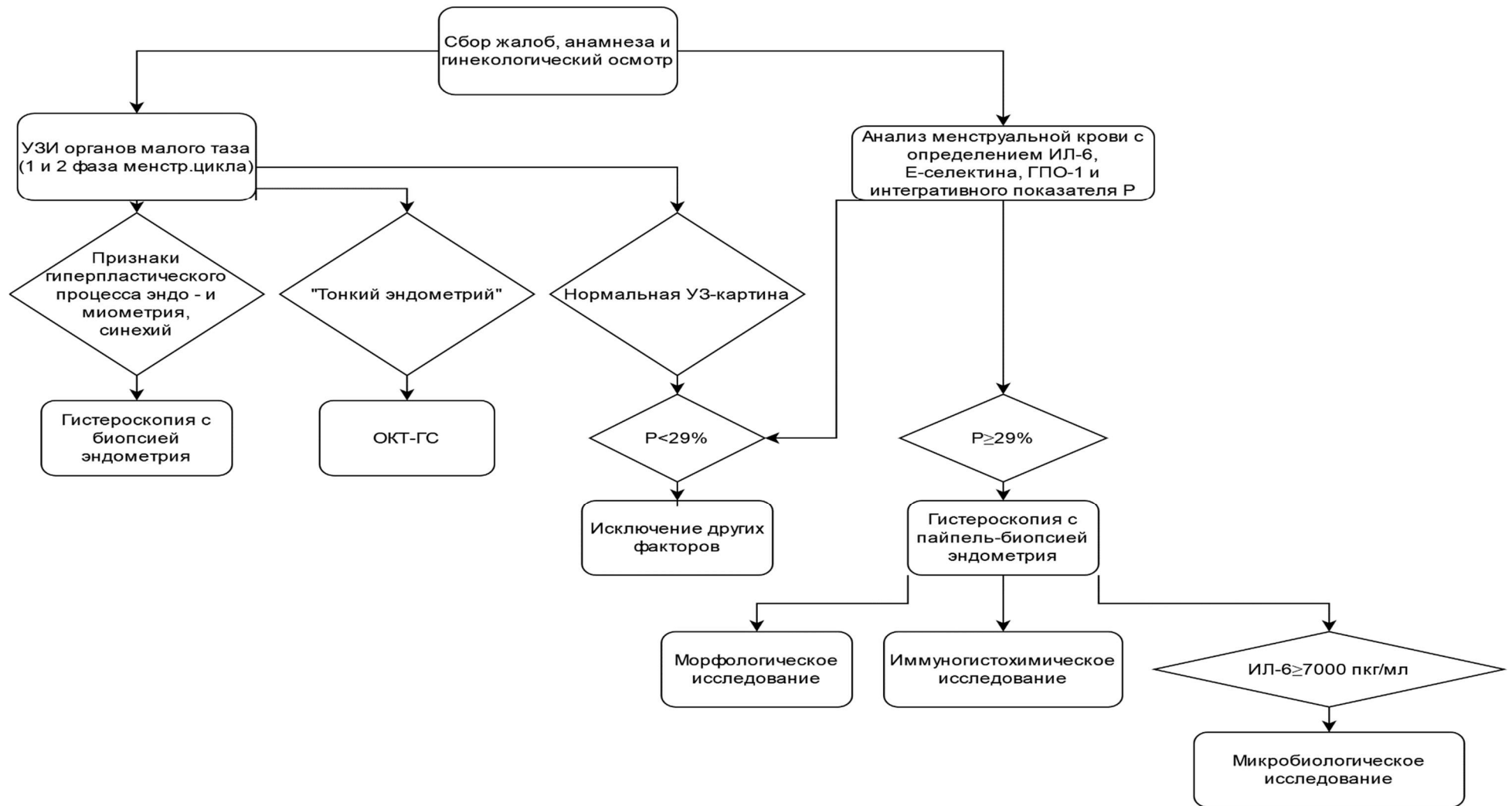


Рисунок 32. Алгоритм обследования больных с нарушениями фертильности

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



**Рисунок 33. Алгоритм этиопатогенетической персонализированной терапии репродуктивно значимой патологии эндометрия**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АОС — антиоксидантная система  
 БЭМТ – биорезонансная электромагнитная терапия  
 ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза  
 ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии  
 ВМК — внутриматочный контрацептив  
 ГПО (Gpx) — глутатионпероксидаза  
 Г-КСФ — гланулоцитарный клеточный стимулирующий фактор  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИГХ — иммуногистохимия  
 ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку  
 ИЛ (IL) — интерлейкин  
 КЭ — коэффициент экспрессии  
 МКПК — моноклеарные клетки периферической крови  
 мРНК — микро-рибонуклеиновая кислота  
 НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение  
 НИЛТ – низкоинтенсивная лазерная терапия  
 ОКТ — оптическая когерентная томография  
 ОКТ-ГС — ОКТ-гистероскопия  
 ОШ (OR, Odds Ratio)– относительный шанс  
 ПОЛ — перекисное окисление липидов  
 ПНБ — привычное невынашивание беременности  
 ПЦР — полимеразно-цепная реакция  
 СЭК — субэндометриальный кровоток  
 ТМБ – тетраметилбензидин  
 ТЭ – «тонкий эндометрий»  
 ХЭ — хронический эндометрит  
 УЗИ — ультразвуковое исследование  
 ЭКО и ПЭ — экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона  
 ЭМТ – электромагнитная терапия  
 CD – Т-лимфоцит  
 ELAM – растворимый е-селектин  
 ELISA — Euroclone Life Sciences  
 НОХА — homeobox, гомеозисный человеческий ген, детерминирующий клеточный рост и дифференцировку  
 Ki-67 — маркер пролиферации  
 LIF — leukemia inhibitory factor (фактор, ингибирующий лейкемию)  
 PI — пульсационный индекс  
 RI — индекс резистентности  
 Th1 — Т-хелперы первого типа  
 Th2 — Т-хелперы второго типа  
 TLR — toll-like receptor  
 TNF — tumor necrosis factor (тумор-некротический фактор)  
 VEGF, СЭФР — vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, А.И. Современные представления о механизмах лазерного воздействия / А.И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 5. – С. 7–12.
2. Абдуллаева, Л.М. Ятрогения на модели оперативной гинекологии / Л.М. Абдуллаева, А. Д. Доника // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5-2. – С. 177–178.
3. Акпербекова, С. А. Состояние микробиоценоза эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом / С. А. Акпербекова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2018. – Т. 154, № 3. – С. 40–43.
4. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г. О. Кливленд, И. В. Ключаров, Р. А. Дзамуков, В. Н. Цибулькина // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2, № 4 (96). – С. 41–46.
5. Алборов, Д. К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: 14.03.11: дис. ... канд. мед. наук / Алборов Давид Казбекович; науч. руководитель Л. В. Цаллагова; Северо-Осетинская государственная медицинская академия. – Пятигорск, 2018. – 141 с. – Место защиты: Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии ФМБА.
6. Алёшкин, А. В. Лекции по исследованию и применению бактериофагов / А. В. Алёшкин. - Ульяновск: Издательство УГСХА, 2016. – 112 с. – ISBN 978-5-88504-096-9
7. Аномальное гиперметилование генов HOXA 10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих, А. И. Осипьянц, Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, А. А. Полозников, Е. Л. Муйжнек, В. И. Киселев // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 69–73.
8. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности / И. О. Маринкин, В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова, С. В. Айдагулова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2012. – № 5. – С. 223–230.
9. Аутоиммунный характер воспаления у женщин с латентной

внутриклеточной инфекцией и синдромом потери плода / Е. А. Михнина, Н. И. Давыдова, Н. В. Бычкова, А. А. Калашникова, Л. И. Васякина, Л. В. Чиненова, Ю. Н. Филиппова // Многопрофильная клиника XXI века. инновации в медицине – 2017; Материалы международного научного конгресса Министерство Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова (Санкт-Петербург, 15-17 июня 2017 года) / Спб. : Центр научно-информационных технологий «Астерион», 2017. – С. 206–208.

10. Афян, А. И. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / А. И. Афян, Н. В. Долгушина // Гинекология. – 2014. – № 5. – С. 78–83.

11. Ахмеров, Р. Р. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. Технология Плазмолифтинг / Р. Р. Ахмеров, Р. Ф. Зарудия. – М.: Литтерра, 2014. – 43 с.

12. Бадалов, Н. Г. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития / Н. Г. Бадалов, С. А. Крикорова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 3. – С. 50–54.

13. Базина, М. И. Прегравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: 14.01.01: дис. ... д-ра мед. наук / Марина Ивановна Базина; науч. консультант А. Т. Егорова; Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Москва, 2016. – 305 с. – Место защиты: Российский университет дружбы народов.

14. Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. – М.: Научный мир, 2012. – 640 с. – ISBN: 978-5-91522-284-6

15. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма / И. А. Иванова, А. А. Труфанова, А. В. Филиппенко, И. А. Беспалова, Н. Д. Омельченко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – С. 79–84.

16. Басиашвили, Г. Т. Послеоперационные осложнения на органах малого таза / Г. Т. Басиашвили, И. Г. Гатауллин, Г. Р. Хайруллина // Поволжский онкологический вестник. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 58–62.

17. Белоусова, А. А. Репродуктивное и соматическое здоровье женщин с ранними репродуктивными потерями / А. А. Белоусова, Я. Б. Никифорова, О.



С. Побединская // Проблемы профилактической и восстановительной медицины материалы Межвузовской научно-практической конференции. Российский университет дружбы народов (Москва, 15-16 мая 2014 года) / М.: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2014. – С. 14–16.

18. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 404 с.: ил. – ISBN 978-5-9704-4602-7.

19. Блесманович, А. Е. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины / А. Е. Блесманович, А. Г. Алёхина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2019. – № 2 (66). – С. 46–51.

20. Богдасаров, А. Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / А. Ю. Богдасаров, Е. В. Козырева, Е. Н. Маланина // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли. Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции (Ульяновск, 19-20 мая 2016 года) // Ульяновск: Издательство «Артишок», 2016. – С. 15–17.

21. Буданов, П. В. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / П. В. Буданов, Ж. Д. Новахова, А. А. Чурганова // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 14–18.

22. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций / М. Н. Буланов. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2012. – Ч.1. – С. 398–412.

23. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: 03.03.03: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бурменская, Ольга Владимировна; науч. консультант Г. Т. Сухих, Д. Ю. Трофимов; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. – М., 2014. – 49 с. – Место защиты: Государственный научный центр «Институт иммунологии».

24. Вартамян, Э. В. Современные возможности неинвазивной диагностики эндометриопатии / Вартамян, К. А. Цатурова, Е. А. Девятова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXV Юбилейной международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (Сочи, 9-12 сентября 2015 года) – С. 45–47.

25. Власов, В. В. Бактериофаги как терапевтические препараты: что сдерживает их применение в медицине / В. В. Власов, Н. В. Тикунова, В. В. Морозова // Биохимия. – 2020. – Т. 85, №11. – С. 1587–1600.

26. Влияние лонгидазы на микробный пейзаж цервикального канала и полости матки при лечении женщин с хроническим неспецифическим эндометритом и миомой матки / Н. А. Трошина, И. И. Долгушин, В. Ф. Долгушина, Л. И. Бахарева, И. В. Курносенко, Т. В. Надвикова // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2015. – № 4. – С. 71–74.

27. Влияние физиотерапии на рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е. Ю. Волкова, И. Е. Корнеева, Е. С. Силантьева [и др.] // Тезисы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине ( Москва, 21-24 января 2013 г.) / ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ. – М.: «Меди ЭКСПО», 2013. – С. 317–318.

28. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-методическое пособие / под ред. Е. Б. Рудаковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 72 с. – ISBN 9785983227170.

29. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции / Х. А. Белопольская, И. С. Сидорова, Л. С. Шахгиреева, А. А. Белопольский // Трудный пациент. – 2014. Т. 12, № 8-9. – С. 6–9.

30. Вознесенская, Н. В. Эндометриальная дисфункция у женщин с репродуктивными проблемами / Н. В. Вознесенская, Е. В. Козырева, Д. Р. Гафурова, Л. Ф. Галиуллина // В мире научных открытий. – 2017. – № 9(2). – С. 96–105.

31. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: 14.01.01: дис. ... канд. мед. наук / Волкова Екатерина Юрьевна; науч. руководитель И. Е. Корнеева, Е. С. Силантьева; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова. – Москва, 2014. – 144 с. – Место защиты: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова.

32. 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. Апумайта, А.Р. Хамидова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, №4. – С. 75–79.

33. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий / З. З. Токова, И. Е.

Корнеева, Е. Н. Медведева, И. И. Баранов, А. Н. Абубакиров // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 56–58.

34. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2013. — 704 с.

35. Гинекология: учебник / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1000 с. – ISBN 978-5-9704-4249-4.

36. Гинекология: учебник / под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 – Гл. 21– С. 37–41.

37. Гладкая, В. С. Этиологические факторы хронического эндометрита, ассоциированного с бесплодием у женщин / В. С. Гладкая, Е. С. Агеева // Мать и Дитя в Кузбасе. – 2016. – № 3. – С. 52–55.

38. Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016-2030 гг.) // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. – Раздел сайта «Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков». – URL: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/women-deliver-global-strategy/ru/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/women-deliver-global-strategy/ru/) (дата обращения 20.05.2020).

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

40. Гомболевская, Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде: 14.01.01: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гомболевская Наталья Александровна; науч. руководитель Л. А. Марченко, Е. А. Коган; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова. – М., 2016. – 25 с. – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова.

41. Гомболевская, Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 1. – С.42–46.

42. Гомболевская, Н. А. Современные методы лечения пациенток с хроническим эндометритом / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко, В. В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 39–45.

43. Гречканев, Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии (монография) / Г. О. Гречканев – Н.Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. – 384 с.

44. Гурьева, В. А. Методы подготовки пациенток, страдающих хроническим эндометритом к программам ВРТ / В. А. Гурьева, Е. А. Кургушкина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2016. – № 11. – С. 74–80.

45. Даниелян, Т. Ю. Использование бактериофагов в терапии воспалительных заболеваний половой сферы женщин / Т. Ю. Даниелян, А. П. Годовалов // XXV Международный конгресс с курсом эндоскопии: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (Москва, 5-8 июня 2012 года) / М. : ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, 2012. – С. 129.

46. Данусевич, И. Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями / И. Н. Данусевич // Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – № 4 (92). – С.111–114.

47. Данусевич, И. Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений / И. Н. Данусевич // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 4(92). – С. 18-20.

48. Девятова, Е. А. Роль оценки перистальтики эндометрия в прогнозировании успеха имплантации / Е. А. Девятова, К. А. Цатурова, Э. В. Вартамян // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 47–51.

49. Демидов, В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. IV. Патология полости матки и эндометрия. ВМК: Практическое пособие / В.Н. Демидов, А.И. Гус. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2016. – 160 с. – ISBN 978-5-9518-0686-4

50. Джамалудинова, А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А. Ф. Джамалудинова, М. М. Гонян // Молодой ученый. – 2017. – № 14 (2). – С. 10–13.

51. Диагностическая ценность исследования морфологии менструальных выделений в гинекологической практике / Л. В. Дикарева, А. К. Аюпова, А. Р. Ажалилова, Ю. Ю. Уханова, Т. С. Джальмуханбетов // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 7-10 сентября 2013 года) / М. : Медиабюро «Статус Презенс», 2013. – С. 24.

52. Дикке, Г.Б. Нарушение иммунного статуса при хроническом

эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии / Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский // *Акушерство и гинекология*. – № 9. – 2019. – С. 139–146.

53. Дикке, Г. Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей мертвого моря во внекурортных условиях / Г.Б. Дикке // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 12. – С. 31–38.

54. Динамика антибиотикорезистентности у больных урологического профиля / В.Е. Рязанцев, В.В. Власов, Ф.В. Румянцев, В.О. Киушкин // *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 8–13.

55. Дробязко, П. А. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по гистероскопии / П. А. Дробязко // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2021. – № 2 (104), Часть 3. – С. 15–24.

56. Добрецова, Т.А. ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру / Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова // *Status Praesens*. – 2014. – № 8. – С.11–20.

57. Доброхотова, Ю. Э. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации / Ю. Э. Доброхотова, Ж. А. Мандрыкина, М. Р. Нариманова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 85–90.

58. Евсеев, А. А. Новые грани старой проблемы / А. А. Евсеев // *Statuspraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2018. – № 3(47). – С. 87–91.

59. Еланцев, А. Б. К вопросу о механизме иммуномодулирующего влияния лазерного света / А. Б. Еланцев, А. А. Маутенбаев // *Аллергология и иммунология*. – 2014. – № 15(3). – С. 227–228.

60. Ершов, Г.В. Краткосрочная эффективность эмпирической антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Г.В. Ершов // *Вестник Волгоградского государственного мед. университета*. – 2013. – № 1(45). – С. 28–33.

61. Ершов, Г.В. Резистентность к антимикробным средствам возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Г.В. Ершов, П.А. Крупнов // *Вестник Волгоградского государственного мед. университета*. – 2012. – № 4(44). – С. 21–24.

62. Железнов, Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов // *Акушерство и гинекология*. – 1977. – № 4. – С. 3–7.

63. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации: Письмо Минздрава РФ №15–4/и/2–1913 от 5 марта 2019 года // Право-мед.ру. Информационный портал: [сайт]. – Раздел сайта «Федеральное законодательство». – URL: <https://spnavigator.ru/document/44ded935-ba74-4112-b9f5-1556f8df9201>. (дата обращения 29.04.2020).

64. Замыслова, В. П. Электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе: 14.01.01: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Замыслова, Валентина Петровна; науч. Руководитель Л. В. Боровкова; Нижегородская государственная медицинская академия – Иваново, 2018. – 22 с.: Место защиты: Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова

65. Значение иммуногистохимического исследования при патологии эндометрия у пациенток с неудачами в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В. Н. Абрамова, С. Н. Гайдуков, А. Н. Тайц // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 82–88.

66. Золоева, И. А. Реабилитация репродуктивной функции пациенток с нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне хронического эндометрита: 14.01.01: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Золоева Ирина Асланбековна; науч. руководитель Л. В. Цаллагова; Северо-Осетинская государственная медицинская академия. – Владикавказ, 2019. – 25 с. – Волгоградский медицинский университет.

67. Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка тонкого эндометрия / Г. Н. Чистякова, А. А. Гришкина, И. И. Ремизова, И. В. Данькова, А. А. Михельсон // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 1. – С. 37–42.

68. Инновационные лазерные технологии в диагностике и лечении «проблемного» эндометрия в репродуктивной медицине / В. М. Зуев, Е. А. Калинина, В. И. Кукушкин, Т. А. Джибладзе, Е. В. Жаров, М. О. Монтанино // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 157–165.

69. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. защита или нападение? (обзор литературы) / Ю. К. Гусак, С. В. Рищук, В. Н. Тарасов, В. Н. Гусак // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Вып. 13 (4). – С. 22–40. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16485



70. Ипатова, М. В. Современные стандарты физиотерапии в подготовке эндометрия к программе ВРТ / М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова // *Материалы XVI российского форума «Мать и дитя» (Москва, 22-25 сентября 2015 года)* / М.: «Меди ЭКСПО», 2015. – С. 80–81.

71. Исмаилова, Ф. К. Современные взгляды на этиологию хронического эндометрита / Ф. К. Исмаилова, Ю.А. Петров // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2020. – № 5. – С. 68–72.

72. Использование озонотерапии в предгравидарной подготовке супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе / А.И. Малышкина, О.Г. Ситникова, Е.Л. Бойко, А.С. Серебренников // *Мед.альманах*. – 2015. – № 4. – С. 35–38.

73. Использование цитокинов в инфекционной патологии / В. А. Антонов, С. И. Жукова, Н. П. Храпова, А. А. Занкович, Я. А. Лопастейская // *Биозащита и биобезопасность*. – 2015. – Т. 7, № 1 (22). – С. 22–30.

74. Исходы ВРТ у пациенток с хроническим эндометритом / Т. И. Горбачева, В. В. Востриков, Е. А. Маркова, Т. А. Кузнецова, Н. П. Зенкина // *Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 7-10 сентября 2013 года)* / М. : Медиабюро «Статус Презенс», 2013. – С. 22.

75. Каграманова, Ж. А. Разработка и обоснование комплексной клинико-иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков: 14.01.01: дис. ... д-ра мед. наук. / Каграманова Жанна Арутюновна; науч. консультант А. Н. Стрижаков, В. В. Малиновская; Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова. – Москва, 2014. – 313 с. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова.

76. Казарян, Г. Г. Комплексная ультразвуковая диагностика хронического эндометрита: 14.01.13: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Казарян Гаяне Геворковна; науч. руководитель И. А. Озерская; «Российский университет дружбы народов – Москва, 2021. – 21 с. – Место защиты: Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского.

77. Калинина, Н. М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии / Н. М. Калинина // *Consilium Medicum*. – 2015. – № 17(6). – С. 77–80.

78. Каткова, Н. Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза 14.01.01: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Каткова Надежда Юрьевна; науч. консультант Т. С. Качалина;

Нижегородская государственная медицинская академия – Нижний Новгород, 2011. – 51 с. – Место защиты: Московский государственный медико-стоматологическом университет.

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

80. Кириллова, Н. В. Исследование прооксидантной активности и некоторых показателей гипофизарно-гонадной системы у больных, страдающих хроническим эндометритом / Н. В. Кириллова, О. М. Спасенкова, А. Г. Платонова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 1 (69). – С. 66–69

81. Кисель, Е. И. Современные возможности оценки состояния эндометрия при хроническом эндометрите (обзор литературы) / Е.И. Кисель // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4. – С. 698–702.

82. Клинико-anamнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции / А. И. Ищенко, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. А. Демур, Ю. М. Коссович // Вестник РАМН. – 2018. – № 73(1). – С. 5–15.

83. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, В. С. Скальная, Т. К. Ильязов, О. В. Рассохина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 98–104.

84. Клинико–морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Э. К. Айламазян, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, Н. Д. Цыпурдеева, И. К. Юркова, М. И. Кахиани, И. Ю. Коган, И. М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 17–25.

85. Клинико-морфологические особенности эндометрия при внутриматочных синехиях: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов / П. М. Хириева, С. А. Мартынов, Л. С. Ежова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2018. – №9. – С. – 48–54.

86. 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. – №25(5). – С. 69–77.

87. 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.

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

89. Кобаидзе, Е.Г. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки / Е.Г. Кобаидзе, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 33, № 5. – С. 92–101.

90. Ковалева, Ю. В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / Ю. В. Ковалева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – № 3. – С. 32–38.

91. Ковалева, Ю. В. Трехэтапная терапия хронического эндометрита в целях восстановления репродуктивной функции / Ю. В. Ковалева // Terra Medica. – 2016. – № 1-2 (83-84). – С. 38–42.

92. Козлов, Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии / Р.С. Козлов // РМЖ. – 2014. – № 1. – С. 79–82.

93. Козырева, Е. В. Современный подход к комплексному лечению хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности / Е.В. Козырева, Л. Ю. Давидян, В. В. Кометова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 18 (9). – С. 11–14.

94. Козырева, Е. В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян, В. В. Кометова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2(26). – С. 56–63.

95. Колмык, В. А. Значение иммуногистохимического контроля для лечения пациенток с хроническим эндометритом / В. А. Колмык // Педиатр. – 2016. – № 3. – С. 17–22.

96. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. Э. Доброхотова, Л. В. Ганковская, Е. И. Боровкова, С. Ж.

Данелян, О. А. Свитич, С. А. Залесская, Е. Д. Меркушова, З. С. Зайдиева, В. С. Скальная, Е. М. Хасанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 48–56.

97. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения / Н. А. Илизарова, Р. А. Дзамуков, В. Л. Сабирова, Д. И. Файзулина, С. И. Сафиуллина // Медицинский Альманах. – 2017. – № 6. – С. 72–74.

98. Коцюбская, И. В. Лечебно-диагностический алгоритм подготовки эндометрия для имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / И. В. Коцюбская, О. В. Булавенко // Инновации в науке. – 2017. – № 5 (66). – С. 30–36.

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

100. Краснопольская, К. В. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия / К. В. Краснопольская, И. Ю. Ершова, А. А. Федорова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с. – ISBN 9785970455166

101. Кузнецова, И. В. Место иммуномодуляторов в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / И. В. Кузнецова, Т. Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – № 18(5). – С. 26–31.

102. Лазерная доплеровская флоуметрия при хроническом эндометрите / А. Х. Гайдарова, Н. В. Котенко, Л. С. Алисултанова, А. Ю. Сычева, Д. Б. Кульчицкая, Л. Ю. Тарасова, М. Ю. Яковлев // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7-10 сентября 2013 года, Сочи) / М. : Медиабюро «Статус Презенс», 2013. – С. 16.

103. Лазерная терапия и профилактика / Под ред. А. В. Картелишева, А. Г. Румянцева, А. Р. Евстигнеева, А. В. Гейница, С. В. Усова. – М.: Практическая Медицина, 2012. – С. 24–80.

104. Лебедев, В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. – 2012. – № 10 (5). – С. 38–43.

105. Летаров, А. В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии / А. В. Летаров // Биохимия. – 2020. – Т. 85, №9. – С. 1189–1212.

106. Летаров, А. В. Современные концепции биологии бактериофагов / А. В. Летаров. – М.: ТД ДеЛи, 2019. – 384 с. – ISBN: 978-5-6042712-4-7.

107. Лихачев В.К. Неинвазивная диагностика состояния эндометрия в контроле качества предгравидарной подготовки у женщин / В.К. Лихачев, Л.Н. Семенюк, Е.А. Тарановская // Мир медицины и биологии. – 2014. – Т. 10, № 3(45). – С. 68–69.

108. Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Т. 18, № 2. – 2019. – С. 122–127.

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

110. Львова, А. В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности 14.01.01: автореф. дис. канд. мед. наук. / Львова Алёна Валерьевна; — науч. руководители О.А. Мелкозерова, Г. Н. Чистякова; Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества – Екатеринбург, 2018. – 25 с. – Место защиты: Российский университет дружбы народов.

111. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Здоровье женщины. – 2014. – № 7 (93). – С. 24.

112. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению / Л.И. Мальцева, Р.И. Шарипова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, №4. – С. 15–19.

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

114. Манкевич, Я. Б. К вопросу обследования при привычном невынашивании беременности / Я. Б. Манкевич, В. А. Аксененко, И. Г. Нежданов // Материалы XXV междунар.конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (5-8 июня 2012 г.) / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ. – М.: «Меди ЭКСПО», 2012. – С. 164.

115. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите / И. О. Маринкин, Н. В. Трунченко, А. В. Волчек, Т. А. Агеева, Е. В. Никитенко, К. Ю. Макаров, В. М. Кулешов, В. В. Омигов, С. В. Айдагулова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 65–73.

116. Масленников, О. В. Руководство по озонотерапии / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова, Б. Е. Шахов. – 4-е издание. – Нижний Новгород: Исток, 2015. – 346 с.

117. Межевитинова, Е.А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу) / Е.А.Межевитинова // Гинекология. –2016. – № 18. – С. 101–103.

118. Мелкозерова, О. А. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, А. В. Есарева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №16 (5). – С. 29–36.

119. Мелкозерова, О. А. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности / О. А. Мелкозерова // Акушерство. Гинекология. Эндокринология. – 2015. – № 1 (86). – С.50–55.

120. Мельникова, Ю. С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю. С. Мельникова, Т. П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 4. – С. 659–665. – DOI 10.17750/КМЖ2015-659.

121. Метод внутриматочной инфузии обогащенной тромбоцитами плазмы при синдроме «тонкого» эндометрия (Предварительные результаты) / С. Н. Занько, Ю. В. Занько, О. В. Лысенко, Т. А. Рождественская, А. В. Цецохо // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2 (34). – С. 62–65.

122. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием / Н. И. Тапильская, О. В. Будиловская, А. А. Крысанова, Г. Х. Толибова, А. А. Копылова, Н. Д. Цыпурдеева, А. М. Гзгзян, А. М. Савичева, И. Ю. Коган // Акушерство и гинекология. – 2020. – №4. – С. 72–81.

123. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной

функции / Е.А. Кунгурцева, О.Я. Лещенко, И.Н. Данусевич, С.М. Попкова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2 (2). – С. 197–201.

124. Мирон, А. И. Способ количественной морфологической оценки выраженности хронического эндометрита в клинической практике / А. И. Мирон, В. В. Сидоренко, И. Б. Глуховец // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 7-10 сентября 2013 года) / М. : Медиабюро «Статус Презенс», 2013. – С. 46.

125. Михалева, Л. М. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом / Л. М. Михалева, М. Н. Болтовская, С. А. Михалев // Архив патологии. – 2017. – № 79 (6). – С. 22–29.

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

127. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной, А. В. Шуршалина // Архив патологии. – 2012. – № 74 (3). – С. 15–27.

128. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, Э. К. Айламазян, И. Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – № 68 (1). – С.: 5–12.

129. Морфофункциональное состояние тонкого эндометрия и возможности его коррекции / О. Ф. Серова, Л. В. Седаев, Н. В. Шутикова, Н. И. Соваев, Э. Н. Елисеев // Лечение и профилактика. – 2015. – № 2 (14). – С. 10–14.

130. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, Д. Э. Цыплаков, М. Е. Железова // Практическая медицина. – 2017. – № 7. – С. 87–91.

131. 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. – № 14. – С. 751–754.

132. Мотовилова, Т.М. Эффективность сочетанного применения излучения низкоинтенсивного инфракрасного лазера и бактериофаготерапии

в комплексном лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза: 14.00.01: дис. ... канд. мед. наук / Мотовилова Татьяна Михайловна; науч. руководитель Т.С. Качалина; Нижегородская государственная медицинская академия. – Иваново, 2005. – 143 с. – Место защиты: Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им В.Н. Городкова

133. Мюллер, В. С. Эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и перенесенной хламидийной инфекцией / В. С. Мюллер, И. Ю. Коган, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63, № 4. – С. 54–59.

134. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Р. Е. Игнатьева, Т. А. Густоварова, Е. Н. Бабич, А. С. Крюковский // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – Т. 15, № 3. – 2016. – С. 93–100.

135. Национальный регистр ВРТ. 2015. // Российская ассоциация репродукции человека: [сайт]. – Раздел сайта «Отчеты регистра ВРТ». – URL: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2015.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2015.pdf) (дата обращения 27.04.2020)

136. Национальный регистр ВРТ. 2016. // Российская ассоциация репродукции человека: [сайт]. – Раздел сайта «Отчеты регистра ВРТ». – URL: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2016.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2016.pdf) (дата обращения 23.04.2020)

137. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему / Г. С. Богданова, З. С. Зайдиева, Д. М. Магометханова, В. А. Заякин, Е. А. Назарова // Медицинский совет. – 2012. – №3. – С. 67–71.

138. Никишов Н. Н. Сочетанное использование озono- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки: 14.00.01: дисс. ... канд.мед.наук/ Никишов Николай Николаевич; науч.руководитель Г.О. Гречканев; Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию — Москва, 2008. - 110 с. - Место защиты: Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

139. Нифантова, Р. В. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия как социальные инновации в системе здравоохранения / Р. В.



Нифантова // Учёные записки ЗабГУ. – 2013. – № 4. – С. 96–110.

140. Новоселова, Е. Н. Репродуктивные стратегии жителей городской агломерации (на примере Москвы) / Е.Н. Новоселова // Вестник Московского университета. Социология и политология. – 2015. – № 2. – С. 130–150.

141. Новые направления в диагностике и лечении эндометрита / Ж. А. Каграманова, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, П. Е. Ланцакова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 1. – С. 64–77.

142. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению / М. Г. Шнейдерман, Л. А. Левков, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова, С. В. Павлович, Н. Г. Мишиева, А. Н. Абубакиров, К. У. Алиева, Л. М. Казарян, А. А. Аксененко, А. А. Куземин, Е. В. Дюжева, Н. А. Беляева, Т. Х. Фатхудинов, А. В. Макаров, А. И. Афян, И. В. Владимирова // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1. – С. 51–57.

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

144. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика эндометрита. Часть 1: данные В-режима / И. А. Озерская, А. А. Семилетова, Г. Г. Казарян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 6. – С. 36–52.

145. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика эндометрита. Часть 2: гемодинамика / И. А. Озерская, А. А. Семилетова, Г. Г. Казарян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – Т. 22., № 6. – С. 82–96.

146. Оптимизация подготовки морфофункциональной структуры эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Н. Борис, Л. В. Сусликова, В. В. Каминский, Л. Н. Онищик, А. В. Сербенюк // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 1. – С. 60–61.

147. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия / Н. Г. Грищенко, Ю. А. Котлик, Т. Л. Весич, О. А. Кузьмина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 80–82.

148. Особенности микробиотопа эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом / Н.Д. Цыпурдеева, И.Ю. Коган, А.М. Савичева, Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, № Спецвыпуск. – С. 27-28.

149. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями /Л.И.Колесникова, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 829–831.

150. Особенности содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста в сыворотке крови у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированным с хроническим эндометритом / В. В. Кометова, Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян, Е. Н. Маланина, А. Ю. Богдасаров, Н. В. Вознесенская // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 74–80.

151. Патент № 2503398 РФ, МПК А61В 1/055, А61В 1/002, А61В 1/07 / Способ диагностики вялотекущих воспалительных заболеваний придатков матки: № 2012145377/14: заявл. 24.10.2012: опубл. 10.01.2014 / Пантелеева О.Г., Шахова Н.М.; заявитель ФГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России [сайт]. – URL: [http://www1.fips.ru/fips\\_servl/fips\\_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2503398&TypeFile=html](http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2503398&TypeFile=html). (дата обращения: 26.01.2019)

152. Патент № 2108750 РФ, МПК G01N 33/53, А61В 10/00. Способ диагностики хронического эндометрита: № 95116328/14: заявл. 25.09.1995: опубл. 20.04.1998 / Л. В. Посисеева, Е. Л. Бойко, Н. Ю. Борзова [и др.]; заявитель Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства МЗ и МП РФ.

153. 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)

154. Патент № 273797 РФ, МПК А61N 5/067, G01N 21/64 Способ неинвазивного лазерно-индуцированного лечения атрофии эндометрия: № 20119111326: заявл. 16.04.2019: опубл. 07.02.2020 / Зуев В. М., Кукушкин В.И.; заявитель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): [сайт]. – URL: [https://patents.s3.yandex.net/RU2713797C1\\_20200207.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2713797C1_20200207.pdf) (дата обращения: 19.04.2020).



155. 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).

156. Патогенетическое обоснование иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков / Ж. А. Каграманова, А. Н. Стрижаков, В. В. Малиновская, В. С. Сускова // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине (20-23 января 2014 г.) / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. – М.: «Меди ЭКСПО», 2014. – С. 42–44.

157. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, Е. А. Калинина, Д. В. Широкова, М. Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 27–34.

158. Первый опыт ОКТ-исследования эндометрия в условиях *ex vivo* / О. В. Оноприенко, И. Г. Терентьев, Н. М. Шахова, С. Р. Пахомов // Медицинский альманах. – 2013. – №6 (30). – С. 72–74.

159. Перспективы использования комплексной оценки клинимоρφологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин, И.Г. Госгадзе, Л.Г. Госгадзе, Ю. Н. Пономарева // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 98–102.

160. Перспективы совместного применения озоно- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / Т. М. Мотовилова, Г. О. Гречканев, Л. Г. Горшунова [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 5(35). – С. 91–93.

161. Петров, Ю. А. «Золотой стандарт» диагностики хронического воспаления эндометрия / Ю. А. Петров, К. Е. Шелемех, А. Д. Купина // Главный врач Юга России. – 2020. – №1 (71). – С. 27–30.

162. Петров, Ю. А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю. А.

Петров // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 85–88.

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

164. Петров Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика 14.01.01: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Петров Юрий Алексеевич; науч. консультант А. Н. Рымашевский; Ростовский государственный медицинский университет – Москва, 2012. – 34 с. – Место защиты: Российский университет дружбы народов.

165. Петросян, М. А. Новые аналоги женских половых стероидных гормонов: разработка подходов к их изучению и оценка биологического действия: 14.03.06: дис ... д-ра биол. наук / Петросян Мария Анатольевна; науч. консультант Н.С. Сапронов, П.Д. Шабанов, В.О. Полякова; Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта. – Санкт-Петербург, 2021–47 с. – Место защиты: Институт экспериментальной медицины.

166. Плужникова, Т. А. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 30–33.

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

168. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии / М. Р. Оразов, Е. С. Силантьева, Р. Е. Орехов [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, № 8-9. – С. 20–24.

169. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия / С. Ю. Калинин, М. И. Жиленко, Д. А. Гусакова, А. В. Дымова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 62–66.

170. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Ванке, Т.В. Иванова, А.А. Лапшихин, В.Ф. Хмелевская // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 62–67.

171. Половнева, М. И. Современные методы оценки «окна имплантации» у пациенток, проходящих лечение в программе экстракорпорального оплодотворения / М. И. Половнева, И. Е. Корнеева, О. В. Бурменская //

Акушерство и гинекология. – 2018. – № 7. – С. 26–30.

172. Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К. Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 90–97.

173. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учебное пособие / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева, Н. В. Дуб, Ю. П. Титченко, В. В. Овчинникова, Н. С. Меньшикова, А. К. Аршакян, С. В. Ушакова. – СПб.: «Ай-Пи», 2014, – 31 с. – ISBN 978-5-903759-25-5

174. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / [авт.-разраб. В.Е. Радзинский и др.]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.

175. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии / В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. И. Кукушкин, А. И. Ищенко, Т. А. Джигладзе // Гинекология. – 2014. – № 16 (5). – С. 67–72.

176. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова, Е. С. Ванке, Т. В. Иванова, Ю. В. Милославский // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 139–146.

177. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 24 с.

178. Препараты бактериофагов, краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И. В. Красильников, К. А. Лыско, Е. В. Отрашевская, А. К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 2-2. – С. 33–37.

179. Прилепская, В. Н. Эффективность иммуномодулятора галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева // РМЖ. Мать и дитя. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 31–38.

180. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом / А. А. Конопля, С. А. Гавриш, А. И. Конопля, А. Л. Локтионов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 5.

– С. 19–22.

181. Применение гидролизата плаценты человека Лаеннек в терапии недостаточной пролиферации эндометрия / И. В. Кузнецова, Т. В. Шевелева, О. С. Побединская, Ю. Б. Успенская, А. В. Гилельс // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С.44–48.

182. Применение динамической магнитотерапии в программе реабилитации женщин после обострения хронического сальпингоофорита / И. Е. Рогожина, Е. Н. Джурина, Ю. М. Райгородский, В. А. Шульдяков, У. В. Столярова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7–1. – С. 58–62.

183. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита / А. М. Богданова, Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – №2. – С. 90–99.

184. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности / Ю. П. Титченко, Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14 (1). – С. 55–58.

185. Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно- практические рекомендации /Н. Б. Аншина, Э. Б. Исакова, Е. А. Калинина [и др.] – Москва: Изд-во Российская ассоциация репродукции человека, 2015. – 80 с.

186. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М. Г. Шнейдерман, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова, Н. Г. Мишиева, А. Н. Абубакиров, Л. А. Левков, К. У. Алиева, А. Г. Быков, А. А. Куземин, Е. В. Дюжева, Л. М. Казарян, С. В. Павлович, Т. Х. Фатхудинов, А. В. Макаров, А. И. Афян // Гинекология – 2014. – №3. – С.67–71.

187. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается / М. Р. Оразов, К. В. Краснопольский, Е. С. Силантьева, Л. М. Михалева, И. Ю. Ершова, Е. В. Лагутина, П. А. Семенов // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18, №8-9. – С. 13–19.

188. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева, А. Е. Донников, О. В. Бурменская, М. А. Маслова, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 74–78.

189. Радзинский, В. Е. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, М. Л. Полина // Status Praesens. – 2011. – Т. 5, №2. – С. 30–35.

190. Радзинский, В. Е. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, Т. А. Добрецова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 2 (31). – С. 126–132.

191. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит: современные аспекты / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 5. С. 69–74.

192. Разработка фармакопейных стандартов качества на лекарственные препараты — бактериофаги / Т. М. Каргина, Е. И. Саканян, Д. С. Давыдов, Р. Л. Парфенюк // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – № 19 (4). – С. 233–241.

193. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием / Н. Ф. Абдурахманова, А. Д. Гвоздева, М. М. Зиганшина, Н. В. Долгушина // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 23–27.

194. «Ренессанс» фаготерапии воспалительных процессов / М. М. Падруль, Е. Г. Кобаидзе, А. А. Олина, Г. К. Садыкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1356.

195. Рецептивность «тонкого» эндометрия у пациенток в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Г. В. Куликова, Н. Ф. Абдурахманова, Н. М. Файзуллина, А. В. Асатурова, А. И. Щеголев, М. М. Зиганшина, Н. В. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 2019. – №10. – С. 100–107.

196. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С. С. Аганезов, Н. В. Аганезова, А. В. Мороцкая, К. Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 135–142.

197. Рищук, С. В. Сопоставление лабораторных маркеров хламидийной инфекции с ее клиническими проявлениями / С. В. Рищук, С. Н. Дробченко // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (7-10 сентября 2013 года, Сочи) / М. : Медиабюро «Статус Презенс», 2013. – С. 55–56.

198. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия / О.

А. Громова, И. Ю. Торшин, Л. К. Джиджихия, И. В. Гоголева // Гинекология. – 2016. – № 18. – С.34–39.

199. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита / В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф. Кутушева, В. В. Петров // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – №1 (49). – С. 34–37.

200. Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / В. В. Муравьева, Т. В. Припутневич, О. В. Якушевская, Г. Е. Чернуха, Л. А. Марченко, А. С. Анкирская, Л. А. Любасовская, А. Р. Мелкумян // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – № 17 (4). – С. 318–327.

201. Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Н. А. Гомболевская, Т. А. Демур, Л. А. Марченко, О. В. Бурменская, Н. М. Файзуллина, В. В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 81–88.

202. Рудакова, Е. Б. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С. 83–86.

203. Сабирова, В. Л. Схема подготовки пациенток с повторными неудачами программ ЭКО на фоне хронического эндометрита к переносу эмбрионов / В. Л. Сабирова, Н. А. Илизарова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2021. – № 1. – С. 22–28.

204. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: руководство для практических врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с. – ISBN: 978-5-8948-1813-9

205. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы / В. М. Сидельникова. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с. – ISBN 978-5-98322-928.

206. Силантьева, Е. С. Зачем отказываться от эффективного? Реабилитация после аборта, цели, средства, возможности / Е. С. Силантьева, Е. И. Спиридонова, Ю. Ю. Кутакова // Status Praesens. – 2013. – Т. 14, №3. – С. 103–105.

207. Силантьева, Е. С. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите / Е. С. Силантьева, Е. Ю. Волкова // Эффективная



фармакотерапия. – 2014. – № 32. – С. 36-39.

208. Смирнова, А. А. Применение эстрогенов в программах ВРТ (обзор литературы) / А. А. Смирнова // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 48–59.

209. Современные возможности неинвазивной диагностики эндометриопатии: Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXV Юбилейной международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека (Сочи, 9-12 сентября 2015 г.) / ред. М. Б. Аншина, А. А. Смирнова. – Сочи: МЕДИА СФЕРА, 2015. – 224 с.

210. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / Ж. Д. Новахова, П. В. Буданов, А. Н. Стрижаков, А. А. Чурганова // Трудный пациент. – 2014. – № 12 (12). – С. 36–38.

211. Современные способы борьбы с инфекцией в акушерстве и перинатологии (антибиотики, бактериофаги, иммуномодуляторы) / Л. В. Адамян, В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С. 37–45.

212. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? / Н. Д. Цыпурдеева, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – № 67 (2). – С. 5–15.

213. Состояние окислительно-антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / Н. С. Омаров, Ш. Ш. Раджабова, А. У. Черкесова, Э. Р. Аскерханова, Д. У. Черкесова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – №5. – С. 4–7.

214. 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.

215. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. – 64 с. – ISBN 978-5-9704-2361-5.

216. Таболова, В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С.17–22.

217. Таболова, В. К. Клиническое и молекулярно-генетическое

обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: 14.01.04: дис. ... канд. мед. наук / Таболова Виктория Кимовна; науч. руководитель И. Е. Корнеева, А. Е. Донников; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова. – Москва, 2016. – 160 с. – Место защиты: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова.

218. Тайны патогенеза повторных неудач имплантации / М. Р. Оразов, Р. Е. Орехов, Д. П. Камиллова [и др.] // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18., № 4. – С. 43–48.

219. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Л. А. Кайгородова, Л. Р. Токтар, Л. В. Покуль, М. С. Тулупова // Репродуктивная медицина. – 2018. – № 2 (35). – С. 7–17.

220. Тапильская, Н. И. Скрытые причины репродуктивных неудач Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита / Н. И. Тапильская, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган // StatusPraesens. – 2019. – № 4 (59). – С. 74–79.

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

222. Татарчук, Т. Ф. Новое в диагностике хронического эндометрита / Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Герман, Н. А. Редько // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2014. – № 1-2. – С. 290–293.

223. Тихаева, К. Ю. Эффективность дозированного трансдермального геля 17 β-эстрадиола в подготовке эндометрия к переносу размороженных эмбрионов в полость матки / К. Ю. Тихаева // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 84–86.

224. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова, А. В. Есарева, О. Г. Барлит, А. А. Гиниятова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 73–83.

225. Толибова, Г. Х. Морфологическая оценка гипопластичного (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, И. Ю. Коган //



Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 5. – С. 39-48.

226. Толибова, Г. Х. Оценка экспрессии кисспептина (KISS1) и рецептора (kiss1r) при эндометриальной дисфункции, ассоциированной с ВЗОМТ / Г. Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № Спецвыпуск. – С.82–84.

227. Толибова Г. Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клиничко-морфологическая диагностика: 14.01.01: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна; науч. консультант Э. К. Айламазян, И. М. Кветной; Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта. – Спб., 2018. – 39 с. – Место защиты: Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта.

228. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы) / М. В. Попова, В. В. Луцки, Д. В. Рыкова, А. А. Рыков, С. Ю. Глушич, Е. В. Заец // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, №1. – С. 86–89.

229. Травматическое повреждение стенки матки при гистероскопии и пути его предотвращения / Е. А. Баклыгина, В. В. Пчелинцев, Е. М. Приступа [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 2 (104), Часть 3. – С. 12–14.

230. Ультрасруктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности / И. О. Маринкин, Д. Л. Непомнящих, В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова, Т. О. Семченко, С. В. Айдагулова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 34, № 2. – С. 29–33.

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

232. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2013. – № 11/12. – С. 35–40.

233. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – №11. – С. 1–6.

234. Уровень матричной РНК гена сосудисто-эндотелиального фактора роста как маркера хронического эндометрита в период «окна имплантации» / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева, А. Е. Донников, О. В. Бурменская // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С.62–68.

235. Урсова, Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: Выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н.И. Урсова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 2. – С.22–28.

236. Устойчивость к антибиотикам. Информационный бюллетень ВОЗ. 5 февраля 2018 г. // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. – Раздел сайта «Центр СМИ; Информационные бюллетени». – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 10.03.2020).

237. Фатеева, Н. В. Морфо-функциональные критерии несостоятельности эндометрия при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита / Н. В. Фатеева, Л. П. Перетятко // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 564–565.

238. Фатеева, Н. В. Особенности дифференцировки фибробластоподобных клеток при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита / Н. В. Фатеева, Р. А. Кузнецов, Л. П. Перетятко // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 326–327.

239. Фомина, М. Н. Эндо- и интраутеральная лимфотропная иммунотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита: 14.01.01: дис. ... канд. мед. наук / Фомина Милана Николаевна; науч. руководитель И. В. Ярема, А. И. Марченко; Московский медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова. – Москва, 2013. – 144 с. – Место защиты: Московский медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова.

240. Хелашвили, И. Г. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия: 14.01.01: дис. ... канд. мед. наук / Хелашвили Ирина Гильмеяровна; науч. руководитель Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков; Южно-Уральский государственный медицинский университет – Челябинск, 2014. – 167 с. – Место защиты: Челябинская государственная медицинская академия.

241. Хронический полипоидный и лимфофолликулярный эндометрит: гистероскопическая и гистологическая диагностика / В. Н. Эллиниди, А. А. Феоктистов, А. В. Лямина, Д. М. Обидняк, И. Ю. Суворова // Журнал

акушерства и женских болезней. – 2017. – № 6. – С. 59–65.

242. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Р. И. Шарипова, М. И. Багаева, Е. В. Петрянина, С. В. Стовбун // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 102–105.

243. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности: информационный бюллетень / В. Е. Радзинский, В. И. Киселёв, Е. Л. Муйжнек, И. М. Ордянец, Т. А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 24 с. – ISBN 978-5-9908734-9-0

244. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э. А. Казачкова, И. Г. Хелашвили, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Л. Е. Мирошниченко // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (118). – С. 47–52.

245. Хронический эндометрит - проблема и решения / А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева // Гинекология коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34–38.

246. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М. И. Базина, А. Т. Егорова, Н. А. Ходорович, С. А. Сыромятникова, А. К. Кириченко, В. А. Хоржевский // Доктор.Ру. – 2015. – № 14. – С. 20–27.

247. Хронический эндометрит с нормальным и тонким эндометрием в динамике реабилитации пациенток репродуктивного возраста: ультразвуковые и гистологические корреляции / И. О. Маринкин, Н. В. Трунченко, Ю. В. Серяпина, Е. В. Никитенко, К. Ю. Макаров, В. М. Кулешов, С. В. Айдагулова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 29–36.

248. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию / Е. К. Яковчук, А. Н. Сулима, А. Н. Рыбалка, М. А. Дيجا, С. С. Аникин, С. А. Симачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 16 (5). – С. 37–41.

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

250. Хроническое воспаление эндометрия и эндометриопатия в аспекте расстройств репродукции. Современные диагностические и лечебные

подходы – учебное пособие / под общ.редакцией Л.В. Боровковой. – Н. Новгород: Издательство Приволжского исследовательского медицинского университета, 2020. – 92 с.

251. Цаллагова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С.118–122.

252. Царькова, М. А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия / М. А. Царькова, Н. А. Семенцова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №5. – С. 50–53.

253. Чеботарева, Ю. Ю. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы / Ю. Ю. Чеботарева, З. А. Костоева, Г. М. Летифов // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 124–129.

254. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / М. Н. Чертовских // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 59–64.

255. Шабаева, В. И. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита: Обзор литературы / В. И. Шабаева, В. С. Климов, М. В. Болдырева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10–4. – С. 562–566.

256. Шалепо, К. В. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии / К. В. Шалепо, Т. Г. Михайленко, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – Т. 65, № 4. – 2016. – С. 65–75.

257. Шарфи, Ю. Н. Роль гемодинамических и молекулярно-биологических факторов рецептивности эндометрия в программах экстракорпорального оплодотворения: 14.01.01: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шарфи Юлия Нажибовна; Санкт-петербургский государственный университет. – СПб., 2015. – 21 с. – Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта.

258. Шешукова, Н. А. Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия / Н. А. Шешукова, Т. Д. Гуриев, А. С. Федотова // Гинекология. – 2014. – № 3. – С. 57–59.

259. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Гинекология. – 2012. – №14(4).

– С. 16–18.

260. Экспериментальное обоснование сочетанного использования озонотерапии и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий / Г. О. Гречканев, Т. М. Мотовилова, Л. Г. Горшунова [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 19–25.

261. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, М. А. Клещев, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 69–77.

262. Энергия низкочастотного ультразвука в терапии и профилактике хронического эндометрита как патогенетического фактора неразвивающейся беременности / О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова, О. В. Пацюк, Д. В. Погорелко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 5. – С. 31–34.

263. Эстрогены в репродуктивной медицине: рекомендации для практического применения / под редакцией Т. А. Назаренко, В. С. Корсак. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 55 с. – ISBN 978-5-00030-496-9

264. Эффективность внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Т. С. Амян, С. Г. Перминова, Л. В. Кречетова, В. В. Вторушина // Гинекология. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 28–33.

265. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе / Е. А. Сандакова, О. А. Осипович, А. П. Годовалов, Т. И. Карпунина // Медицинский альманах. – 2017. – № 6 (51). – С. 69–72.

266. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии грязями Мертвого моря у женщин с бесплодием / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Ю. Глотова, Н. Б. Герасимович, Т. В. Мальцева, А. Н. Чеузова, Е. П. Белозерцева, Д. А. Ананьина // Акушерство и гинекология. – 2014. – №7. – С. 68–73.

267. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии пациенток с бесплодием, планирующих экстракорпоральное оплодотворение / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Ю. Глотова, Н. Б. Герасимович // Фарматека. – 2015. – №12. – С. 36–40.

268. Эффективность использования бактериофагов для лечения и профилактики инфекции: систематический обзор / Н. В. Саперкин, О. В. Ковалишена, Д. В. Квашнина, Э. Раузендал, Р. Схолтен // Журнал инфектологии. – 2019. – №11 (4). – С. 19–30.

269. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом / А. Х. Гайдарова, Е. А. Самарина, Д. Б. Кульчицкая, Н. В. Ктенко, Т. Ю. Тарасова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 80–83.

270. Эффективность озонотерапии в ранней реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности / Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, Е.В. Полюбина// Мед. альманах. – 2015. – № 4. – С. 108–112.

271. Эффективность препарата Вирутер® в лечении хронического эндометрита / Н. И. Тапильская, А. М. Савичева, О. С. Рыжков, О. В. Синицына // Медицинский алфавит. – 2016. – № 1 (7). – С.10–14.

272. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в красноярском крае / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, Е. Ю. Емельянова, Н. С. Савалова – Доктор.Ру. – 2015. – № 11 (112). – С. 8–12.

273. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите / В. Е. Радзинский, М. Р. Оразов, Л. Р. Токтар [и др.] // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – № 6. – С. 93–100.

274. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: динамика активности воспалительного процесса / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова, А. А. Феоктистов, В. И. Шардаков // Эффекты. Медицинская иммунология. – 2014. – № 16 (6). – С. 587–592.

275. Яковлев, П. П. Эндометрий и синдром поликистозных яичников / П. П. Яковлев, И. Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – № 67 (4). – С. 60–66.

276. Яковлев, С. В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятия в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция / С. В. Яковлев, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальский // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 3. – С. 8–13.

277. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium / M. Gao, C. Cao, X. Zhang, F. Tang, L. Zhao, S. Luo, L. Li // Gynecological Endocrinology. – 2019. – Vol. 35, №6. – P. 544–547.



278. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies / M. D. Wanderley, M. M. Álvares, M. D. F. B. Vogt, L. M. P. Sazaki // *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia*. – 2016. – Vol. 38, № 10. – P. 506–511.

279. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome / M. E. Perez-Muñoz, M. C. Arrieta, A. E. Ramer-Tait, J. Walter // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, №1. – P. 48.

280. Akopians, A. L. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges / A. L. Akopians, M. D. Pisarska, E. T. Wang // *Seminars in reproductive medicine*. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 298–304.

281. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. D. Pietro, E. Cicinell, M. R. Guglielmino, M. Ragusa, M. Farina, M. A. Palumbo, A. Cianci // *American journal of reproductive immunology*. – 2013. – Vol. 69 (5). – P. 509–517.

282. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli, P. C. Mitola, D. D. Ziegler, E. Cicinelli // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 1049–1052.

283. Amsler, L. The inflammasome as a target of modulation by DNA viruses / L. Amsler, D. Malouli, V. DeFilippis // *Future Virology*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 357–370.

284. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / Y. Q. Chen, R. L. Fang, Y. N. Luo, C. Q. Luo // *BMC Women's Health*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 60.

285. An exegesis of bacteriophage therapy: An emerging player in the fight against anti-microbial resistance / O. Adesanya, T. Oduselu, O. Akin-Ajani, O. M. Adewumi, O. G. Ademowo // *AIMS Microbiology*. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 204–230.

286. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis / H. Liu, J. Song, F. Zhang, J. Li, W. Kong, S. Lv, Lin-zhang, L. Yan // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2020.

287. Antimicrobial assessment of phage therapy using a porcine model of biofilm infection / C. Milho, M. Andrade, D. Vilas Boas, D. Alves, S. Sillankorva

// International journal of pharmaceutics. – 2019. – Vol. 557. – P. 112–123.

288. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. – Geneva: WHO, 2014. – 256 p. – ISBN: 978-92-4-156474-8

289. Antioxidants for female subfertility / M. G. Showell, R. Mackenzie-Proctor, V. Jordan, R. J. Hart // The Cochrane database of systematic reviews. – 2017. – Vol. 7, № 7. – CD007807.

290. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies / N. Gleicher, A. Kim, T. Michaeli, H. J. Lee, A. Shohat-Tal, E. Lazzaroni, D. H. Barad // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28, №1. – P. 172–177.

291. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony-stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates / D. H. Barad, Y. Yu, V. A. Kushnir, A. Shohat-Tal, E. Lazzaroni, H. J. Lee, N. Gleicher // Fertility and sterility. – 2014, Mar. – № 101 (3). – P.710–715.

292. Arginine enhances embryo implantation in rats through PI3K/PKB/mTOR/NO signaling pathway during early pregnancy / X. Zeng, X. Mao, Z. Huang, F. Wang, G. Wu, S. Qiao // Reproduction. – 2013. – Vol. 145, № 1. – P. 1–7.

293. A Systematic and Critical Review of Bacteriophage Therapy Against Multidrug-resistant ESKAPE Organisms in Humans / El L. Haddad, C. P. Harb, M. A. Gebara, M. A. Stibich, R. F. Chemaly // Clin Infect Dis. – 2019. – Vol. 69 (1). – P. 167–178.

294. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study / X. Santamaria, S. Cabanillas, I. Cervello, C. Arbona, F. Raga, J. Ferro, J. Palmero, J. Remohí, A. Pellicer, C. Simo'n // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 1087–1096.

295. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome / J. Tan, P. Li, Q. Wang, Y. Li, X. Li, D. Zhao, X. Xu, L. Kong // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 31, № 12. – P. 2723–2729.

296. Autologous platelet — rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization / Y. Chang, J. Li, Y. Chen, L. Wei, X. Yang, Y. Shi, X. Liang // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 15, № 8 (1). – P.1286–1290.

297. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome:



A novel cell based therapy / N. Singh, S. Mohanty, T. Seth, M. Shankar, S. Bhaskaran, S. Dharmendra // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2014. – №7(2). – P. 93–98.

298. Bacterial colonization of the female upper genital tract / A. Peric, J. Weiss, N. Vulliemoz, D. Baud, M. Stojanov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 14.

299. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis / K. N. Khan, A. Fujishita, K. Hiraki, M. Kitajima, M. Nakashima, S. Fushiki, J. Kitawaki // *Reproductive Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 17(2). – P. 125–133.

300. Bacteriophages synergize with the gut microbial community to combat Salmonella / YOO Hu, L. W. Hugerth, C. Bengtsson, A. Alisjahbana, M. Seifert, A. Kamal, A. Sjöling, T. Midtvedt, E. Norin, J. Du, L. Engstrand // *mSystems*. – 2018. – Vol. 3. – P. e00119–18.

301. Baker, J. M. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? / J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz // *Frontiers in Immunology*. – 2018, Mar 2. – № 9. – P. 208.

302. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps / L. R. Fang, L. X. Chen, W. S. Shu, S. Z. Yao, S. M. Wang, Y. Chen // *American journal of translational research*. – 2016. – Vol. 8(3). – P.1581–1592.

303. Barr, J. J. A bacteriophages journey throught the human body / J. J. Barr // *Immunological Reviews*. – 2017. – Vol. 279, № 1. – P.106–122.

304. Bashiri, A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / A. Bashiri, K. I. Halper, R. Orvieto // *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 121.

305. Bone marrow-derived cells or C-X-C motif chemokine 12 (CXCL12) treatment improve thin endometrium in a mouse model / K. W. Yi, R. Mamillapalli, Ç. Sahin, J. Song, R. Tal, H. S. Taylor // *Biology of Reproduction*. – 2019. – Vol. 100. – P. 61–70.

306. Bos-Mikich, A. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine / A. Bos-Mikich, R. de Oliveira, N. Frantz // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 753–756.

307. Brandão, P. The Impact of Female Genital Microbiota on Fertility and Assisted Reproductive Treatments / P. Brandão, M. Gonçalves-Henriques // *J Family Reprod Health*. – 2020. – № 14(3). – P. 131–149.

308. Buckley, C. H. Biopsy pathology of the endometrium / C. H. Buckley, H. Fox // NY. : Arnold, 2002. – 48p.

309. Bulmer, J. N. Uterine natural killer cells: time for a re-appraisal? / J. N. Bulmer, G. E. Lash // F1000Research. – 2019. – Vol. 8. – P. 999.

310. Carr, B.R. Endometrium and implantation / B.R. Carr // Semin Reprod Med. – 2014. – Vol. 32(5). P. 331–332.

311. Carr, B.R. Essential reproductive medicine / B. R. Carr, R. E. Blackwell, R. Azziz // McGraw-Hill Medical, 2015. – 542 p. – ISBN 978-5-89816-139-2.

312. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen, R. Vilchez-Vargas, F. Desimpel, R. Jáuregui, N. Vankeirsbilck, S. Weyers, R. Verhelst, P. D. Sutter, D. H. Pieper, T. V. D. Wiele // Peer J. – 2016. – Vol. 4. – P. e1602.

313. Check, J. H. Failure to improve a thin endometrium in the late proliferative phase with uterine infusion of granulocyte-colony stimulating factor / J. H. Check, R. Cohen, J. K. Choe // Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2014. – № 41 (4). – P. 473–475.

314. Check, J. H. Failure to increase the thickness of thin endometria with intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) / J. H. Check, J. K. Choe, D. Summers-Chase // Clinical and experimental obstetrics & gynecology. – 2016. – №43 (3). – P. 332–333.

315. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith, K. A. Hagerty, B. J. Skipper, T. Bocklage // International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 44–50.

316. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani, C. M. Santarsiero, R. Cicinelli, C. Nardelli, G. Ambrosini, E. Cicinelli // J Assist Reprod Genet. – 2020. – Vol. 37 (12). – P. 2897–2911.

317. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. S. Lee // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. – 2016. – Vol. 43, №41. – P. 85–192.

318. Chronic endometritis and its effect on reproduction: Review / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Vol. 45, №5. – P. 951–960.

319. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1 / Y. Xu, J. Mei, L. Diao, Y. Li, L. Ding // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol. 23. – P. e13255.

320. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto, M. Marinaccio, U. Indraccolo, D. D. Ziegler, L. Resta // *Reproductive Sciences*. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 640–647.

321. Chronic Endometritis. Genital Infections and Infertility / A. Di S. Sardo, F. Palma, G. Calagna, B. Zizolfi, G. Bifulco, A. M. Darwish // *Intech Open*. – 2016. – <https://doi.org/10.5772/63023>.

322. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P.E. Bouet, H. E. Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, I. Kadoch, C. Sylvestre // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 1. – P.106–110.

323. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano, P. C. Mitola, R. Tinelli, A. Vitagliano, F. M. Crupano, A. Lepera, G. Miragliotta, L. Resta // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2018. – Vol. 79, № 1.

324. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. Zheng, M. Ishida, Y. Niwa, K. Hirata, A. Takebayashi, A. Takashima, K. Takahashi, R. Kushima, G. Zhang, T. Murakami // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.

325. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges / E. Puente, L. Alonso, A. S. Laganà, F. Ghezzi, J. Casarin, J. Carugno // *International Journal of Fertility & Sterility*. – 2020. – Vol. 13. – P. 250–256.

326. Chronic endometritis: potential cause infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi, R. Nishiyama, Y. Takaya, T. Ishikawa, T. Yasuo, H. Yamada // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 13–22.

327. Cicchiello, L. A. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain / L. A. Cicchiello, U. M. Hamper, L. M. Scoutt // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2011. – Vol. 38 №1. – P. 85–114,

328. Clinical and microbiological aspects of chronic endometritis in women of reproductive age / L. A. Marchenko, G. E. Chernukha, O. V. Yakushevskaya, N. A. Gombolevsckaya, V. V. Muravieva, T. V. Priputnevich, A. S. Ankirskaya // *Antibiotics and Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 61, №9-10. – P. 44–51.

329. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara, R. L. Garcia, M. H. Rendi, K. J. Agnew, D. N. Fredricks, D. A. Eschenbach // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. 611.e1–611.e9.

330. Comparison of endometrial biopsies of fertile women and women with repeated implantation failure at the ultrastructural level / L. Bahar, S. Kahraman, E. Nazan, C. Pirkevi // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 706–713.

331. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y. Liu, X. Chen, J. Huang, C. C. Wang, M. Y. Yu, S. Laird, T. C. Li // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 109. – P. 832–839.

332. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi, S. Taguchi, M. Funabiki, Y. Nakamura // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2014. – Vol. 4, № 72. – P. 386–391.

333. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone / Y. Zhang, H. Xu, Y. Liu [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2019. – Vol. 82, issue 5. – P. e13177.

334. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis / D. Song, T. C. Li, Y. Zhang, X. Feng, E. Xia, X. Huang, Y. Xiao // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 772–779.

335. Correlation between three-dimensional power Doppler and morphometric measurement of endometrial vascularity at the time of embryo implantation in women with unexplained recurrent miscarriage / X. Chen, S. H. Saravelos, Y. Liu, J. Huang, C. C. Wang, T. C. Li // *Journal of Molecular Histology*. – 2017. – Vol. 48, № 3. – P. 235–242.

336. Crusz, S. M. Inflammation and cancer: advances and new agents / S. M. Crusz, F. R. Balkwill // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 12. – P. 584–596.

337. Current understanding of chronic endometritis // K. Kitaya, T. Yasuo, Y. Tada et al. *Diagnostic histopathology*. – 2013. – Vol. 19, №7. – P. 231–237.

338. Dąbrowska, K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review / K. Dąbrowska // *Med Res Rev*. – 2019. – Vol. 39 (5). – P. 2000–2025.

339. Dalmaso, M. Exploiting gut bacteriophages for human health / M. Dalmaso, C. Hill, R. P. Ross // *Trends in microbiology*. – 2014. – Vol. 22, № 7 – P. 399–405.

340. Dead Sea mud packs for chronic low back pain / M. Abu-Shakra, A. Mayer, M. Friger, M. Harari // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 574–577.

341. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research / N. Katzorke, F. Vilella, M. Ruíz, J-S Kruessel, C. Simón // *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. – 2016. – Vol. 76. – P. 699–703.

342. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis / G. L. Guo, S. Y. Chen, W. Zhang, C. Zhang, L. He // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 250–252.

343. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage / A. Kh. Gaidarova, D.B. Kul'chitskaia, A. Iu. Sycheva, L. S. Alisultanova, N. V. Kotenko, T. Tarasova // *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. – 2014. – Vol. 4. – P. 33–37.

344. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium / A. Takasaki, H. Tamura, I. Miwa, T. Taketani, K. Shimamura, N. Sugino // *Fertil Steril*. – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1851–1858.

345. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder / R. Yokomizo, Y. Fujiki, H. Kishigami, H. Kishi, T. Kiyono, S. Nakayama, H. Sago, A. Okamoto, A. Umezawa // *Stem Cell Res Ther*. – 2021. – Vol. 12(1). – P.130.

346. Endometritis in infertile couples: the role of hysteroscopy and bacterial endotoxin / G.A. Viana, V. Cela, M. Ruggiero, N. Pluchino, A. R. Genazzani, C. Tantini // *JBRA Assisted Reproduction*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 21–23.

347. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? / N. Młodzik, K. Lukaszuk, W. Sieg, G. Jakiel, R. Smolarczyk // *Ginekol Pol*. – 2020. – № 91(1). – P. 45–48.

348. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method / Y. Li, E.Y.L. Ko, K. K. W. Wong, X. Chen, W. C. Cheung, T. S. M. Law [et al.] // *Fertil Steril.* – 2019. – Vol. 112. – P. 707–717

349. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and a meta-analysis / A. Kasius, J. G. Smit, H. L. Torrance, M. J. C. Eijkemans, B.W. J. Mol, B. C. Opmeer, F. J. M. Broekmans // *Human reproduction update.* – 2014. – Vol. 20, №4. – P. 530–541.

350. Endometrial Vascularization Characterized by Optical Coherence Tomography and Immunohistochemistry in Women Undergoing In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Treatment / T. S. M. Law, W. C. Cheung, F. Wu, R. Zhang, J. P. W. Chung, C. C. Wang, X. Chen, T. C. Li // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55(4). – P. 81.

351. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT / L. Nazari, S. Salehpour, S. Hoseini, Sh. Zadehmodarres, E. Azargashb // *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM).* – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 445–448.

352. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis / A. Vitagliano, C. Saccardi, M. Noventa, A. Di Spiezio Sardo, G. Saccone, E. Cicinelli [et al.] // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110(1). – P. 103–112.

353. Effect of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on IVF outcomes in infertile women: An RCT / M. Eftekhar, R. Hosseinisadat, R. Baradaran, E. Naghshineh // *International Journal of Reproductive Biomedicine.* – 2016. – Vol. 14. – P. 341–346.

354. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium / N. Cui, A. Li, Z. Luo, Z. Zhao, Y. Xu, J. Zhang, A. Yang, L. Wang, G. Hao, B. Gao // *Journal of Endocrinological Investigation.* – 2016. – Vol. 42. – P. 27–35.

355. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis / A. D. Spiezio Sardo, C. D. Carlo, S. Minozzi, M. Spinelli, V. Pistotti, C. Alviggi, G. De Placido, C. Nappi, G. Bifulco // *Human Reproduction update.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P.479–496.

356. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and



meta-analysis / Y. Xie, T. Zhang, Z. Tian, J. Zhang, W. Wang, H. Zhang, Y. Zeng, J. Ou, Y. Yang // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 2. – P. 687–690.

357. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: a protocol for systematic review and meta-analysis / J. Du, H. Lu, X. Yu, Z. Lü, L. Mi, X. Zhang // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. e18848.

358. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial / P. Jault, T. Leclerc, S. Jennes, J. P. Pirnay, Y. A. Que, G. Resch, A. F. Rousseau, F. Ravat, H. Carsin, R. Le Floch, J. V. Schaal, C. Soler, C. Fevre, I. Arnaud, L. Bretaudeau, J. Gabard // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 35–45.

359. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series / K. Sfakianoudis, M. Simopoulou, Y. Nikas [et al.] // *BMC Women's Health* – 2018. – № 18(1). – P. 197.

360. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review / N. Ranisavljevic, J. Raad, T. Anahory, M. Grynberg, C. Sonigo // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36. – P. 2217–2231.

361. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment / A. Gibreel, N. El-Adawi, E. Elgindy, H. Al-Inany, N. Allakany, H. Tournaye // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – Vol. 31 (4). – P. 313–316.

362. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: A randomized controlled trial / A. Gibreel, A. Badawy, W. El-Refai, N. El-Adawi // *The journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2013. – Vol. 39. – P. 680–684.

363. Endometrial signals improve embryo outcome: functional role of vascular endothelial growth factor isoforms on embryo development and implantation in mice / N.K. Binder, J. Evans, D.K. Gardner, L.A. Salamonsen, N.J. Hannan // *Hum Reprod*. – 2014. – № 29(10). – P. 2278–2286.

364. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110 (3). – P. 344–350.

365. Engineering Phage Host-Range and Suppressing Bacterial Resistance through Phage Tail Fiber Mutagenesis / K. Yehl, S. Lemire, A. C. Yang, H. Ando, M. Mimeo, M. T. Torres, C. de la Fuente-Nunez, T. K. Lu // *Cell*. – 2019. – Vol.

179(2). – P. 459–469

366. Enhanced biofilm penetration for microbial control by polyvalent phages conjugated with magnetic colloidal nanoparticle clusters (CNCs) / L. L. Li, P. Yu, X. Wang, S. S. Yu, J. Mathieu, H. Q. Yu, P. J. J. Alvarez // *Environmental Science: Nano*. – 2017. – Vol. 4(9). – P. 1817–1826.

367. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health / V. Sklyrova, I. Kyshakevych, P. Volosovsky, P. Sklyarov, I. Kupchak // *Georgian Med News*. – 2020. – Vol. 304-305. – P. 27–32.

368. Estrogen receptor, progesterone receptor and CD8+ expression in endometrium of women of unexplained infertility / S. G. Dixit, S. Ghatak, P. Singh, S. Bhattacharya // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 47, №10. – P. 533–537.

369. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry / M. Zargar, M. Ghafourian, R. Nikbakht, V. M. Hosseini, P. M. Choghakabodi // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 116–121.

370. Evaluation of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Effects on Treatment-Resistant Thin Endometrium in Women Undergoing In Vitro Fertilization / M. Kunicki, K. Łukaszuk, I. Woclawek-Potocka, J. Liss, P. Kulwikowska, J. Szczyptańska // *BioMed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/913235/>. (дата обращения: 24.04.2018).

371. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure / Y. Li, S. Yu, C. Huang, R. Lian, C. Chen, S. Liu, L. Li, L. Diao, U. R. Markert, Y. Zeng // *Fertility and sterility*. – 2020. – Vol. 113 (1). – P. 187–196.

372. Evidence for Increased Content of PGF2 $\alpha$ , PGE2, and 6-keto-PGF1 $\alpha$  in Endometrial Tissue Cultures From Heavy Draft Mares in Anestrus With Endometritis / M. J. Siemieniuch, R. Kozdrowski, A. Z. Szóstek-Mioduchowska [et al.] // *J Equine Vet Sci*. – 2019. – № 77. – P. 107–113.

373. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. M. Codoñer, F. Vilella, D. Valbuena, J. F. Martínez-Blanch, J. Jimenez-Almazan, R. Alonso, P. Alamá, J. Remohí, A. Pellicer, D. Ramón, C. Simón // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 684.



374. Factors affecting the outcome of «endometrial scratch» in women with recurrent implantation failure / C. Coughlan, X. Yuan, A. Demirel, W. Ledger, T. C. Li // *The Journal of reproductive medicine*. – 2014. – Vol. 59, № 1-2. – P. 39–43.

375. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility / E. H. Ruder, T. J. Hartman, R. H. Reindollar, M. B. Goldman // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, № 3. – P.759–766.

376. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery / V. Cela, P. Litta, M. Franchini, C. Sergiampietri, G. Simi, L. Freschi, P. G. Artini, F. Papini // *Minerva ginecologica*. – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 167–74.

377. Fitzpatrick, E. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: a systematic review / E. Fitzpatrick, O. J. Holland, J. J. Vanderlelie // *International Wound Journal*. – 2018. – № 15. – P. 633–644

378. Franasiak, J. M. Endometrial microbiome / J. M. Franasiak, R. T. Scott // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2017. – № 29(3). – P. 146–152.

379. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F. M. Carvalho, F. N. Aguiar, R. Tomioka, R. M. de Oliveira, N. Frantz, J. Ueno // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2013. – Vol. 170, №1. – P. 152–156.

380. Furfaro, L.L. Applications for bacteriophage therapy during pregnancy and the perinatal period / L. L. Furfaro, B. J. Chang, M. S. Payne // *Frontiers in Microbiology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 2660.

381. Furfaro, L. L. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles / L. L. Furfaro, M. S. Payne, B. J. Chang // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2018. – Vol. 8. doi:10.3389/fcimb.2018.00376

382. Gargett, C. E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C. E. Gargett, K. E. Schwab, J. A. Deane // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 137–163.

383. Genetically Engineered Phages: a Review of Advances over the Last Decade / D. P. Pires, S. Cleto, S. Sillankorva, J. Azeredo, T. K. Lu // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2016. – № 80 (3). – P. 523–543.

384. Genome-Wide Profiling of Long Noncoding RNA Expression Patterns in Women With Repeated Implantation Failure by RNA Sequencing / M. Y. Chen, G. D. Liao, B. Zhou, L. N. Kang, Y. M. He, S. W. Li // *Reproductive Sciences*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 18–25.

385. Gleicher, N. Successful treatment of unresponsive thin endometrium / N.

Gleicher, A. Vidali, D. H. Barad // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 95, №6. – P. 2123.e13–2123.e17

386. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women / U. Bentin-Ley, A. Lindhard, V. Ravn, H. Islin, S. Sørensen // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2011. – Vol. 156(1). – P. 60–66.

387. Godinjak, Z. Estrogen and progesterone receptors in endometrium in women with unexplained infertility / Z. Godinjak, N. Bilalovic // *Materia Socio-Medica*. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 51–52.

388. Golkar, Z. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis / Z. Golkar, O. Bagasra, D. G. Pace // *Journal of infection in developing countries*. – 2014. – Vol. 8(2). – P. 129–136.

389. Granot, I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // *Reproduction*. – 2012. – Vol. 144. – P. 661–668.

390. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review / M. B. Cavalcante, S. C. Fda, R. Barini, E. A. Júnior // *International Journal of Reproductive BioMedicine*. – 2015. – Vol. 13, № 4. – P. 195–202.

391. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model / M. Rahmati, M. Petitbarat, S. Dubanchet, A. Bensussa, G. Chaouat, N. Ledee // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – e102286.

392. Guidelines for the design, analysis and interpretation of «omics» data: focus on human endometrium / S. Altmäe, F. J. Esteban, A. Stavreus-Evers, C. Simón, L. Giudice, B. A. Lessey, J. A. Horcajadas, N. S. Macklon, T. D. Hooghe, C. Campoy, B. C. Fauser, L. A. Salamonsen, A. Salumets // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 12–28

393. Hapangama, D. K. Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology / D. K. Hapangama, A. Kamal, G. Saretzki // *Human Reproduction Update*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 166–187.

394. Healthy human gut phageome / P. N. Manrique, B. Bolduc, S. T. Walk, J. V. D. Oost, W. M. D. Vos, M. J. Young // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113, №37. – P. 10400-10405.

395. Heller, D. S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies / D. S. Heller // *Menopause* – 2011. – Vol. 18, №4. – P. 412–415.

396. Histomorphological Patterns of Endometrium in Infertility / S. S. Nandedkar, E. Patidar, D. B. Gada, K. Malukani, K. Munjal, A. Varma // *The*

Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 328–334.

397. Hoogenhuijze, N. E. V. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRaTCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342) / N. E. V. Hoogenhuijze [et al.] // BMC women's health. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 47.

398. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial / J. G. Smit, J. C. Kasius, M. J. C. Eijkemans, C. A. M. Koks, H. L. Torrance // The Lancet. – 2016. – № 387. – P. 2622–2629.

399. Hysteroscopy in patients with repeated implantation failure improves the outcome of assisted reproductive technology in fresh and frozen cycles / M. A. Hosseini, N. Ebrahimi, A. Mahdavi, A. Aleyasin, L. Safdarian, P. Fallahi, F. Esfahani // The journal of obstetrics and gynaecology research. // 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 1324–1330.

400. Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma / M. F. Reghini, C. R. Neto, L.G. Segabinazzi, M. M. C. Chaves, P. D. Cde, M. C. Bussiere, J. A. Jr. Dell'Aqua, F. O. Papa, M. A. Alvarenga // Theriogenology. – 2016. – Vol. 86, № 2. – P. 516–522.

401. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? / J. Alfer, L. Happel, R. Dittrich, M. W. Beckmann, A. Hartmann, A. K. A. Gaumann, V. U. Buck, I. Classen-Linke // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 2017. – Vol. 77, № 7. – P. 756–764.

402. Interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor  $\alpha$  in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabbà, M. Fanelli, E. Cicinelli // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 242–247.

403. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review / T. Bracewell-Milnes, S. Saso, D. Nikolaou [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2018. – № 80 (5). – P. e13037.

404. In women with chronic or subclinical endometritis, is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review. / F. Gkrozou, O. Tsonis, E. Dimitriou, M. Paschopoulos // Journal of Obstetric and Gynecologic Research. – 2020. – Vol. 46, № 9. – P. 1639–1650.

405. Kawai, T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // Immunity. – 2011. – Vol. 34, №

5. – P. 637–650.

406. Keen, E. C. A century of phage research: Bacterio phages and the shaping of modern biology / E. C. Keen // *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. – 2015. – Vol. 37. – P. 6–9.

407. Kirillin, M. Y. Optical coherence tomography in gynecology: a narrative review / M. Y. Kirillin, T. M. Motovilova, N. M. Shakhova // *Journal of Biomedical Optics*. – 2017. – Vol. 22(12).

408. Kishakevich, I. T. Endometrium in focus of the gynecologist's attention: the role of hysteroscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis, the choice of treatment / I. T. Kishakevich, V. V. Radchenko, N. V. Kotsabin // *Reproductive endocrinology*. – 2017. – Vol. 2, № 34. – C.24–27.

409. Kitaya, K. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Mod Pathol*. – 2010. – Vol. 23, № 8. – P. 1136–1146

410. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2011. – Vol. 66. – P. 410–415.

411. Kumar, A. \An Unusual Appearance of Chronic Endometritis / A. Kumar, A. Kumar // *J. Minim. Invasive Gynecol*. – 2015. – Vol. 22 № 6. – P. 927–928.

412. Kumar, A. Hysteroscopic Markers in Chronic Endometritis / A. Kumar, A. Kumar // *J. Minim. Invasive Gynecol*. – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 1069–1070.

413. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // *Gynecological Endocrinology*. – 2014. – Vol. 30. – P. 409–414.

414. Lensen, S. Endometrial scratching for subfertility: everyone's doing it / S. Lensen, L. Sadler, C. Farquhar // *Human Reproduction*. – 2016. – Vol. 31. – P.1241–1244.

415. Lerchbaum, E. Vitamin D and female fertility / E. Lerchbaum, T. Rabe // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol.26, №3. – P.145–150.

416. Li, J. The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: A meta-analysis / J. Li, S. Mo, Y. Chen // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2017. – Vol. 63, № 4. – P. 239–247.

417. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research / R. D. V. Miguel, M. Chivukula, U. Krishnamurti, A. J. Amortegui, J. A. Kant, R. L. Sweet, H. C. Wiesenfeld, J. M. Phillips, T. L. Chernes // *Pathol Res Pract*. – 2011. – Vol. 207(11).

– P. 680–685.

418. Liu, K.E. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. / K.E. Liu, M. Hartman, A. Hartman // *Reprod Biomed Online*. – 2019. – № 39(1). – P. 49–62.

419. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya, H. Matsubayashi, Y. Takaya, R. Nishiyama, K. Yamaguchi, T. Takeuchi, T. Ishikawa // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 5. doi: 10.1111/aji.12719. Epub 2017 Jun 13.

420. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada, S. Taguchi, M. Funabiki, T. Hayashi, Y. Nakamura // *Human reproduction*. – 2012. – Vol. 27. – P. 3474–3480.

421. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review / A. B. Hooker, H. Aydin, H. A. Brölmann, J. A. Huirne // *Fertility and sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 156–164. e1-2.

422. Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders / A. Elassar, J. S. Mann, L. Engmann, J. Nulsen, C. A. Benadiva // *Fertility and sterility* – 2011. – Vol. 95, №1. – P. 324–326.

423. Mahajan, N. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? / N. Mahajan, S. Sharma // *Journal of Human Reproduction Science*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 3–8.

424. Makled, A. K. Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility / A. K. Makled, M. M. Farghali, D. S. Shenouda // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol. 289, № 1. – P. 187–192.

425. Maruyama, T. Endometrial stem / progenitor cells / T. Maruyama // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2014. – Vol. 40, № 9. – P. 2015–2022.

426. McQueen, D. B. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise / D.B. McQueen, L. A. Bernardi, M. D. Stephenson // *Fertility and sterility*. – 2014. – Vol. 101. – P. 1026–1030.

427. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience / E. Cicinelli, A. Ballini, M. Marinaccio, A. Poliseno, M. F. Coscia, R. A. Monno, D. D. Vito // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1325–1329.

428. Microbiome, Infection and Inflammation in Infertility // IntechOpen: [website]. – Site section “Books; Genital Infections and Infertility” – URL: <https://www.intechopen.com/books/genital-infections-and-infertility/microbiome-infection-and-inflammation-in-infertility>

429. 1.7 micron optical coherence tomography for vaginal tissue characterization in vivo / Y. Li, N. T. Sudol, Y. Miao, J. C. Jing, J. Zhu, F. Lane, Z. Chen // *Lasers Surg Med.* – 2019. – Vol. 51(2). – P. 120–126.

430. MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by Chronic Endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity / C. D. Pietro, S. Caruso, R. Battaglia, M. I. Sareri, A. L. Ferlita, F. Strino, G. Bonaventura, M. D. Mauro, M. L. Barcellona, V. Perciavalle, M. Purrello, A. Cianci // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2018. – Vol. 79, № 4. – URL: <https://doi.org/10.1111/aji.12858> (дата обращения: 17.04.2018)

431. Moreno, I. Endometrial microbiota-new player in town. / I. Moreno, J. M. Franasiak // *Fertil Steril.* – 2017. – № 108 (1). – P. 32–39.

432. Morphological characterization of endometrium in woman with viral-bacterial endometritis / M. R. Sharipova, L. I. Maltseva, D. E. Tsyplakov, M. E. Zhelezova // *TOJDAC.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1804–1810.

433. Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women / G. Luyan, G. Fang, T. Jinfeng [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 389–396.

434. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation / M. S. Shen, C. W. Wang, C. H. Chen, C. R. Tzeng // *The journal of obstetrics and gynaecology research.* – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 1092–1094.

435. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? / N. M. Molina, A. Sola-Leyva, M. J. Saez-Lara, J. Plaza-Diaz, A. Tubić-Pavlović, B. Romero, A. Clavero, J. Mozas-Moreno, J. Fontes, S. Altmäe // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 593.

436. NK22 cells in the uterine mid-secretory endometrium and peripheral blood of women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility / M. Kamoi, A. Fukui, J. Kwak-Kim, K. Fuchinoue, A. Funamizu, H. Chiba, M. Yokota, R. Fukuhara, H. Mizunuma // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 557–567.



437. Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality / W. Drexler, M. Liu, A. Kumar, T. Kamali, A. Unterhuber, R. A. Leitgeb // *J Biomed Opt.* – 2014. – Vol. 19 (7). – doi:10.1117/1.JBO.19.7.071412

438. Oral versus transdermal oestrogen delivery for endometrial preparation before embryo transfer: a prospective, comparative, randomized clinical trial / P. F. Molina, C. C. Lliso, R. S. Collado, M. M. García, M. D. Bachiller, J. B Espí, M. Checa // *Reproductive biomedicine online.* – 2018. – Vol. 18. – P.30–32.

439. Orvieto, R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge / R. Orvieto // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 30–36.

440. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders / C. Nayki, U. Nayki, M. Gunay, M. Kulhan, M. Çankaya, A. H. T. Kafa, G. Balci // *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction.* – 2017. – Vol. 46, №3. – P. 243-247.

441. Ozone and pulsed electro-magnetic field therapies improve endometrial lining thickness in frozen embryo transfer cycles / Z. Merhi, MD, R. Moseley-LaRue, A. R. Moseley, A. H. Smith, J. Zhang // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 34. – P. e16865.

442. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility / N. L. Smith, A. L. Wilson, J. Gandhi [et al.] // *Medical Gas Research.* – 2017. – № 7(3). – P. 212–219.

443. Palm, N. W. Immune-microbiotainteractions in health and disease / N. W. Palm, M. R. D. Zoete, R. A. Flavell // *Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 159, № 2. – P.122–127.

444. Panagiotopoulou, N. Endometrial injury prior to assisted reproductive techniques for recurrent implantation failure: a systematic literature review / N. Panagiotopoulou, S. Karavolos, M. Choudhary // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2015. – Vol. 193. – P.27–33.

445. Payne, M. S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome / M. S. Payne, S. Bayatibojakhi // *Frontiers in Immunology.* – 2014. – Vol. 27, №5. – P. 595.

446. Perspectives of complementary and alternative medicine (CAM) practitioners in the support and treatment of infertility / E. O'Reilly, M. Seigny, K.A. Sabarre, K.P. Phillips // *BMC Complement Altern Med.* – 2014. – Vol. 14. – P.394.

447. Phage Therapy: Beyond Antibacterial Action / A. Górski, E. Jończyk-Matysiak, R. Międzybrodzki, B. Weber-Dąbrowska, M. Łusiak-Szelachowska, N.

Bagińska, J. Borysowski, M. B. Łobocka, A. Węgrzyn, G. Węgrzyn // *Frontiers in medicine*. – 2018. – Vol. 5. – P. 146.

448. Phage Therapy of Pneumonia Is Not Associated with an Overstimulation of the Inflammatory Response Compared to Antibiotic Treatment in Mice / N. Dufour, R. Delattre, A. Chevallereau, J. D. Ricard, L. Debarbieux // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2019. – Vol. 63(8). – P. e00379–19.

449. Phage Therapy: What Have We Learned? / A. Górski, R. Międzybrodzki, M. Łobocka, A. Głowacka-Rutkowska, A. Bednarek, J. Borysowski, E. Jończyk-Matysiak, M. Łusiak-Szelachowska, B. Weber-Dąbrowska, N. Bagińska, S. Letkiewicz, K. Dąbrowska, J. Scheres // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10(6). – P. 288.

450. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium / A. Molina, J. Sánchez, W. Sánchez, V. Vielma // *JBRA assisted reproduction*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 42–48.

451. Porta, C. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer / C. Porta, E. Riboldi, A. Sica // *Cancer Lett*. – 2011. – Vol.305, № 2. – P. 250–262.

452. Potdar, N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis / N. Potdar, T. Gelbaya, L. Nardo // *Reproductive BioMedicine Online* – 2012. – Vol. 6. – P. 561–571.

453. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D. B. McQueen, C. O. Perfetto, F. K. Hazard, R. B. Lathi // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 104. – P. 927–931

454. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-baucke, W. Mendling, Z. Halwani // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – e53997.

455. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. / Y. Chen, L. Liu, Y. Luo, M. Chen, Y. Huan, R. Fang // *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2017. – Vol. 24, № 1. – P. 74–79.

456. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelly, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, №2. – P. 323–330.

457. Publisher Correction: Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection / A. P. Fabijan, R. Lin, J. Ho, S. Maddocks, N. L. Ben Zakour, J. R. Iredell // *Nature microbiology*. – 2020. – Vol. 5(4). – P. 652.



458. Qu, X. Immunological approaches towards cancer and inflammation: a cross talk / X. Qu, Y. Tang, S. Hua // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 563.

459. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy / A. E. Tersoglio, S. Tersoglio, D. R. Salatino, M. Castro, A. Gonzalez, M. Hinojosa, O. Castellano // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2019. – Vol. 24. – P. 118–127.

460. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? / A. E. Tersoglio, D. R. Salatino, G. Reinchisi, A. Gonzalez, S. Tersoglio, C. Marlia // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2015. – Vol. 19. – P. 44–52.

461. Role of selectins and their ligands in human implantation stage / Y. Feng, X. Ma, L. Deng, B. Yao, Y. Xiong, Y. Wu Y, [et al.] // *Glycobiology.* – 2017. – Vol. 27. – P. 385–391.

462. Sadro, C. T. Imaging the Endometrium: A Pictorial Essay / C. T. Sadro // *Canadian Association of Radiologists Journal.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 254–262.

463. Scarpellini, F. G-CSF treatment in the implantation failure with a fixed dose of 60 mcg/day: preliminary data of a controlled trial / F. Scarpellini, M. Sbracia // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 28. – P. 145–146.

464. Sheldon, I. M. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract / I. M. Sheldon, S. E. Owens, M. L. Turner // *Journal of reproductive immunology.* – 2016. – Vol. 119. – P. 67–73.

465. Shinagawa, A. Evaluation of the benefit and use of the new terminology in endometrial cytology reporting system / A. Shinagawa // *Diagn Cytopathol.* – 2018. – № 46(4). – P. 314–319.

466. Silk, A. W. Cytokine therapy / A. W. Silk, K. Margolin // *Hematology/Oncology Clinics of North America.* – 2019. – Vol. 33, №2. – P. 261–274.

467. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17(3). – P. 327–346.

468. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V. A. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth, M. G. Vega, D. F. Albertini, S. K. Darmon, L. Deligdisch, D. H. Barad, N. Gleicher // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2016. – Vol. 75. – P. 672–677.

469. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome / A. B. Hooker, M. Lemmers, A. L. Thurkow, M. W. Heymans, B. C. Opmeer, H. A. Brölmann, B. W. Mol, J. A. Huirne // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 262–278.

470. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity / N. Yoshii, T. Hamatani, N. Inagaki, T. Hosaka, O. Inoue, M. Yamada, R. Machiya, Y. Yoshimura, Y. Odawara // *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. – 2013. – Vol. 11. – P. 37.

471. Tanos, V. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment / V. Tanos, S. Balami, L. Lingwood // *Curr Opin Obstet Gynaecol*. – 2019. – Vol. 31. – P. 418–427.

472. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau, M. Gonzalez-Monfort, D. Bau, F. Vilella, D. D. Ziegler, L. Resta, D. Valbuena, C. Simon // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 602.e1–602.e16.

473. The effect of prepartum intravaginal bacteriophage administration on the incidence of retained placenta and metritis / E. B. Jr. Meira, R. S. Rossi, A. G. Teixeira, C. Kaçar, G. Oikonomou, L. Gregory, R. C. Bicalho // *J Dairy Sci*. – 2013. – Vol. 96 (12). – P. 7658-7665.

474. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang, X. Song, Y. Yang, J. Qiao // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2014. – Vol. 289, № 6. – P. 1363–1369.

475. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study / L. Liu, H. Yang, Y. Guo, G. Yang, Y. Chen // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 111, № 5. – P. 1002-1010.e2.

476. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain, D. M. Sie-Go, R. J. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, F. J. Broekmans // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456.

477. The Importance of the Canonical Wnt Signaling Pathway in the Porcine Endometrial Stromal Stem / Progenitor Cells: Implications for Regeneration. / J.

Bukowska, A. J. Ziecik, J. Laguna, B. Gawronska-Kozak, G. Bodek // *Stem Cells and Development*. – 2015. – Vol. 24, № 24. – P. 2873–2885.

478. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: A case-series of therapy with granulocyte colony stimulating factor / S. Miralaei, M. Ashrafi, A. Arabipoor, Z. Zolfaghari, S. Taghvaei // *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*. – 2019. – Vol. 17(12). – P. 923–928.

479. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // *Nature Communications*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 875.

480. The preceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy / O. A. Skoropatskaya, O. B. Remneva, S. D. Yavorskaya, I. Levchenko // *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. – 2018. – Vol. 95, № 4, – P. 41–47.

481. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. M. Broekmans, D. M. D. S. Sie-Go, C. Bourgain, M. J. C. Eijkemans, B. C. J. M. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 153–158.

482. The role of hysteroscopy in the diagnostic work-up of infertile asymptomatic patients / U. Indraccolo, P. Greco, G. Scutiero, S. Marrocchella, F. Sorrentino, L. Masticci, M. Matteo // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2014. – Vol. 41, № 2. – P. 124–127

483. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure / R. Maekawa, T. Taketani, Y. Mihara, S. Sato, M. Okada, I. Tamura, K. Jozaki, T. Kajimura, H. Asada, H. Tamura, A. Takasaki, N. Sugino // *Reproductive Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 16. – P. 206–227.

484. Thin Endometrium Is Also Associated With Lower Clinical Pregnancy Rate in Unstimulated Menstrual Cycles: A Study Based on Natural Cycle IVF / M. Von Wolff, M. Fäh, M. Roumet, V. Mitter, P. Stute, G. Griesinger, A. Kohl Schwartz // *Frontiers in Endocrinology*. – 2017. – Vol. 9. doi:10.3389/fendo.2018.00776

485. Thrombin-induced chemokine production in endometrial stromal cells / Y. Kawano, Y. Furukawa, Y. Kawano, K. Nasu, H. Narahara // *Hum Reprod*. – 2011. – Vol. 26(2). – P. 407–413

486. Timeva, T. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium / T. Timeva, A. Shterev, S. Kyurkchiev // *Journal of Reproduction and Infertility*. – 2014. – Vol. 15. – P. 173-183.

487. TLR2/4 signaling pathway mediates sperm-induced inflammation in bovine endometrial epithelial cells in vitro / M. A. Ezz, M. A. Marey, A. E. Elweza, T. Kawai, M. Heppelmann, C. Pfarrer, A. Z. Balboula, A. Montaser, K. Imakawa, S. M. Zaabel, M. Shimada, A. Miyamoto // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – e0214516.

488. Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium / J. G. Cronin, M. L. Turner., L. Goetze, C. E. Bryant, I. M. Sheldon // *Biology of reproduction*. – 2012. – Vol. 86, №2. – P. 51–59.

489. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis / J. Ju, L. Li, J. Xie, Y. Wu, X. Wu, W. Li // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 1896–1900.

490. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting / O. Bougie, K. J. Lortie, I. Chen, H. Shenassa, S. S. Singh // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 446–450.

491. Treatment of the Hypoplastic Variant of Chronic Endometritis: Arguments Against Antibacterial Therapy / N. Y. Katkova, G. O. Grechkanyov, T. S. Kachalina [et al.] // *Modern Technologies in Medicine*. – 2016. – Vol. 8. – No 4. – P. 99-103. – DOI 10.17691/stm2016.8.4.13.

492. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony stimulating factor during frozen embryo transfer cycles / B. Xu, Q. Zhang, J. Hao, D. Xu, Y. Li // *Reprod Biomed Online* – 2015. – №30. – P. 349–358.

493. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study / E. Cicinelli, A. Vitagliano, A. Kumar [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 112, № 1. –P. 162–173.e2.

494. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis / W. Huang, B. Liu, Y. He, Y. Xie, T. Liang, Y. Bi, L. Yuan, A. Qin, Y. Wang, Y. Yang // *Journal of reproductive immunology*. – 2020. – Vol. 140. – 103146.

495. Vasodilators for women undergoing fertility treatment / R. B. Gutarra-Vilchez, G. Urrútia, D. Glujovsky, A. Coscia, X. B. Cosp // *The Cochrane database*

of systematic reviews. – 2014. – Vol. 10. – CD010001.

496. Vitagliano, A. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? / A. Vitagliano, M. Noventa, S. Gizzo // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 77, №1. – P. 1–2.

497. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review / M. M. Pacis, C. N. Fortin, S. M. Zarek, S. L. Mumford, J. H. Segars // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2015. – Vol. 32, № 3. – P.323–335.

498. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI / N. P. Polyzos, E. Anckaert, L. Guzman, J. Schiettecatte, L. V. Landuyt, M. Camus, J. E. J. Smits, H. Tournaye // *Human reproduction*. – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 2032–2040.

499. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial / M. Asadi, N. Matin, M. Frootan, J. Mohamadpour, M. Qorbani, F. D. Tanha // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol. 289, № 4. – P. 865–870.

500. What is the most effective treatment for endometritis in women undergoing assisted reproductive technology? /S. A. Canumalla [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2019. – Vol. 112, № 3. – P. e333.

501. Women and their Microbes: The Unexpected Friendship / J. A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen, R. V. D. Westen, G. Reid, M. I. Petrova // *Trends in Microbiology*. – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 16–32.

502. Woodward, E. M. Inflammatory mechanisms of endometritis / E. M. Woodward, M. H. T. Troedsson // *Equine Vet. J.* – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 384–389.

503. Zamyslova, V. P. Influence of electromagnetic therapy on the morphological structure and immunohistochemical indicators of endometrium in female-patients with chronic endometritis and miscarriage / V. P. Zamyslova, L. V. Borovkova // *European science and technology*. – Munich. – 2017. – P. 186–195.