

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СМИРНОВА

Дарья Владимировна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

ГЕРАСИМОВ Алексей Михайлович

доктор медицинских наук

КУЛИДА Людмила Викторовна

Иваново – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита.....	13
1.2. Этиология и патогенез хронического эндометрита.....	17
1.3. Диагностика хронического эндометрита.....	29
1.4. Методы лечения хронического эндометрита.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Организация работы и объем исследования.....	45
2.2 Методы исследования.....	47
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	55
3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин.....	55
3.2. Медико-социальные факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с бесплодием.....	61
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	63
4.1. Особенности морфофункционального состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.....	63
4.1.1. Морфологические особенности эндометрия у женщин контрольной группы.....	63
4.1.2. Морфологические особенности эндометрия у женщин с бесплодием и хроническим эндометритом.....	65
4.2. Ультразвуковая и доплерометрическая характеристика органов малого таза.....	69

4.3. Особенности биохимических показателей периферической и менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.....	71
4.4. Особенности инфицированности генитального тракта.....	76
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ДИНАМИКУ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	78
5.1. Изменение микробного пейзажа генитального тракта после проведенной терапии.....	78
5.2. Влияние проведенной терапии хронического эндометрита на структурные параметры эндометрия у женщин с бесплодием.....	81
5.3. Влияние проведенной терапии на ультразвуковые показатели и субэндометриальный кровоток.....	86
5.4. Влияние проведенной терапии на биомаркеры периферической и менструальной крови.....	89
5.5. Оценка эффективности лечебных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием (восстановление фертильности).....	93
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Векторизация репродуктивной медицины в рамках сложившейся демографической ситуации, а именно низкой рождаемости, должна быть направлена на разрешение дискуссионных аспектов по проблемам репродукции [88].

В настоящее время в мировой литературе сложился устойчивый консенсус о существенном вкладе хронического эндометрита (ХЭ) в этиопатогенез нарушений репродуктивной функции женщины [55, 146, 216, 220]. По данным литературы, преимущественно у женщин в репродуктивном периоде диагностируется ХЭ - 88% [121], хотя взаимосвязь между хроническим воспалением эндометрия и бесплодием, а также различными негативными исходами беременности стала активно дискутироваться относительно недавно [139, 175, 216, 261, 349].

Частота бесплодия в супружеских парах в мире имеет тенденцию к увеличению. По данным разных исследователей она составляет около 20%. В Российской Федерации частота бесплодия варьирует от 17,2 до 24% (в зависимости от региона) [41]: на долю женского бесплодия приходится 45-50%, мужского - 35-40% и сочетанного - 10-15% [37].

Хроническое воспаление в эндометрии является ведущей причиной нарушения фертильной и менструальной функции у женщин, репродуктивных неудач, в т.ч. неэффективных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [15, 27, 71, 95, 112, 121, 143, 275]. Сегодня ХЭ остается достаточно сложной проблемой с точки зрения нозологии, этиологии и патогенетических связей, а также диагностики и лечения репродуктивных нарушений как следствия хронического воспаления эндометрия [71]. Многие исследователи, разбираясь в проблеме ХЭ в высокотехнологичную эру диагностики гинекологических болезней,

вскрыли парадокс – большинство случаев заболевания остается неучтенным, а значит, и нелеченым [23, 114, 348]. Некоторые авторы рассматривают отсутствие лечебно-реабилитационных мероприятий после репродуктивных потерь в качестве предпосылки увеличения распространенности ХЭ и прогностических факторов риска демографических потерь в будущем. В репродуктивном возрасте морфофункциональное состояние слизистой оболочки матки имеет основополагающее значение как для наступления беременности, так и для вынашивания плода [71, 136, 144, 151]. Следовательно, необходимо улучшить представление об этиологии и патогенезе ХЭ, разработать персонифицированный и алгоритмизированный лечебно-диагностический подход с учётом современных способов диагностики и последующим устранением управляемых факторов риска [114].

Степень разработанности темы

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), в том числе и ХЭ, являются одной из важных современных медико-социальных проблем. Векторизация репродуктивной медицины в рамках сложившейся демографической ситуации, а именно низкой рождаемости, направлена на разрешение дискуссионных аспектов репродукции. ВЗОМТ определяют высокие показатели репродуктивных потерь, входят в структуру причин бесплодия, невынашивания беременности ранних сроков и аномальных маточных кровотечений; снижают качество жизни женщин с данной патологией, т.к. они приводят к стрессу и психологической неопределенности [223]. Однако, причинно-следственная связь между эндометритом и нарушением репродуктивной функции до конца не изучена [284]. Не полностью выясненные механизмы развития морфофункциональных изменений в эндометрии при данной патологии, недостаточно разработанные малоинвазивные способы их диагностики и

прогнозирования не могут позволить снизить риск инвазивных вмешательств.

В настоящее время среди диагностических методов исследования в приоритете остается гистероскопия в сочетании с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия. Однако, по мнению многих исследователей, они не лишены недостатков, и не всегда отвечают на поставленные вопросы относительно состояния слизистой оболочки матки [11, 117, 122, 336, 345, 348]. В доступной литературе имеется мало научных трудов, посвященных детальному изучению местного статуса эндометрия с применением современных малоинвазивных технологий, поэтому продолжение исследований в данном направлении остается актуальным [6, 72, 243, 270, 348].

На сегодняшний день не разработана научно обоснованная программа обследования и лечения женщин с бесплодием на фоне эндометриальной дисфункции вследствие хронического эндометрита, отсутствует персонализированный подход к лечению данной патологии.

Современные особенности течения ХЭ создают определенные сложности лечения таких пациенток, поэтому в последнее время ведется поиск более эффективных методов терапии [164].

Таким образом, проблема ХЭ у женщин с бесплодием в настоящее время не решена. Многие аспекты данной патологии эндометрия остаются противоречивыми для гинекологов, репродуктологов, микробиологов и патоморфологов. Наличие разных, иногда диаметрально противоположных, точек зрения современных исследователей на этиологию и патогенез эндометриальной дисфункции, недостаточное количество малоинвазивных методов диагностики и малочисленность адекватных контролируемых клинических исследований по эффективности лечения хронического эндометрита у пациенток с бесплодием, определяют актуальность продолжения изучения данной проблемы.

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

Задачи научного исследования

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

Научная новизна исследования

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

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

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

Патогенетически обоснована и доказана эффективность включения бактериального липополисахарида в стандартную схему лечения хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием: на фоне лечения улучшается морфофункциональное состояние эндометрия, ослабляются процессы перекисного окисления липидов, нормализуется антиоксидантная защита, снижается содержание С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, малонового диальдегида, увеличивается суммарное содержание нитратов и нитритов в менструальной крови, значительно увеличивается частота наступления беременности.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 90 женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, проходящих лечение хронического эндометрита на базе ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, и 30 здоровых женщин с изолированным мужским фактором бесплодия в супружеской паре, проходящих прегравидарную подготовку к циклу ЭКО в отделении ВРТ ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Для обследования пациенток использовался комплекс клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических методов исследования. Статистическая обработка

полученных данных проводилась с помощью пакета современных компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

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

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

Теоретическая и практическая значимость

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

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

Разработан новый способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию малонового диальдегида (заявка №

2022107705 от 24.03.2022г «Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием»). Предложен дополнительный критерий диагностики хронического эндометрита у женщин с бесплодием по содержанию С-реактивного белка.

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет достаточного количества обследованных женщин, а также использования современных статистических методов. Общее число женщин, прошедших анкетирование – 120, клинически обследованы – 120 женщин, морфометрическое исследование биоптатов эндометрия – 90 женщин, лабораторное исследование периферической крови – 120 женщин и менструальной крови – 120 женщин.

Личный вклад автора

Автор лично проводил отбор пациенток для проведения анкетирования, клинического и морфометрического исследования согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, в дальнейшем проводил динамическое наблюдение за наступлением беременности и ее течением. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов; сформулировал выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита

Проблема инфекционных заболеваний органов репродуктивной системы - одна из самых актуальных во всем мире. ВЗОМТ имеют не только медицинское, но и социальное значение в структуре гинекологической патологии репродуктивного возраста, поскольку являются одной из ведущих причин бесплодия, невынашивания беременности, нарушения имплантации [15, 61, 174, 183].

ХЭ как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-Х) ХЭ относится к разделу N71 - «Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки [9]: эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометрит, абсцесс матки»:

- N71.1. Острые.
- N71.2 Хронические.
- N71.9 Неуточненные.

Эндометрит гистопатологически условно подразделяют на острый и хронический. Результаты некоторых рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что острый эндометрит не связан с репродуктивными проблемами, в частности невынашиванием беременности или бесплодием [241-242, 244]. Влияние ХЭ на репродуктивное здоровье женщины было тщательно исследовано за последнее десятилетие. Их

потенциальная ассоциация становится все более очевидной. Однако, причинно-следственная связь между эндометритом и репродуктивной недостаточностью, включая невынашивание беременности и бесплодие, до конца не изучена [244, 284].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет хронические воспалительные заболевания любой локализации тяжелым бременем для здоровья человека [266, 269]. Согласно оценкам ВОЗ, ежегодно 357 млн людей в возрасте 15–49 лет заболевают инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (ИППП), вызываемыми *Chlamydia trachomatis* (131 млн), *Neisseria gonorrhoeae* (78 млн), *Treponema pallidum* (6 млн) и *Trichomonas vaginalis* (142 млн). Аналогичная распространённость некоторых инфекций вирусного происхождения. Так, 417 млн женщин являются носителями вируса простого герпеса 2-го типа, а около 291 млн – вируса папилломы человека. В России также высок уровень заболеваемости ИППП. Особенно уязвима возрастная группа населения от 15 до 39 лет [16, 157, 281]. Особое медико-социальное значение данная динамика приобретает вследствие того, что средний возраст людей с ВЗОМТ составляет 34,7 года, т.е. тот период, когда репродуктивная функция у многих современных женщин еще не завершена [142].

Векторизация репродуктивной медицины в рамках сложившейся демографической ситуации, а именно низкой рождаемости, должна быть направлена на разрешение дискуссионных аспектов по проблемам репродукции [88]. На сегодняшний день особый интерес вызывает такая патология, как ХЭ. По данным различных авторов, частота встречаемости данной патологии эндометрия варьирует от 10 до 85% [15], и в последние годы возрастает [9]. По данным литературы, ХЭ диагностируется у 88% женщин репродуктивного возраста [121]. Следует отметить, что взаимосвязь между ХЭ и бесплодием, а также различными неудачными исходами беременности стала активно дискутироваться относительно недавно [16, 139, 175, 216, 261, 349]. Несколько лет назад считалось, что ХЭ вовсе не влияет на

репродуктивный статус. Именно поэтому его значение в качестве этиопатогенетического фактора не изучалось [259].

Хронический воспалительный процесс эндометрия является ведущей причиной нарушения фертильной функции у женщин, потерь беременности, нарушения менструаций, гормональных изменений, неудовлетворительных результатов применения ВРТ [15-16, 27, 48, 71, 95, 121, 144, 275]. Начало терапии ХЭ, нередко несвоевременное ввиду стертости и неспецифичности клинических симптомов ХЭ, часто совпадает со временем осознания пациенткой репродуктивных проблем [57, 146, 218, 244, 258, 333]. Следовательно, изучение ХЭ - ключевого звена формирования ранних репродуктивных потерь - становится актуальнейшей задачей [50, 121]. Сегодня ХЭ остается достаточно сложной проблемой с точки зрения нозологии, патогенетических связей, диагностики и лечения репродуктивных нарушений [71]. Многие исследователи, обратившись к проблеме ХЭ в высокотехнологичную эру диагностики гинекологических болезней, вскрыли парадокс – большинство случаев заболевания остаётся неучтенным, а значит, и нелеченым [23, 114]. Некоторые авторы рассматривают отсутствие лечебно-реабилитационных мероприятий после репродуктивных потерь в качестве предпосылки увеличения частоты встречаемости ХЭ и прогностических факторов риска демографических потерь в будущем. В репродуктивном периоде морфофункциональное состояние эндометрия имеет ведущее значение в рамках наступления и вынашивания беременности [114].

Данные по распространенности ХЭ на территории Российской Федерации варьируют от 2 до 73 %. Вероятно, это связано с различными подходами исследователей к диагностике данной патологии эндометрия [4, 73, 152]. Так, распространенность ХЭ в группе женщин с привычным невынашиванием беременности - от 64 до 91% [4, 218]. Частота бесплодия среди супружеских пар детородного возраста в разных регионах России и в мире колеблется от 10 до 21% [70-71, 141, 182]. По данным Cicinelli et al.

(2018 г.) ХЭ распространен у женщин с бесплодием неясного генеза (56,8%) [220]. Стоит отметить, что ряд авторов сообщают о преобладании этой патологии у пациенток с вторичным бесплодием [140], а некоторые исследователи пришли к выводу, что частота патологии эндометрия при первичном и вторичном бесплодии существенно не различается и находится на высоком уровне (85,96% и 91,53%, соответственно) [162, 219]. С учетом такой распространенности данное состояние нельзя игнорировать при лечении бесплодия, потому что ХЭ имеет патогенетически значимую роль в развитии бесплодия [105, 161, 219]. Согласно последним исследованиям, показатель встречаемости ХЭ у бесплодных женщин, перенесших циклы ЭКО, составил 15%, а у пациенток с рецидивирующей имплантационной недостаточностью - 42% [71]. В недавнем проспективном исследовании среди женщин с привычным невынашиванием беременности было указано, что показатель распространенности ХЭ составил от 14 до 27% [221]. Независимо от первичного повреждающего фактора, дальнейшее развитие патологического процесса идет по стандартному сценарию [4, 337].

В настоящее время остаются актуальными вопросы модернизации методов диагностики ХЭ, которые могли бы позволить верифицировать диагноз без повторных вхождений в полость матки, а также методов профилактики ХЭ после внутриматочных вмешательств (в частности у категории женщин с бесплодием, невынашиванием беременности). Остается важным поиск новых подходов к лечению ХЭ и прегравидарной подготовки женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия для снижения частоты нарушений репродуктивной функции [35, 44, 73, 127]. По мнению многих авторов ХЭ играет ведущую роль в развитии эндометриальной дисфункции, поэтому у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции и, в частности, с наличием бесплодия необходимо активно выявлять данную патологию эндометрия [115].

При невозможности своевременной постановки диагноза, ХЭ может стать основным фактором, приводящим к чрезмерному использованию ЭКО

для большого процента пациентов, стремящихся к беременности. Постоянные неудачи попыток применения ВРТ, связанные с ХЭ, могут привести к разочарованию, стрессу, психологической и финансовой неопределенности и, как следствие, к более высокому риску осложнений для пациентов [196, 329]. В большинстве случаев такой подход в конечном итоге не приведет к желаемому результату – наступлению беременности, поскольку основной механизм бесплодия остается либо невыясненным, либо нелеченным. Все это лишний раз подчеркивает необходимость эффективного лечения, обеспечивающего своевременное определение оптимальных результатов, т.к. фактор времени у женщин с бесплодием следует рассматривать отдельно, поскольку пациенты, решающие проблемы бесплодия, имеют определенные временные рамки [239]. В одном из последних клинических исследований сообщалось, что ХЭ снижает вероятность успеха ЭКО. Эти результаты свидетельствуют о том, что ХЭ влияет на восприимчивость эндометрия к эмбриону и ухудшает успешную беременность [66-67, 222, 311]. Хотя ВРТ сегодня достигают больших успехов, включая улучшенные способы культивирования тканей и обновленные критерии отбора эмбрионов, что приводит к увеличению числа беременностей до 66% у отобранных пациенток [203, 223, 292, 304].

Внимание к хроническому воспалению слизистой оболочки матки не должно оставаться в качестве теоретического аспекта. Многие вопросы по данной проблеме не решены. Накопление информации должно происходить как в области теоретических исследований, так и в практической деятельности клиницистов [68].

1.2. Этиология и патогенез хронического эндометрита

ХЭ представляет собой клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений

слизистой оболочки матки воспалительного генеза, которые приводят к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия [4, 50, 68, 71, 87, 143, 152, 178].

С одной стороны, ХЭ рассматривается как результат дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма и патогенами – представителями микробиоценоза. С другой, его клиническая картина может иметь бессимптомное течение или происходит трансформация симптоматики в сторону стертых форм, а иногда и атипичного течения [4, 15, 147].

Развитию ХЭ способствует ряд факторов, ведущее место среди которых занимают такие внутриматочные вмешательства, как: аборты, диагностические выскабливания, гистеросальпингография, а также использование внутриматочных контрацептивов [16, 50, 134, 309]. Выделяют различные механизмы инфицирования эндометрия. Проникновение инфекционного агента в верхние отделы генитального тракта женщины чаще всего происходит восходящим путем с помощью сперматозоидов и/или трихомонад. Возможен и пассивный транспорт микроорганизмов за счет сокращения матки, травмы при бурном половом акте, лечебных манипуляций во влагалище/ на шейке/ в полости матки [68, 146, 236]. Причины персистенции воспалительного процесса в слизистой оболочке матки, а также иммуномикробиологические взаимоотношения вагинальной, цервикальной и маточной флоры - неоднозначно трактуемые аспекты, требующие более детального анализа [120].

По данным многочисленных исследований установлена ключевая роль воспаления в генезе физиологических репродуктивных событий, таких как менструация, овуляция, имплантация и беременность [207, 252, 256, 266, 268, 269, 273, 283, 285, 294]. Физиология эндометрия лежит в основе циклического процесса заживления повреждений с проявлением всех признаков самоограничивающегося воспаления [268, 285]. Научно доказано, что лейкоциты рассеяны в строме с агрегациями вокруг желез [350], при этом их доля среди стромальных клеток колеблется от 8% в пролиферативном

эндометрии до 32% в начале беременности [256]. Нейтрофилы являются видными лейкоцитами во время менструации. Их количество начинает увеличиваться после снижения прогестерона в поздней секреторной фазе [240]. Макрофаги, эозинофилы и активированные тучные клетки имеют сходное распределение, но в меньших пропорциях [240, 266, 268, 285].

В ходе научных исследований выявлены флуктуирующие во времени количественные и качественные изменения рекрутированных лейкоцитов, вовлеченных цитокинов и сосудистых параметров на протяжении всего менструального цикла и беременности [212, 240, 252, 256, 265, 268, 273, 285, 287, 350]. Основными проявлениями сосудистых изменений при ХЭ являются сужение сосудов, повышение проницаемости капилляров и нарушение процессов ангиогенеза. Показано, что интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и пептидные факторы роста играют ключевую роль в репродуктивной физиологии и патологии, главным образом через путь биосинтеза простагландинов [265-266, 268, 271, 314]. Кроме того, исследования продемонстрировали ключевую роль активных прорезолентных путей, направленных на контроль воспаления, что позволяет возобновить нормальную репродуктивную функцию [266, 268, 282, 326-327].

В мировой литературе встречаются данные о том, что присутствие микроорганизмов в полости матки не всегда имеет этиологическую и диагностическую нагрузку. Ряд авторов указывает на нестерильность эндометрия [73, 211], которую объясняют непрерывным воздействием восходящей инфекции на слизистую оболочку матки из нижних отделов генитального тракта. Известно, что во время менструации осуществляется физиологическая защита эндометрия от патогенных микроорганизмов. Однако при определенных обстоятельствах данный механизм защиты может оказаться неэффективным. В результате этого, в слизистой оболочке матки начинается воспаление с тенденцией к хронизации процесса [73, 318]. До сих пор остаются вопросы: какая же флора стала агрессором — привнесенная извне или своя собственная [78, 84, 89, 193, 211, 216, 227, 296, 333, 352].

Около сотни лет считалось, что полость матки в норме стерильна [206], однако эта гипотеза была опровергнута. Недавние исследования показали наличие микроорганизмов в слизистой оболочке матки даже у здоровых женщин [201, 205, 216, 296, 330, 338]. В физиологических условиях она заселена множеством микроорганизмов, принадлежащих в основном к видам лактобацилл, поэтому выделение микроорганизмов в эндометрии не обязательно коррелирует с воспалением [215, 248]. Было показано, что слизистая пробка шейки матки не полностью блокирует восходящий путь патогенных агентов из влагалища [332]. В одном из проведенных исследований культуральных посевов в эндометрии были выявлены бактерии только в 73% случаев из 438 пациенток с ХЭ. При этом у женщин были выделены одни и те же виды патогенов во влагалище и в эндометрии только в 32,6% случаев, в то время как в 20% случаев некоторые виды микроорганизмов были определены только из слизистой оболочки матки. Данные результаты показывают, что невозможно предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ только по посеву из влагалища [33, 218, 308, 318]. На протяжении двух десятилетий многие авторы проводили углубленное изучение посевов из эндометрия и влагалища [215].

Описание «здорового» или «основного» микробиома репродуктивного тракта было инициировано благодаря ряду работ, которые характеризуют вагинальный микробиом, изменяющийся в течение менструального цикла и во время менопаузы [253]. Green et al. (2015 г.) предложил подробный обзор гинекологического здоровья и заболеваний репродуктивного тракта [257].

Научно доказано, что на коже, во влагалище и в полости рта располагаются важные локусы обитания для различных бактериальных сообществ, которые обеспечивают иммунный ответ различным потенциальным инфекционным патогенам [85]. Микрофлора влагалища и вагинальная среда являются составляющими компонентами микробиоценоза влагалища. Это сбалансированная система, в которой кислая среда влагалищного содержимого контролирует присутствие микроорганизмов, а

микрофлора обеспечивает кислотность вагинального секрета. Нормальная микрофлора влагалища способствует колонизационной резистентности генитального тракта - совокупности механизмов, которая обеспечивает постоянство количественного и видового состава нормальной микрофлоры. Данное свойство способствует предотвращению заселения влагалища патогенами или чрезмерного размножения УПМ, входящих в состав нормального микробиоценоза, а также распространения их за пределы своих экологических ниш [94].

Данные микробиологического исследования некоторых авторов демонстрируют, что микробиоценоз влагалища у большинства женщин с ХЭ не соответствует нормальному. Значительные изменения вагинальной микрофлоры инициируют порочную цепочку, конечным звеном которой становится затруднение создания в слизистой оболочке матки плацентарного ложа [120, 215, 229, 333].

По данным современных источников все микроорганизмы из влагалищно-шеечной экосистемы (кроме лактобактерий и бифидобактерий) могут являться причиной развития эндометрита [68]. Необходимо учитывать роль условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в генезе ХЭ (*Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Streptococcus* spp; специфические микроорганизмов - *Ch. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Tr. vaginalis* и др., а также вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов). Заключение сессии FIGO (2012 г.) указывает на существование аутоиммунной природы заболевания [50, 114].

Микробиом эндометрия стали изучать относительно недавно. Z. Koren (1978 г.) впервые опубликовал данные о персистенции микоплазм в слизистой оболочке матки [216], затем в эндометрии обнаружили более 20 видов микроорганизмов из условно-патогенной группы [71].

Характеризуя особенности этиологической структуры ВЗОМТ на данном этапе, многие авторы подчеркивают, что в 1981–1988 гг. важное значение имела моноинфекция, при этом возбудителями были *Staphylococcus* spp. (66,7%) и *E. Coli* (14,8%). Распространенность ассоциаций бактерий из

2–3 (стафилококки, стрептококки, протей) не превышала 18,5%. В современных условиях этиологическая структура ВЗОМТ носит преимущественно смешанный характер [103, 142, 166]: только у 14% женщин выделяются монокультуры бактерий, в то время как у остальных – ассоциации из 2–6 видов микроорганизмов [71].

К 2018 г. сформировалась определенная тенденция в течение ХЭ. Очень часто в качестве возбудителя обнаруживаются представители УПМ, и тогда хроническое воспаление поддерживается в основном за счет аутоагрессии к клеткам внутренней оболочки матки [13, 15, 68, 121, 173, 217]. Наиболее частыми инфекционными агентами сегодня являются обычные бактерии, часто встречающиеся в урогенитальной области, такие как *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%) [223, 308].

Мультиэтиологический патогенез ХЭ показан во многих мировых исследованиях [16, 51, 156, 218, 219, 284, 311, 319]. В. Склярова и соавторы (2020 г.) в своей работе у пациенток с привычным выкидышем и при первичном бесплодии отмечают преобладание бактериального вагиноза и неспецифической инфекции, ассоциированной с *Ureaplasma*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Proteus ssp.*, *Klebsiella*, *S. aureus* [247]. В некоторых регионах мира очень распространены микобактерии туберкулеза, которые в 40-75% случаев могут служить основной причиной бесплодия. По мнению ряда исследователей, *Mycobacterium tuberculosis* способствует неудаче имплантации из-за изменения иммунного ответа в слизистой оболочке матки, гормональных изменений и высвобождения антифосфолипидных антител [272].

Важно отметить, что возможна смена ведущего микробного агента на представителя УПМ при длительности патологического процесса более 2-х лет. Отмечена спонтанная или медикаментозная элиминация возбудителя, не ведущая в последующем к самостоятельному восстановлению поврежденной ткани. Однако в ряде случаев может создаться обратная ситуация. Патоген определяется в полости матки и не обнаруживается во влагалище и/или

цервикальном канале. Данный факт можно объяснить его меньшей устойчивостью к терапии при локализации в нижнем отделе генитального тракта [54, 146]. В исследованиях Н.А. Гомболевской (2015 г.) и Я.Б. Манкевича и соавт. (2012 г.) было продемонстрировано, что дисбиоз влагалища наблюдается не менее чем у 70% женщин с персистенцией условно-патогенной флоры в эндометрии, и в 26,7% случаев со «стерильными» посевами из полости матки. Исследователи отметили, что у 3-25% женщин в цервикальном канале не удается обнаружить патогенные агенты, присутствующие в эндометрии [32, 218].

Авторами сделано предположение, что у женщин с ХЭ снижена колонизационная резистентность нормобиоты и ее способность подавлять патогенную биоту [69, 150]. Лишь в 5% воспаление слизистой оболочки матки развивается при попадании инфекции в эндометрий гематогенным, лимфогенным или нисходящим путями из экстрагенитальных очагов, т.е. имеет вторичный характер [71]. Некоторые ученые указывают на неспецифический ХЭ, когда не удается выявить возбудителя воспалительного процесса [14, 96, 121]. В 70% случаев именно с ним связывают бесплодие, невынашивание беременности и преждевременные роды [73, 138]. Некоторые авторы при наличии стерильных посевов эндометрия признают существование аутоиммунного эндометрита, при котором роль микробного начала, очевидно, вторична вследствие его элиминации [120]. В то же время некоторые исследователи объясняют выявление стерильных посевов из полости матки и цервикального канала при наличии клинических проявлений ХЭ вследствие вирусной инвазии в эндометрий. В таких случаях они рекомендуют проводить иммуномодулирующую терапию [164]. Немаловажной особенностью является то, что качественный и количественный состав патогенных микроорганизмов, участвующих в процессе воспаления, может изменяться с течением времени и под влиянием терапии.

На современном этапе актуальна аутоиммунная теория развития ХЭ, которая до сих пор служит объектом дискуссий у акушеров-гинекологов, репродуктологов и иммунологов. Ключевым звеном патогенеза аутоиммунного ХЭ является длительная стимуляция иммунной системы персистирующим инфекционным агентом [110-111, 121, 143]. Продолжительная персистенция представителя УПМ в организме женщины может способствовать аутоиммунным процессам, поскольку они имеют перекрестные антигены с тканевыми антигенами хозяина [121, 145]. Парадоксальная общность антигенов при их взаимодействии обеспечивает индукцию аутоиммунных реакций, вторичный иммунодефицит и иммуносупрессию. Хроническая вирусная инфекция полового тракта также имеет важную роль в поддержании иммунодефицитного состояния [118, 180, 351].

Несмотря на наличие многих теорий развития ХЭ, данные литературы в отношении значимости роли инфекционных агентов противоречивы. Часто причина ХЭ остается неизвестной [143].

Сегодня считается, что именно микроорганизмы в эндометрии являются первостепенной причиной ХЭ, а эффективная в большинстве случаев антибиотикотерапия может служить косвенным тому подтверждением [51, 105, 156, 238, 291].

Однако, по мнению большинства исследователей, инфекционный агент является лишь пусковым фактором в развитии ХЭ [15, 68, 118]. Вирусы и бактерии зачастую обладают тропизмом к сосудистой стенке. Они повреждают мембраны эндотелия и тромбоцитов, в результате чего нарушается структура клеток и повышается коагуляционный потенциал крови [91]. Каскад реакций начинается в то время, когда патогенный агент или их ассоциация (чаще в тандеме – вирус и бактерии) проникли в слизистую оболочку матки. Затем в формирующийся очаг воспаления мигрируют нейтрофильные лейкоциты и макрофаги, происходит презентация чужеродного антигена иммунокомпетентным клеткам. Далее

начинается секреция биологически активных веществ (БАВ), вызывающих изменения в реологических свойствах крови с последующим нарушением микроциркуляции и развитием гипоксии, являющейся причиной оксидативного стресса. Следующим этапом происходит активация факторов роста, отвечающих за ангиоматоз и активацию фибробластов. Подобные изменения в архитектонике сосудов (в частности спиральных артерий) приводят к нарушению баланса между про- и антиоксидантными системами [172]: дефицит капиллярных сетей вызывает компенсаторную васкулярную извилистость и, как следствие, повышенное сопротивление кровотоку с развитием гипоксии и ишемии. По данным отечественных исследований у 73% пациенток с ХЭ и репродуктивными расстройствами выявляют изменения гемодинамики в сосудах матки [20, 154]. Зарубежные источники указывают на то, что в 85,7% случаев сосудистые изменения в секреторную фазу были связаны с ХЭ, тогда как хроническое воспаление слизистой оболочки матки без отчетливых сосудистых изменений наблюдалась только в 7,3% случаев [254]. Эти патологические находки потенциально могут препятствовать восприимчивости эндометрия и последующей имплантации различными способами. Во-первых, необходимо учитывать, что повышенная плотность сосудов связана с рецидивирующей ранней потерей беременности. Возможная причина этого может быть найдена в увеличении оксигенации окружающей среды на ранней стадии имплантации вследствие вредного воздействия активных форм кислорода. Напротив, нормальное развитие плаценты происходит в относительно гипоксической среде [305]. Во-вторых, резерв кровотока может быть нарушен набуханием, пролиферацией эндотелия, тромбозом мелких сосудов и окклюзией просвета. Это соображение можно было бы сравнить с патологией микроциркуляции в миокарде. В этой ситуации при поражении микрососудов просветным стенозом резерв коронарного кровотока снижается [316]. Аналогично, что мы можем определить как «резерв эндометриального кровотока», может быть затронуто нарушением просвета. В частности, эта

перфузия крови может быть уменьшена в тех случаях, когда она требуется для развития плаценты. Подводя итог, можно сказать, что как чрезмерная, так и пониженная сосудистая реакция может привести к пагубному успеху имплантации эмбрионов [215].

Кровеносные сосуды являются важными участниками воспалительного процесса. Изменения в кровеносных сосудах секреторного эндометрия ХЭ были изучены Carvalho (2013 г.) [254]. Основными патоморфологическими изменениями при ХЭ являются: высокая плотность сосудов с пролиферацией эндотелия и отеком, гиалиновое утолщение сосудистой стенки с люминальной окклюзией и тромбозом мелких сосудов.

Персистенция микроорганизма и/или особенности местной иммунной защиты становятся базисом развития каскада вторичных повреждений: не завершается воспалительная реакция, и ткань не регенерирует. Таким образом, при ХЭ идет речь больше не о воспалении, а о нарушении баланса воспалительных и противовоспалительных факторов, в частности о дисфункции эндометрия [4], которая выражается в избыточном воспалительном ответе. На сегодняшний день рекомендуется рассматривать ХЭ именно с позиций избыточности воспалительной реакции, характерной для нормальной менструации. По мнению авторов, этот термин более полно отражает те процессы, которые развиваются при ХЭ [266]. Вовлеченность сосудистого компонента в развитие патогенеза ХЭ и полученные доказательства взаимодействия систем коагуляции и воспаления позволили по-новому взглянуть на механизмы развития тканевого фиброза [4]. Спровоцированная воспалением дисфункция эндометрия сопровождается как расстройствами сосудистого гомеостаза, так и процессов репарации в матке. Недостаток эндотелинов, спровоцированный изменением баланса вазоконстрикторных и вазодилататорных простагландинов, является причиной вазоконстрикции, сопровождающейся изменением концентрации оксида азота (NO) в эндометрии. Это соединение является сильнейшим вазодилататором и антиагрегантом. NO высвобождается из эндотелия

сосудов, увеличивает ангиогенез и плотность сосудов слизистой оболочки матки. Подавление местной фибринолитической активности способствует развитию гиперплазии соединительной ткани и образованию синехий. Все это создает ядро для формирования структурных изменений слизистой оболочки матки – дистрофических, гиперпластических (чаще очаговых) или склеротических процессов. Фиброз, ведущий за собой изменение стромы эндометрия с поражением рецепторного поля, нарушением паракринной регуляции, в итоге может привести к дефектам имплантации трофобласта, бесплодию, потере беременности в ранние сроки, а также формированию привычного невынашивания [4, 68, 170-171, 181, 231].

Переокисление липидов (ПОЛ) является одним из звеньев цепи патогенеза воспаления слизистой оболочки матки. При нарушении баланса между системами ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) происходит разобщение аэробного дыхания. Далее запускается гликолиз с накоплением лактата, янтарной, яблочной кислот. Как следствие этого, изменяется рН в сторону кислой среды [50].

В мировой литературе показано, что токсические привычки (например, курение), чрезмерное загрязнение окружающей среды, аллергия, нарушение сна опосредуют окислительный стресс и предрасполагают к хроническому воспалению. В работах разных авторов отмечена корреляция окислительного стресса с необъяснимым бесплодием, самопроизвольным абортom, привычным невынашиванием беременности и преэклампсией [266, 276, 306, 323, 335].

В последние годы часто обсуждается роль дисбаланса анти- и оксидантной систем в развитии ХЭ. В норме в клетках организма образуются активные формы кислорода вследствие его метаболизма, которые окисляют липиды, входящие в структуру мембран, нарушают строение ДНК и белковых структур, что оказывает повреждающее действие на клетки. АОЗ предупреждает окисление липидов и защищает клеточную мембрану от повреждения. В норме кислород преобразуется в свободные радикалы.

Избыточная продукция активных форм кислорода приводит к повреждающему воздействию на клетки эндометрия [121]. В условиях прогрессирования патологического процесса усиливается эндотоксикоз. Происходит повреждение сосудистой эпителиальной поверхности, что является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простациклина и тромбоксана. Это приводит к тромбозам [19, 73]. Ферменты АОЗ профилактуют неблагоприятное воздействие на клеточные структуры [46, 175].

Значение иммунной системы в генезе ВЗОМТ стало обсуждаться недавно, поэтому иммунологическая перестройка при ХЭ остается предметом изучения [153]. Малоизученными остаются и механизмы хронизации воспалительного процесса в эндометрии, не учитывается полиморфизм микробной флоры в зависимости от иммунореактивности, что препятствует дифференцированной тактике ведения контингента с ХЭ [118].

Рядом авторов отмечено нарушение сократительной функции матки у женщин с ХЭ как в перiovуляторной, так и в средней лютеиновой фазе. В нормальных условиях в эндометрии на протяжении менструального цикла присутствует измененная картина волновой сократимости. С академической точки зрения выделяют следующие виды волн сократительной способности матки: от дна к шейке матки (антероградный), от шейки к дну матки (ретроградный), противоположные (конфликтующие волны, начинающиеся одновременно на дне и шейке матки и встречающиеся в середине матки), не распространяющиеся (активность миометрия хаотично начинается с разных участков) и отсутствующие. В ранней фолликулярной фазе преобладают антерограды. Они характеризуются высокой амплитудой и частотой. На протяжении перiovуляторной фазы эндометриальные волны в основном ретроградны. Активность в значительной степени отсутствует на протяжении всей секреторной фазы. С физиологической и клинической точки зрения было высказано предположение, что целью антероградной эндометриальной волны является опорожнение полости матки во время менструальной и

ранней стадии фазы пролиферации. Возможно, что ретроградная эндометриальная волна в перивуляторную фазу связана с активным транспортом сперматозоидов из влагалища в маточные трубы, в то время как состояние покоя в лютеиновой фазе может способствовать процессу имплантации эмбриона [210, 215, 223, 334, 346-347]. Было высказано предположение, что ХЭ может влиять на сократительную способность из-за изменений субпопуляционного состава лимфоцитов и спектра паракринных факторов в эндометрии, которые влияют на синхронные сокращения эндометрия и миометрия, включая переходную зону. Pinto et al. (2015 г.) изучил сократительную способность матки у небеременных женщин с ХЭ и продемонстрировал, что циклозависимая сократительная способность матки изменяется у женщин, страдающих ХЭ [197]. При наличии воспаления в слизистой оболочке матки частота ретроградной сократимости маточных труб уменьшается в 3,3 раза [105, 197, 223], что приводит к частичному снижению фертильного потенциала и способствует развитию таких симптомов как тазовая боль и дисменорея [105].

1.3. Диагностика хронического эндометрита

Диагностика ХЭ основана на данных анамнеза, клинических симптомах (при их наличии), микроскопии мазков из уретры, шейки матки и влагалища, результатах посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-диагностике отделяемого цервикального канала и полости матки, эхографической картине (на 5–7-й и 22–25-й дни менструального цикла), пайпель-биопсии и/или гистероскопии (на 5–9-й день менструального цикла) [143]. Необходимо комплексное обследование женщин с ХЭ, т.к. при изменении микробиоценоза влагалища значительно увеличивается риск инфицирования эндометрия - проявления дисбиоза влагалища наблюдаются

у 70% женщин с персистенцией УПМ в слизистой оболочке матки и у 26,7% пациенток со стерильными посевами из полости матки [95, 152].

В мировой литературе отмечено, что в 9–38% наблюдений ХЭ не имеет клинических проявлений либо протекает атипично [50]. Рядом авторов указано, что увеличение количества стертых клинических форм ХЭ не только затрудняет диагностику, но и откладывает своевременное лечение пациенток, способствуя прогрессированию и хронизации воспалительного процесса [61, 262]. До сих пор нет единого мнения касательно клинической картины ХЭ. Некоторые исследователи убеждены, что ХЭ — это только морфологическое понятие.

Клиника ХЭ чаще всего стертая [9, 144, 262]. Даже при наличии активных жалоб пациенток клиническая картина хронического воспаления слизистой оболочки матки не отражает глубину морфофункциональных нарушений в эндометрии [141]. Интенсивность воспаления не связана с возрастом женщин или длительностью имеющихся симптомов [214]. ХЭ чаще встречается у пациенток с ИППП, и ВЗОМТ в анамнезе [68].

Из наиболее типичных симптомов ХЭ женщины могут отмечать: маточные кровотечения, перименструальные кровянистые выделения, хронические тазовые боли, диспареунию, периодические тянущие боли внизу живота, иногда появляются лейкорея и симптомы со стороны мочевыводящих путей - неприятные, гнойные выделения из влагалища с учащенным мочеиспусканием и/или симптомами, сходными с циститом, а также с сопутствующим раздражением мочевого пузыря. В некоторых случаях ХЭ наблюдается умеренная лихорадка. Рядом авторов отмечено, что наиболее яркие и информативные клинические симптомы ХЭ следующие: циклические маточные кровотечения (94%) и стойкий болевой синдром (56%) [50, 71, 73, 307, 322]. Некоторые исследователи также отметили, что у 67% пациенток с ХЭ наблюдается повышение уровня личностной тревожности с развитием тревожно-депрессивных расстройств [95]. Но основная сущность проблемы состоит в том, что большая часть женщин

обращается за квалифицированной медицинской помощью лишь тогда, когда появляются репродуктивные проблемы, в то время как хроническое воспаление существует уже длительный период.

В.Н. Демидов впервые разработал эхографические критерии ХЭ (1993 г.): уменьшение толщины М-эха, неровность линии смыкания, расширение полости матки за счет жидкостного содержимого, наличие пузырьков газа в полости матки, диффузно-очаговых и кистозных изменений в субэндометриальной зоне миометрия. Среди исследователей остается дискуссионный вопрос об эффективности ультразвукового исследования в диагностике ХЭ, варьируя от бесспорной достоверности до сомнительной ценности. Существует мнение, что измерение М-эха имеет преимущество не столько в диагностике ХЭ, сколько в определении прогноза фертильности [9, 68, 277, 342]. Структура эндометрия оценивается с той же целью. Прогноз наступления беременности определяется как благоприятный при наличии толщины эндометрия в секреторную фазу цикла 7-8 мм и его нормальной структуры, при отсутствии доплерометрических признаков ишемии миометрия и эндометрия [68, 325].

В 2014 г. Ю.П. Титченко рассчитал индекс васкуляризации эндометрия. Данный индекс является отражением процентного содержания сосудистых элементов в интересующем объеме мышечной ткани [129]. В настоящее время оценка кровотока в миометрии и эндометрии проводится с использованием цветового доплеровского картирования и спектральной доплерометрии [9, 129, 182]. Таким образом, можно судить о степени васкуляризации матки.

При исследовании маточной гемодинамики обращают внимание на [24, 65]:

- активность (степень) и особенности (симметрию) васкуляризации миометрия;
- визуализацию составляющих сосудистого бассейна матки - маточных, аркуатных, радиальных, спиральных и базальных артерий;

- наличие систолической и диастолической составляющих кровотока в исследуемых сосудах;
- величину уголнезависимых индексов кривых скоростей кровотока: пульсационного индекса Гослинга (PI), индекса резистентности Пурсело (IR);
- систоло-диастолическое соотношение (S/D).

Большинство исследователей считают, что доплерометрия предназначена не для диагностики ХЭ, а для установления оптимальных условий, необходимых для зачатия, хотя сами критерии оптимального кровотока в эндометрии вызывают множество разногласий [68, 341]. Несмотря на то, что отсутствуют данные об особенностях сосудистого кровотока матки при воспалении слизистой оболочки матки, задача определить эти особенности даже не ставится ввиду отсутствия четких диагностических критериев самого ХЭ [68].

Морфологическое исследование эндометрия по сей день остается «золотым» стандартом диагностики ХЭ [50, 143]. Невозможно без обобщения изменений морфологической структуры эндометрия на микро- и макроскопическом уровнях раскрыть концепцию патогенеза ХЭ и устранить структурно-функциональную неполноценность слизистой оболочки матки [114, 183, 228, 339, 344]. К тому же почти все функциональные нарушения, связанные с бесплодием, сопровождаются морфологическим изменением эндометрия, т.к. уровень гормонов колеблется в зависимости от биоритмов [255]. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки матки является наиболее информативным методом для оценки причины бесплодия. В связи с широким спектром гормональных нарушений при ХЭ некоторые авторы называют эндометрий «зеркалом» функции гипоталамуса, гипофиза и яичников. Биопсия эндометрия в исследованиях бесплодия дает также ценную дополнительную информацию об эндокринных нарушениях у конкретной женщины. Поэтому ряд исследователей предлагают делать биопсию эндометрия в среднюю стадию фазы секреции [235, 263].

На сегодняшний день остается дискуссионным вопрос о наиболее благоприятном дне забора биоптата эндометрия для диагностики ХЭ [183]. В ряде исследований выбрали 5-8-й день менструального цикла, потому что ХЭ выявляется с большей частотой при проведении гистологического исследования в пролиферативную фазу цикла. Однако иные авторы не обнаружили различия в выявлении ХЭ с учетом фазы цикла. В данных исследованиях при морфологии эндометрия плазматические клетки наблюдались с одинаковой частотой во всех фазах цикла [9].

Диагностические критерии ХЭ при проведении гистологического исследования остаются прежними: наличие лимфоидных инфильтратов, присутствие в строме плазматических клеток, очаговый фиброз стромы эндометрия и кольцевидный склероз сосудов [5, 71, 73, 104, 159, 223-225, 259, 278, 318]. Выявление только одного или двух вышеописанных критериев воспаления обычно вызывает у патоморфологов сомнение в достоверности диагноза ХЭ. В последнее время в России применяется термин «неполная морфологическая картина ХЭ», когда определяется очаговая и/или рассеянная лимфоцитарная инфильтрация стромы эндометрия без плазматических клеток [95, 115]. Присутствие плазматических клеток в строме эндометрия - общепринятый гистологический диагностический критерий [71, 73, 259, 278, 348]. Известны случаи обнаружения плазматических клеток у здоровых женщин репродуктивного периода без клиники ХЭ. Несмотря на противоречивость результатов гистологической диагностики, в большинстве случаев морфологи ставят гистологический диагноз ХЭ при выявлении плазматических клеток. Именно с этим фактом связывают увеличение частоты ошибочного диагноза данной патологии эндометрия [73, 194, 216, 225, 259, 337, 340].

Плазматические клетки секретируют большое количество антител. Учитывая это, ХЭ можно описывать как состояние, при котором иммунные клетки контролируют некоторые аберрантные патогены, находящиеся в полости матки длительное время. Они подавляют их с целью

предотвращения интенсификации воспаления [105, 318]. По своей сути, плазматическая клетка - это тип лейкоцитов, который происходит из В-лимфоцитов и способен секретировать иммуноглобулины. Плазматическая клетка является основной клеткой, ответственной за гуморальный иммунитет. Различные исследования показали, что традиционное окрашивание гематоксилином и эозином может быть недостаточно точным, потому что плазматические клетки эндометрия морфологически схожи с фибробластами [208, 215, 274, 340]. Для подтверждения наличия плазматических клеток в эндометрии было введено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD38 и CD138 [209, 216, 348]. Некоторые исследователи установили, что если в эндометрии присутствуют эозинофилы, то данную ситуацию также можно трактовать как ХЭ [95, 97, 194]. Следует отметить, что гистологическая верификация ХЭ достаточно трудоемка [71], поэтому проведение исследований, направленных на разработку морфологических диагностических критериев ХЭ, остается приоритетным вектором современной науки.

Данные последних исследований подтверждают, что ультрасонография и гистеросальпингография малоинформативны для выявления внутриматочной патологии. Гистероскопия, по оценке некоторых исследователей, может диагностировать такой процесс более точно - с частотой от 11% до 45% [345]. Были предприняты попытки визуально диагностировать ХЭ с помощью гистероскопии. Cicinelli et al. (2018 г.) сообщили о высокой чувствительности и специфичности данного способа диагностики, а также предложили гистероскопические критерии ХЭ [220]:

- очаги гиперемии с наличием белой центральной точкой, которые локализованы либо рассеяны по полости эндометрия (симптом клубники);
- наличие бляшек (рыхлые, белесоватые и легко кровоточащие);

- неравномерная толщина эндометрия (34%), неравномерная окраска (26,8%), гиперемия (25,3%), полиповидные образования (17,6%), очаговая гипертрофия (12%), точечные кровоизлияния (6,8%).

ХЭ диагностируется по наличию хотя бы одного из вышеперечисленных признаков [9, 152, 182, 208, 226, 325].

Визуальная диагностика ХЭ с помощью гистероскопии не всегда совпадает с гистологическим диагнозом. Именно поэтому, следует использовать данный способ только для облегчения взятия материала для исследования, поскольку гистероскопия в совокупности с биопсией эндометрия считается наиболее информативным методом диагностики различных внутриматочных патологий [105, 249, 345].

Также в диагностике ХЭ используется идентификация патогенов эндометрия культуральным методом. Это единственный метод, обеспечивающий объективную информацию для персонифицированной терапии. Его использование привело к восстановлению репродуктивной функции у женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. Однако бактериальный посев эндометрия рутинно не делается, потому что исследование выполняется длительно, и не все микроорганизмы, «ответственные» за ВЗОМТ, в частности ХЭ, культивируемы [333].

Наряду с обычными методами оценки инфицированности генитального тракта ПЦР в реальном времени имеет значимую роль в клинической диагностике. Этот метод основан на способности обнаруживать трудно культивируемые бактерии не только качественно, но и количественно. Кроме того, это также надежный и быстрый способ диагностики [315, 333].

Лабораторное исследование менструальных выделений (МВ) – пока малоизученный, но в тоже время перспективный неинвазивный способ ранней диагностики гинекологических заболеваний [29].

Многочисленные научные работы посвящены исследованию свойств менструальной крови, отличительных от «нормальной» (периферической)

крови. В состав МВ входит тканевой детрит, простагландины и значительное количество плазмينا (фибринолизина) из эндометрия. Пока кровопотеря не становится чрезмерной, менструальная кровь в норме не содержит сгустки, т.к. плазмин их лизирует. Следует отметить, что менструальная кровь является преимущественно артериальной, венозное происхождение имеет не более 25% ее объема [131].

Многие исследователи считают, что наибольший объем клинически важной информации, связанной с формированием патологических процессов репродуктивных органов, заключен в эндометриальных смывах и МВ – биологических жидкостях, выделяющихся непосредственно из патологически измененной матки [38], поэтому изучение МВ в последние годы становится актуальным вектором многих исследований в гинекологии, направленных на решение проблем диагностики и на контроль эффективности терапии при различных заболеваниях женских репродуктивных органов.

Интерес к исследованию МВ отмечен с середины 50-х гг. XX в. В 1955 г. Н. Kirchoff впервые опубликовал данные о возможности высеивания микобактерии туберкулеза из МВ при подозрении на туберкулез гениталий [38].

На сегодняшний день предложено несколько способов диагностики ХЭ, основанных на изучении МВ женщин с привычным невынашиванием (Л.В. Посисеева (1991 г.)), внутренним эндометриозом (С.Ю. Сотникова и соавторы (2001 г.)), миомой матки (Ю.Ю. Уханова и соавторы (2013 г.)) [29, 38]. Л.В. Посисеева и соавторы (1995 г.) предложили способ диагностики ХЭ: при концентрации РАЛ-2 в МВ равной или превышающей 640 мкг/мл у обследуемых женщин диагностируют ХЭ [107]. Известен способ диагностики ХЭ, заключающийся в проведении иммуноферментного анализа менструальной крови, отличающийся тем, что определяют уровень эндометриального белка гликоделина и при его концентрации менее 22,2 мкг/мл выставляют диагноз ХЭ [109]. Также известен способ диагностики

ХЭ у женщин с аномальными маточными кровотечениями [108]. Согласно данному способу у женщин с аномальными маточными кровотечениями определяют концентрацию церулоплазмينا в супернатанте МВ: при уровне церулоплазмينا, равном или выше 850 мг/дл диагностируют ХЭ. МВ также используют при обследовании женщин для оценки эффективности терапии. Так, в своем исследовании Т.М. Мотовилова и соавторы (2016 г.) пришли к выводу, что измерение концентрации ИЛ-6 в МВ потенциально пригодно для первичной неинвазивной диагностики (скрининга) ХЭ, а также для динамической оценки эффективности его лечения [104]. У данных способов есть определенные недостатки, такие, как необходимость специального оборудования и трудоемкость выполнения исследования.

В патогенезе многих заболеваний отводится внимание роли перекисного окисления липидов (ПОЛ). Учитывая неустойчивость первичных продуктов ПОЛ, объектом исследования чаще являлись вторичные или конечные продукты. В частности малоновый диальдегид (МДА), который оказывает наибольшее повреждающее действие на клетку. В некоторых работах, посвященных изучению ПОЛ при акушерско-гинекологической патологии, в качестве объекта исследования чаще всего использовали периферическую кровь, в то время как научных работ, касающихся содержания маркеров оксидантного стресса в МВ – в биологической жидкости, оттекающей непосредственно от матки, в мировой литературе практически нет [38].

На сегодняшний день МВ – малоизученная биологическая жидкость. Стоит отметить, что исследование МВ позволяет получить интегральную оценку как локального, так и системного гомеостаза при физиологических и патологических процессах гениталий женщин. [29]. Кроме того, это один из перспективных способов оценки выраженности воспалительных изменений в эндометрии, так как МВ являются непосредственным отделяемым - субстратом из предполагаемого очага патологического процесса [104]. Малоинвазивность и атравматичность способа забора материала, а также

простота его обработки и хранения открывает широкие возможности для проведения скрининговых исследований и диспансеризации пациенток, в т.ч. в условиях женской консультации.

1.4. Методы лечения хронического эндометрита

Несмотря на успешное развитие фармакологии сегодня, современные особенности течения ХЭ обуславливают определенные сложности ведения пациенток с данной патологией, поэтому уделяется большое внимание поиску новых эффективных методов терапии [15, 164]. К тому же в последнее время имеется мировая тенденция к снижению медикаментозной нагрузки в лечебном процессе [28, 30, 189]. ХЭ, впрочем, как и другие хронические воспалительные процессы в организме, характеризуется волнообразным течением с тенденцией к прогрессированию. При отсутствии своевременного персонифицированного лечения повреждение эндометрия примет нарастающий характер, приводя порой к необратимым изменениям [68].

Тактика ведения женщин с бесплодием и привычной потерей беременности, обусловленными ВЗОМТ, в рамках прегравидарной подготовки должна быть комплексной и персонифицированной [61-62, 86, 174], с учетом характеристик репродуктивных нарушений, клиники, наличия инфекционного поражения и некоторых других факторов [68]. Остается дискуссионным вопрос о целесообразности использования в лечении ХЭ гормональной поддержки [15, 50, 98, 143, 192], которая в настоящее время может быть назначена только при наличии гипофункции яичников или ановуляции. Согласно последним метаанализам, гормонотерапия необходима при ХЭ больше для уменьшения избыточного системного воспалительного ответа, чем для увеличения толщины эндометрия и улучшения его микроциркуляции [27, 48, 71, 143]. Структурно-функциональную несостоятельность эндометрия у женщин с бесплодием при длительной и

нередко бессимптомной персистенции патогенов в слизистой оболочке матки возможно устранить только после комплексной дифференцированной терапии [88].

Данные мировой литературы последних лет представляют некоторое разнообразие подходов к лечению ХЭ, что лишний раз доказывает отсутствие единого алгоритма ведения данной когорты пациенток. Но наиболее часто на практике лечение данной патологии представляет собой многоступенчатый процесс, благодаря которому именно ступенчатый подход в последующем и способствует наступлению беременности и её вынашиванию [9, 15, 95, 143, 164, 192].

Для элиминации возбудителей на первом этапе терапии ХЭ используются антибактериальные препараты широкого спектра действия и/или в сочетании с противовирусными, в частности, если в ходе обследования была обнаружена микст-инфекция в тандеме с вирусным инфицированием. Большинство исследователей полагают, что санация эндометрия важна для успешной реализации имплантации [218, 251, 286, 310, 348]. Выбор антибактериального компонента терапии ХЭ проводится с учетом результатов бактериологического исследования отделяемого из влагалища и цервикального канала, и характера применяемой в течение последнего года антимикробной терапии [164, 191]. Л.И. Мальцева и соавторы (2019 г.) указывают, что антибактериальная терапия должна быть назначена с учетом результатов антибиотикограммы [76-78, 89]. В случае если патоген не был идентифицирован или микробиологическое исследование не проводилось, то терапию начинают эмпирически [68, 143, 213]. Для этого используются антибактериальные и противовирусные препараты широкого спектра действия с их возможной заменой при отсутствии положительного эффекта [57, 147]. Базовая антибактериальная терапия включает комбинацию фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, нитроимидазолов, макролидов и нитроимидазолов; макролиды+пенициллины. Целесообразнее начинать лечение с первого дня

менструального цикла в течение 5–7 дней с возможным расширением сроков до 10 дней. При выявлении в мазках анаэробной флоры необходимо добавлять антипротозойные препараты в течение 7–10 дней. Рекомендуется назначать антифунгицидные препараты для профилактики кандидоза на фоне антибактериальной терапии [50, 143].

В литературе встречаются указания на необходимость использования антибиотиков исключительно при обнаружении УПМ в бактериальном посеве из полости матки [56]. Н.И. Тапильская и соавторы (2014 г.) утверждают, что препаратом выбора должны быть макролиды. В частности, Джозамицин. Данный препарат, наряду с системным противовоспалительным эффектом, обладает выраженным иммуномоделирующим действием с высокой активностью против анаэробной флоры и внутриклеточных агентов [154]. Ряд авторов описывает другие схемы лечения. Так, в исследовании Kitaya et al. (2017 г.) сообщается, что 92,3% пациентов с ХЭ и повторными неудачными попытками ЭКО были пролечены по следующей схеме: Доксициклин в суточной дозе 200 мг в течение 14 дней. Остальным 8% пациенткам дополнительно назначались Офлоксацин 400 мг в сутки в течение 14 дней и Метронидазола 500 мг в сутки в течение 14 дней. В данном исследовании отмечено, что превентивная антибактериальная терапия эффективно предотвращает репродуктивные потери [284].

Согласно другой точке зрения исследователей, антибиотики следует назначать только в случае специфического характера воспаления и/или при наличии признаков обострения. Назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, особенно неоднократное, может приводить к развитию дисбактериоза, суперинфекции, а также прогрессированию уже имеющегося воспалительного процесса в полости матки [17, 117, 202, 218, 275]. По мнению Ю.А. Петрова (2016 г.), антибактериальная агрессия усугубляет вагинальный дисбиоз и иммунологические расстройства. В дальнейшем она вовлекает пациенток в череду новых репродуктивных потерь [118, 120].

Гиперплазия соединительной ткани с развитием фиброза и гемодинамические нарушения в матке значительно затрудняют поступление лекарственных веществ в очаг воспаления, способствуют формированию полимикробных ассоциаций с развитием лекарственной резистентности УПМ. Данные факторы могут выступать в качестве препятствий на пути адекватной антимикробной терапии.

Согласно международным протоколам лечения ВЗОМТ, парентеральный и пероральный пути введения препаратов могут обеспечить необходимую концентрацию антибиотика в очаге воспаления. В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается возможность внутриматочного введения антибактериальных препаратов при ХЭ. Однако высокие резорбтивные способности эндометрия затрудняют возможность поиска ответа на вопрос относительно рекомендаций о дозировании антибиотиков для внутриматочного введения. Следует обратить внимание на то, что внутриматочный способ введения лекарственных препаратов сопряжен с возможной дополнительной травматизацией слизистой оболочки полости матки и может приводить к ее повторному инфицированию и возможному распространению патогенных микроорганизмов в толщу миометрия с развитием эндомиометрита. Некоторые авторы показали перспективность данного способа, обосновывая минимизацией системных побочных эффектов. Правда, данные исследования были проведены на небольшой выборке пациентов с маточным фактором бесплодия [152, 164, 238]. Y. Zhang et al. (2019 г.) использовали внутриматочное введение комбинации антибиотик + дексаметазон [230]. По данным авторов, эта методика обеспечила, кроме санации полости матки и повышения рецептивности эндометрия, еще и высокий уровень достижения клинической беременности в программах ЭКО. N.M. Molina et al. (2020 г.) также полагают, что именно модификация внутриматочной микробиоты локальными средствами является ключом к успеху лечения не только ХЭ, но и ассоциированных с ним репродуктивных проблем [297].

В одном из последних систематическом обзоре, посвященном лечению ХЭ, констатируется факт, что назначение лишь одной антибактериальной терапии, хотя и существенно улучшает микробиологическое окружение полости матки, тем не менее, никак не влияет на улучшение морфологического состояния эндометрия [71]. В результате авторы указывают на необходимость поиска дополнительных лечебных воздействий для улучшения состояния эндометрия [186-187].

В литературе для лечения неспецифического ХЭ описано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве альтернативы противомикробным препаратам [136]. Некоторые авторы отметили, что целесообразно НПВП включать в состав комплексного лечения ХЭ при отсутствии инфекционных агентов в эндометрии (морфологическая эффективность - 94,7%, частота наступления беременности - 63,2%) [120, 146]. Так, по данным Н.А. Гомболевской и соавторов (2015 г.), эффективность добавления НПВП к антибактериальной терапии составляет 68,4%, однако репродуктивная функция реализуется лишь в 42,1% [32].

Во многих научных трудах, посвященных принципам и методам лечения ХЭ, авторы рекомендуют после антибиотикотерапии проводить второй этап лечения. «Современный» ХЭ требует проведения дополнительных терапевтических мероприятий для устранения последствий воспалительного процесса в слизистой оболочке матки, особенно при длительном течении заболевания [62, 86, 164, 186-187, 317]. Сущность второго этапа заключается в реабилитации морфофункционального состояния эндометрия: коррекция метаболических нарушений, восстановление гемодинамики, устранение ишемии и последствий гипоксии. Как правило, за 2-3 месяца гормональной поддержки, метаболической терапии и физиотерапии можно добиться завершения воспалительного процесса, а именно регенерации поврежденного эндометрия [40, 50, 71, 111, 143, 182].

Также во время лечения необходимо обратить внимание на проблему фиброзирования. Фиброз – это процесс, в основе которого лежит накопление протеинов внеклеточного матрикса с последующим уплотнением соединительной ткани и формированием рубцовых изменений. Склероз – это замена паренхимы органов плотной соединительной тканью, которая сопровождается гибелью функциональных элементов. Одной из задач терапии ХЭ является подавление образования фибрина [68], что требует подобрать терапию, которая не только улучшит проницаемость тканей для антибиотиков, но и предотвратит избыточное отложение фибрина с исходом в склероз.

Ряд авторов пришел к выводу, что стимуляция антиоксидантной системы - необходимое звено в комплексном лечении ХЭ [121, 192, 327]. Активированные макрофаги в очаге воспаления - источники активных форм кислорода и перекиси водорода, которые запускают процесс ПОЛ с повреждением клеточных мембран и последующим нарушением микроциркуляции в эндометрии, приводящим к ишемии и гипоксии ткани [143]. Следовательно, коррекция состояния иммунной системы позволит профилактировать рецидивы ХЭ, сохранить и восстановить репродуктивный потенциал женщин с привычным невынашиванием беременности и бесплодием в анамнезе [53, 71, 119, 143].

Некоторые авторы отмечают, что на основании динамики клинических симптомов заболевания невозможно оценить восстановление рецептивности эндометрия после проведенного лечения ввиду несоответствия клинической картины ХЭ выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке матки [164].

Ряд авторов определил критерии эффективности проводимой терапии ХЭ [143]:

- купирование клинических симптомов заболевания (при наличии);
- восстановление эхографической картины эндометрия;

- улучшение васкуляризации эндометрия при доплерометрии сосудов матки;
- элиминация или снижение активности инфекционного агента;
- восстановление морфофункциональной структуры эндометрия.

Таким образом, проведение комплексной патогенетически обоснованной терапии ХЭ способствует выраженному противовоспалительному эффекту на слизистую оболочку матки: предотвращение образования в эндометрии воспалительного инфильтрата с восстановлением нарушенной ангиоархитектоники, и нормализация регенеративных процессов в эндометрии на фоне снижения интенсивности апоптоза клеток и склеротических изменений в ткани.

Стоит отметить, что оценка эффективности лечения ХЭ должна проводиться не по динамике клинических симптомов заболевания, а по характеру изменений патологических процессов в эндометрии по данным ультразвукового и доплерометрического исследований органов малого таза, аспирационной биопсии с последующей морфологией эндометрия [164, 238]. Многие авторы отмечают, что контроль после лечения должен проводиться не ранее, чем через 2 месяца после лечения [164].

Восстановление фертильности, а именно наступление беременности, нормальное течение гестации и рождение здорового ребенка, являются заключительным критерием успешного лечения ХЭ [71, 164].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы и объем исследования

Работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – д.м.н., проф. Е. В. Борзов) в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., проф. А.И. Малышкина). Лабораторные исследования проведены в биохимической лаборатории научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (руководитель – к.х.н., доцент Е.Л. Алексахина), лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ивановский НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (зав. структурным подразделением – д.м.н. Г. Н. Кузьменко) и лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «Ивановский НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (зав. структурным подразделением – д.м.н. Е. В. Проценко).

Группу исследования составили 90 женщин с ХЭ и бесплодием (МКБ-Х N97.8, N71.1), которые проходили обследование и лечение ХЭ в рамках прегравидарной подготовки. Пациентки группы исследования были рандомно разделены на 2 подгруппы: в 1-ую подгруппу (подгруппа сравнения) включено 30 женщин с ХЭ и бесплодием, которые получили стандартное лечение ХЭ, во 2-ую подгруппу (основная подгруппа) - 60 женщин с ХЭ и бесплодием, которым в стандартную схему лечения ХЭ был добавлен бактериальный липополисахарид (бесплодие - показание к назначению, согласно инструкции к препарату, регистрационный номер PN003478/01, дата регистрации 22.03.2019 г). На 3-й день менструального

цикла назначался бактериальный липополисахарид (с учетом противопоказаний к данному препарату) 25 мкг внутримышечно с последовательным увеличением дозы на 25 мкг каждые 48 часов, но не более максимальной - 150 мкг (всего 10 инъекций). Появление гипертермической реакции мы расценивали как физиологический ответ организма человека на обострение очагов хронической инфекции. С момента повышения температуры тела 38°C и выше или с 3-й инъекции препарата бактериального липополисахарида (в случае если температура тела не повышалась) назначались антибактериальные (с учётом антибиотикограммы) и противовоспалительные препараты (Supp. Indomethacini) в течение 10 дней. Группу контроля составили 30 здоровых женщин с изолированным мужским фактором бесплодия в супружеской паре, которые проходили прегравидарную подготовку к циклу ЭКО (МКБ-Х N97.4). Исследование проводилось в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1.



Рисунок 2.1.1. Этапы исследования

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

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

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

2.2. Методы исследования

Всем пациенткам выполнено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, гинекологический осмотр, клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования.

В ходе сбора анамнеза у обследуемых женщин обращали внимание на особенности преморбидного фона, наличие сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний. Оценивали средний возраст наступления менархе, особенности менструального цикла и наличие его нарушений, возраст начала половой жизни, средний возраст бесплодия, гормональный и инфекционный статус. Большое внимание уделялось репродуктивному анамнезу (число беременностей, их исход). Изучались факторы, способствующие возникновению ХЭ (инвазивные вмешательства в полость матки, искусственные аборты, послеродовые осложнения). Клинико-статистическое обследование проводили при помощи заполнения разработанной карты, в которую заносились данные из медицинской документации: карта пациента гинекологического отделения стационара

(форма N003/y) и карта пациента гинекологического профиля получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях) (форма N025/y).

Для оценки гинекологического статуса выполняли осмотр наружных половых органов, исследование шейки матки с помощью зеркал, бимануальное исследование.

У всех пациенток проводилось гистологическое исследование эндометрия. Забор материала для обзорной гистологии осуществлялся биопсийной кюреткой Pipelle de Cornier на 8-ой постовульторный день (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции). Фрагменты эндометрия фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (pH=7,4). После фиксации производились обезвоживание, уплотнение и заливка материала в парафин. Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мм депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином.

В ходе морфологического исследования верифицировали диагноз и оценивали морфофункциональное состояние эндометрия. На гистологических срезах по четырем сканирующим линиям через 2 поля на 3-е определяли удельную площадь стромы эндометрия, сосудов, желез и патологических изменений в виде воспалительной инфильтрации и очагов фиброза. Обработку изучаемых параметров осуществляли с помощью программы «ВидеоТест-Мастер Морфология 4,0» и микроскопа «AxioStarplus» фирмы «CarlZeiss» (Германия) с цифровой камерой ProgResC3 при увеличениях $\times 100$ и $\times 400$. Площадь одного поля зрения составила 1890 мкм^2 при ув. $\times 100$.

Согласно клиническим рекомендациям ведения пациентов с ВЗОМТ [27], для оценки инфекционного статуса применялись: ПЦР-диагностика в режиме реального времени с тест-системами Фемофлор-16 как более качественная и информативная альтернатива микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму [26, 136], ПЦР-диагностика ДНК возбудителей ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*)

из цервикального канала (с помощью зонда-щеточки - методика регламентирована клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни женских тазовых органов»), микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из цервикального канала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (с помощью ватного тампона (дакронового) в стерильную пробирку с транспортной средой (методика регламентирована клиническими рекомендациями «Воспалительные болезни женских тазовых органов»)) [27, 195, 302, 343, 353]. Учитывая то, что культуральное исследование позволяет выявить УПМ и более редкие возбудители ВЗОМТ (например, *Actinomyces*), посевы на идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антимикробным препаратам путем стандартной постановки антибиотикограммы были выполнены и из МВ. Для этого на 2-й день менструального цикла во влагалище вводилось зеркало Симса. Для исключения контаминации вагинальной микрофлорой после обработки шейки матки и влагалища 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата на шейку матки, не касаясь стенок влагалища, устанавливалась индивидуальная менструальная чаша на 2 часа. Затем во влагалище вводилось зеркало Симса, и разряжая вакуум, не касаясь стенок влагалища, индивидуальная менструальная чаша извлекалась. С помощью ватного тампона (дакронового) МВ помещались в стерильную пробирку с транспортной средой. При обнаружении УПМ в посевах из цервикального канала и МВ диагностически значимым титром считали показатели $>10^3$ КОЕ/мл в тестируемом материале.

Для оценки маточной перфузии была выполнена доплерометрия кровотока в маточных артериях с оценкой индекса резистентности (RI), пульсационного индекса (PI) в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции). Исследование проводилось на диагностическом аппарате MyLab Class C с использованием трансабдоминального датчика SA-621 (частота 2,5-7,5 МГц). Исследование начинали с цветного доплеровского картирования, при

котором визуализировали цветовые локусы, соответствующие расположению маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Оценивали степень и симметрию васкуляризации миометрия, визуализацию всех последовательных сосудов различного калибра из бассейна маточной артерии. Показатели скоростей кровотока измеряли на протяжении двух последовательных сердечных циклов с усреднением полученных данных. Анализировали IR (отношение разности пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости) и PI (отношение разности пиковой систолической и максимальной конечной диастолической скоростей кровотока к его усредненной по времени максимальной скорости) с использованием нормативных доплерометрических индексов для маточных артерий у здоровых женщин в среднюю стадию фазы секреции овуляторного цикла [12, 24, 101, 169].

Исследования органов малого таза проводили в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции) на ультразвуковом диагностическом аппарате MyLab Class C с использованием трансвагинального датчика с рабочей частотой 5 МГц. Оценивались положение и размеры матки и яичников, наличие патологических образований и свободной жидкости в малом тазу. При исследовании матки описывались следующие показатели: структура миометрия, толщина и особенности структуры эндометрия (М-эхо, эхогенность), соответствие структуры фазе цикла, однородность, наличие признаков гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса (наличие гипер- и гипоэхогенных структур, расширение цервикального канала, кистозные изменения). В процессе ультразвукового исследования (УЗИ) исходно устанавливали наличие ультразвуковых критериев воспаления слизистой оболочки матки: гиперэхогенные включения в базальном слое, неровность линии смыкания и асимметрия эндометрия передней и задней стенок матки, газообразные пузырьки в полости матки,

диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм. Особое внимание обращалось на несоответствие толщины эндометрия дню менструального цикла, в частности, истончение ≤ 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 [102, 280].

На 2-й день менструального цикла выполнялся сравнительный анализ показателей ПОЛ, С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), суммарного содержания нитратов и нитритов (NO_x) в периферической и менструальной крови. Женщины собирали менструальную кровь с использованием индивидуальной менструальной чаши в течение 2-х часов по описанной выше методике. Затем 5 мл менструальной крови помещали в стерильную одноразовую пробирку без добавления реагента. Забор периферической венозной крови в объеме 5 мл проводился стандартной методикой – венепункции. Биохимические методы для оценки ПОЛ сводились к определению: 1) уровня конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), методом К. Jagi (1968), основанном на образовании триметинового комплекса МДА с 2-тиобарбитуровой кислотой с оценкой на спектрофотометре Solar SM 2203 (длина волны - 532 нм); 2) ПОЛ биохемилюминесцентным методом (Кузьмина, 1983) [44]. Метод индуцирования биохемилюминесценции (БХЛ) перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что при смешивании компонентов в системе происходит каталитическое разложение перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициирования свободнорадикального окисления (СРО) в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии СРО при рекомбинации радикалов происходит образование неустойчивого тетроксидов,

распадающегося с выделением квантов света, которые регистрировались прибором «БХЛ-07» (фирма «Медозон», Нижний Новгород, Россия) в течение 30 секунд. Для регистрации БХЛ в измерительную кювету биохемиллюминметра вносили 0,1 мл сыворотки крови, 0,4 мл фосфатного буфера (рН=7,5), 0,4 мл раствора сульфата железа (0,05 мМ), 0,2 мл 2% раствора пергидроля, помещали в измерительную камеру прибора и регистрировали БХЛ. Для оценки БХЛ оценивали следующие показатели: I_{\max} – максимальная интенсивность, которая отражает потенциальную способность биологического объекта к СРО (мВ); S – светосумма, которая указывает на содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления (мВ×сек); $S_{I_{\max}}$ – светосумма после максимального значения хемиллюминесценции; Z – нормированная светосумма (S/I_{\max}) (сек); α – относительная светосумма ($S/(I_{\max} \times t)$); $tg_{2\alpha}$ – антиоксидантный потенциал – показатель антиоксидантной активности в исследуемой пробе (мВ/сек). Показатели БХЛ I_{\max} и S дают представление о потенциальной способности биологического объекта к ПОЛ, а $tg_{2\alpha}$ характеризует антиоксидантную активность [47].

Определение содержания СРБ проводилось с использованием автоматизированного метода иммунотурбидиметрии с использованием реактивов BioSystems в надосадочной жидкости после центрифугирования менструальных выделений и в сыворотке периферической крови. СРБ сыворотки вызывает агглютинацию частиц латекса, покрытых антителами к человеческому СРБ. Агглютинация латексных частиц пропорциональна концентрации СРБ и измеряется турбидиметрически (длина волны - 536 нм). Результаты рассчитываются анализатором автоматически.

Определение ЛДГ в надосадочной жидкости после центрифугирования менструальных выделений и в сыворотке периферической крови проводилось с помощью стандартной методики - реакции окисления лактата до пирувата, происходящие с восстановлением НАД⁺ до НАДН, увеличение которого прямо пропорционально активности фермента в пробе (длина

волны – 340 нм). Исследование СРБ и ЛДГ проводилось на анализаторах Beckman Coulter серии AU.

Определение NO_x проводилось спектрофотометрическим методом К. Miranda (2001) с использованием прибора Solar SM 2203 (длина волны - 532 нм) путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия (III) и дальнейшего их окрашивания реактивом Грисса (N-(1-нафтил)этилендиаминдегидрохлорид и сульфаниламид) [289].

Все женщины дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было проведено в соответствии с научными и этическими принципами, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава России (протокол №1 от 15.01.2020г) и локальным этическим комитетом ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 2 от 01.11.2021г).

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки результатов исследования в качестве программного обеспечения использовали пакеты прикладных программ «Microsoft Office 2010», «Open Epi», «Statistica 13.0», «MedCalc 7.4.4.1».

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения по критериям Колмогорова и Шапиро-Уилка. В данной работе распределение величин в исследуемых группах отличалось от нормального распределения (Гаусса). Для оценки достоверности различий между показателями в исследуемых группах использовался критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%-Q75%)).

Поиск точки разделения и расчет чувствительности и специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ).

Расчет отношения шансов различных факторов проводился с помощью системы «Open Epi» с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношений шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%).

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин

Проведено комплексное обследование 120 женщин репродуктивного возраста – 18-40 лет (STRAW+10 – репродуктивный период) с бесплодием.

Были сформированы следующие клинические группы:

- группа исследования - 90 женщин с ХЭ и бесплодием (шифр МКБ-Х N97.8, N71.1), которые проходили обследование и лечение ХЭ в рамках прегравидарной подготовки;
- контрольная группа - 30 здоровых женщин с наличием в супружеской паре изолированного мужского фактора бесплодия (шифр МКБ-Х N97.4), которые проходили прегравидарную подготовку к циклу ЭКО.

Клиническая характеристика женщин включала анализ жалоб, социальных и анамнестических данных.

Все женщины, вошедшие в исследование, находились в активном репродуктивном периоде, согласно критериям STRAW+10 (18-40 лет), с преобладающим количеством обследованных пациенток в возрасте 26-35 лет (табл. 3.1.1.).

Таблица 3.1.1.

Распределение обследованных женщин по возрасту

Пациентки	До 25 лет, абс. (%)	26-35 лет абс. (%)	36-40 лет абс. (%)	Средний возраст, лет
Группа исследования (n=90)	21 (23,3%)	52 (57,8%)	17 (18,9%)	30 (26-34) <i>p=0,01</i>
Группа контроля (n=30)	1 (3,3%)	18 (60%)	11 (36,7%)	33 (30-38)

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

Известно, что семейное положение является одним из важных факторов удачного планирования беременности и деторождения. Большинство женщин, как группы исследования, так и группы контроля, на момент вступления в исследование состояли в первом зарегистрированном браке (табл. 3.1.2.).

Таблица 3.1.2.
Семейное положение обследованных женщин, абс. (%)

Семейное положение	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Незарегистрированный брак	1 (3,3%)	11 (12,2%)
Первый брак	27 (90%)	69 (76,7%)
Повторный брак	2 (6,7%)	10 (11,1%)

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

При изучении социального статуса в группе исследования отмечена высокая частота встречаемости среднего образования пациенток (p=0,01) (табл. 3.1.3.). Как следует из таблицы 3.1.3., большинство женщин исследуемых групп относилось к категории рабочих.

Таблица 3.1.3.
Социальный статус обследованных женщин, абс. (%)

Социальный статус	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Среднее образование	3 (10%)	32 (35,6%) <i>p=0,01</i>
Высшее образование	27 (90%)	58 (64,4%) <i>p=0,001</i>
Безработная	6 (20%)	16 (17,8%)
Рабочая	24 (80%)	69 (76,7%)
Служащая	0	5 (5,6%)

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

При анализе места проживания семейных пар значимых различий между изучаемыми группами не выявлено. Наиболее часто встречались городские жители: в группе исследования – 80 (88,9%), в контрольной - 29 (96,7%) ($p>0,05$).

Учитывая то, что возникновение и развитие ВЗОМТ неразрывно связано с экстрагенитальной патологией, в ходе сбора анамнеза делался акцент и на наличие у женщин перенесенных и сопутствующих заболеваний (табл. 3.1.4.). Выявлено, что по сравнению с группой контроля в группе пациенток с ХЭ и бесплодием преобладает патология щитовидной железы ($p=0,01$) и хронический тонзиллит ($p=0,04$), а при анализе вредных привычек отмечена высокая частота табакокурения ($p=0,04$).

Таблица 3.1.4.

Структура экстрагенитальной патологии у обследованных женщин, абс. (%)

Экстрагенитальная патология	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Корь	1 (3,3%)	0
Краснуха	0	12 (13,3%)
Ветряная оспа	26 (86,7%)	77 (85,6%)
Скарлатина	0	2 (2,2%)
Пневмония	1 (3,3%)	5 (5,6%)
ОРВИ	30 (100%)	90 (100%)
Гепатит А	1 (3,3%)	1 (1,1%)
Избыточная масса тела	1 (3,3%)	8 (8,9%)
Патология щитовидной железы	1 (3,3%)	24 (26,7%) <i>p=0,01</i>
Патология сердечно-сосудистой системы (в т.ч. варикозная болезнь вен нижних конечностей)	1 (3,3%)	6 (6,7%)
Патология органов дыхания	1 (3,3%)	2 (2,2%)
Хронический гастрит	2 (6,7%)	16 (17,8%)
Хронический пиелонефрит	2 (6,7%)	14 (15,6%)
Хронический тонзиллит	1 (3,3%)	19 (21,1%) <i>p=0,04</i>
Медикаментозные аллергические реакции	0	13 (14,4%)

<i>Продолжение таблицы 3.1.4.</i>		
Пищевые аллергические реакции	0	8 (8,9%)
Бытовые аллергические реакции	0	13 (14,4%)
Другие аллергические реакции	0	2 (2,2%)
Табакокурение	1 (3,3%)	19 (21,1%) <i>p=0,04</i>

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

У обследованных пациенток менструальная функция оценивалась по времени менархе, регулярности и продолжительности менструального цикла, объему менструальной кровопотери, наличию дисменореи.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту менархе (13 (12-14) лет; $p>0,05$), продолжительности менструального цикла (28 (28-30) дней; $p>0,05$) и длительности менструации (5 (5-6) дней; $p>0,05$).

При анализе менструальной функции обращает на себя внимание, что наличие ХЭ сопровождалось гиперменструальным синдромом ($p=0,006$) и дисменореей ($p=0,001$) (табл. 3.1.5.).

Таблица 3.1.5.

Характеристика особенностей менструальной функции обследованных женщин, абс. (%)

Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Нормальная менструальная кровопотеря	29 (96,7%)	59 (65,6%) <i>p=0,000</i>
Скудные менструации	0	4 (4,4%)
Обильные менструации	1 (3,3%)	27 (30%) <i>p=0,006</i>
Дисменорея	0	37 (41,1%) <i>p=0,000</i>

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

Сравниваемые группы были сопоставимы по началу половой жизни (18 (17-19) лет; $p>0,05$), которая была в большинстве случаев вне брака.

Как следует из таблицы 3.1.6., у женщин с ХЭ при бесплодии в анамнезе чаще диагностированы: по заключению гистеросальпингографии хронический сальпингит при сохранной проходимости маточных труб ($p=0,03$), цервикальная эктопия ($p=0,04$), вагинит ($p=0,000$), нарушение менструальной функции ($p=0,01$), гиперпластические процессы эндометрия (полипы, гиперплазия эндометрия), по поводу которых данная категория женщин ранее перенесла различные внутриматочные вмешательства ($p=0,005$). Указания на операции на органах малого таза (показания – внематочная беременность, киста или апоплексия яичника) чаще отмечены в группе исследования ($p=0,04$).

Таблица 3.1.6.

Структура генитальной патологии у обследованных женщин, абс. (%)

Генитальная патология	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Хронический сальпингит	0	16 (17,8%) $p=0,03$
Миома матки малых размеров без деформации полости	2 (6,7%)	5 (5,6%)
Вагинит в анамнезе	4 (13,3%)	56 (62,2%) $p=0,000$
Цервикальная эктопия	1 (3,3%)	19 (21,1%) $p=0,04$
Нарушение менструальной функции в анамнезе	0	20 (22,2%) $p=0,01$
Киста яичника в анамнезе	1 (3,3%)	10 (11,1%)
Гиперпластические процессы в анамнезе	1 (3,3%)	28 (31,1%) $p=0,005$
Операции на органах малого таза	4 (13,3%)	31 (34,4%) $p=0,04$

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

Частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия была одинаковой: как в группе исследования, так и в группе контроля (45 (50%) и 15 (50%) соответственно; $p>0,05$). Длительность бесплодия в группе контроля (4,5 (2-9) лет) была выше по сравнению с группой исследования (2 (1,5-3) года) ($p=0,000$), что можно объяснить длительностью обследования и лечения супружеских пар в отделении ВРТ по поводу мужского фактора.

При анализе репродуктивной функции стоит отметить, что в каждой из исследуемых групп встречались беременности, которые завершались родами. В 50% случаев родоразрешение было путем операции кесарева сечения ($p>0,05$). Во всех группах встречались женщины с медицинским абортом и самопроизвольным выкидышем до 12 недель, а также погибшей и внематочной беременностью ($p>0,05$) (табл. 3.1.7.). Следует сделать акцент на том, что в группе контроля все неудачные беременности были связаны с нарушениями в генетическом материале мужчины из супружеской пары.

Таблица 3.1.7.

Характеристика репродуктивного анамнеза обследованных пациенток,
абс. (%)

Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Роды через естественные родовые пути	5 (16,7%)	18 (20%)
Роды путем операции кесарева сечения	2 (6,7%)	10 (11,1%)
Медицинский аборт до 12 недель	5 (16,7%)	9 (10%)
Самопроизвольный выкидыш до 12 недель	4 (13,3%)	11 (12,2%)
Погибшая беременность	7 (23,3%)	11 (12,2%)
Внематочная беременность	1 (3,3%)	8 (8,9%)

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию χ^2

3.2. Медико-социальные факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с бесплодием

По нашим данным, пациентки из группы исследования имеют существенные отличия от условно здоровых женщин по многим социально-медицинским параметрам, которые могли бы быть использованы как возможные факторы риска развития ХЭ у женщин с бесплодием.

Оценивая возможные социальные факторы развития ХЭ наиболее существенные значения ОШ были получены среди следующих показателей: среднее образование (ОШ – 4,9; 95% ДИ – 1,5-21,8; $p=0,01$) и табакокурение (ОШ – 7,68; 95% ДИ – 1,31-168,2; $p=0,03$).

Из медико-анамнестических факторов наиболее значимыми были: хронический тонзиллит (ОШ – 7,68; 95% ДИ – 1,31-168,2; $p=0,03$) и патология щитовидной железы (ОШ – 10,41; 95% ДИ – 1,8-226,2; $p=0,007$). В структуре гинекологической патологии отмечены операции на органах малого таза (ОШ – 3,39; 95% ДИ – 1,14-12,26; $p=0,04$), нарушение менструальной функции (ОШ – 8,72; 95% ДИ – 1,5-190,4; $p=0,02$) и вагинит (ОШ – 3,9; 95% ДИ – 1,3-14,1; $p=0,02$) в анамнезе.

При проведении ранжирования выявленных в нашем исследовании факторов риска возникновения ХЭ у женщин с бесплодием определены наиболее значимые из них (табл. 3.2.1.).

Таблица 3.2.1.

Факторы риска возникновения хронического эндометрита у женщин с бесплодием

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

<i>Продолжение таблицы 3.2.1.</i>		
Среднее образование	4,9 [1,5-21,8]	IV
Вагинит в анамнезе	3,9 [1,3-14,1]	V
Операции на органах малого таза в анамнезе	3,39 [1,14-12,26]	VI

Резюме к 3 главе

Таким образом, пациентки с ХЭ имеют отличия от условно здоровых женщин по многим социально-медицинским параметрам. Наиболее значимыми медико-социальными факторами риска хронического воспаления эндометрия у женщин с бесплодием являются: патология щитовидной железы, хронический тонзиллит, табакокурение, среднее образование, операции на органах малого таза, вагинит и нарушение менструальной функции в анамнезе.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Особенности морфофункционального состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием

4.1.1. Морфологические особенности эндометрия у женщин контрольной группы

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия проводились в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и тестам для определения овуляции). Группу контроля составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста с наличием изолированного мужского фактора бесплодия в супружеской паре.

При морфологическом исследовании в слизистой оболочке матки женщин группы контроля выявлены следующие особенности. Наибольшую удельную площадь в эндометрии женщин данной группы занимают железы $0,9 (0,8-1,2) \text{ мкм}^2$ и строма $8,1 (7,7-8,4) \text{ мкм}^2$. Железы извитые с широким просветом и базально расположенными ядрами в эпителии желез. Отмечается неровный апикальный край железистого эпителия, многочисленные секреторные вакуоли в нем и признаки апокриновой секреции в просвете желез (рис. 4.1.1.1.a).

В эндометрии женщин данной группы на 8-й постовуляторный день менструального цикла определяется отек стромы. Клетки стромы эндометрия содержат округлые ядра, базально расположенные с выраженным перицеллюлярным отеком. На фоне отека стромы с преимущественно очаговой периваскулярной локализацией определяется очаговая периваскулярная предецидуальная трансформация клеток стромы как одно из

необходимых условий успешной имплантации и последующей инвазии цитотрофобласта. Далее децидуальная реакция приобретает диффузный характер, наиболее четко выраженный в поверхностных отделах компактного слоя. Соединительнотканые клетки увеличиваются в размерах. Приобретают округлую или полигональную формы (рис. 4.1.1.1.б).

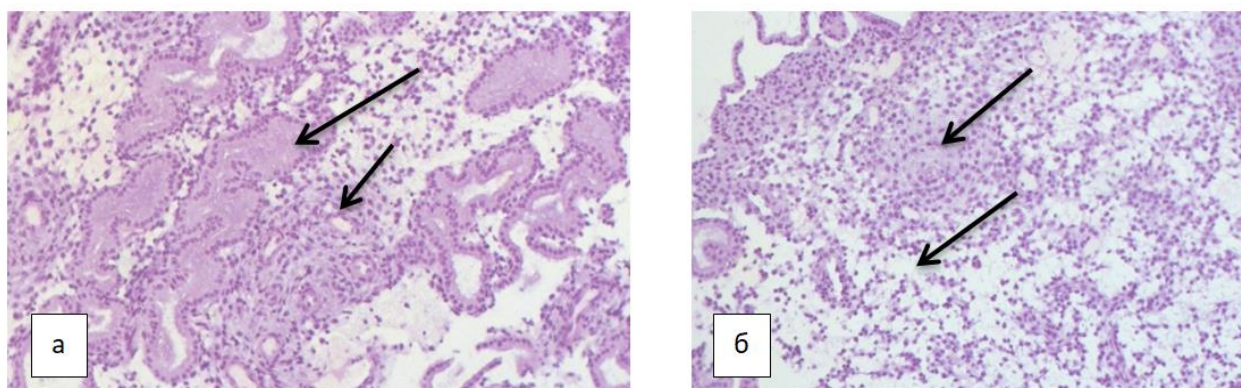


Рисунок 4.1.1.1. Секреторная перестройка структурных компонентов эндометрия у женщин в контрольной группе: а - извитые железы с секреторным компонентом в просвете и «клубки» спиральных артерий. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – очаговый отек стромы с предецидуальной трансформацией клеточного компонента стромы эндометрия. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100.

Диагностическим маркером средней стадии фазы секреции и высокой концентрации прогестерона является перестройка спиральных артерий. Резко извитые спиральные артерии образуют клубки не только в спонгиозном слое, но и в самых поверхностных отделах компактного слоя (рис. 4.1.1.1.а). Спиральные артерии располагаются в виде компактно расположенных сосудов с утолщенной стенкой и узким просветом. Удельная площадь сосудов эндометрия составляет 0,07 (0,06-0,08) мкм², а толщина стенки спиральных артерий - 0,04 (0,04-0,05) мкм. В стенке артерий определяются мышечные волокна с вытянутыми ядрами овальной формы. В единичных случаях в строме эндометрия диагностируется мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация с преимущественно диффузным расположением клеточных элементов. Данные изменения мы связываем с особенностями гормональной перестройки в среднюю стадию фазы секреции.

Таким образом, секреторная перестройка желез эндометрия, прецедуальная трансформация клеток стромы и формирование «клубков» спиральных артерий являются критериями адекватной морфофункциональной перестройки структурных компонентов слизистой оболочки матки, необходимой для успешной имплантации и плацентации.

4.1.2. Морфологические особенности эндометрия у женщин с бесплодием и хроническим эндометритом

При обзорной гистологии эндометрия женщин с бесплодием и ХЭ выявлены следующие особенности. Из структурных компонентов эндометрия наибольшую удельную площадь, как и в группе контроля, занимали железы ($p=0,01$) и строма эндометрия ($p>0,05$) (табл. 4.1.2.1.). Увеличение удельной площади железистого компонента в эндометрии женщин исследуемой группы мы связываем с гиперплазией и полиморфизмом желез, компактным расположением железистых структур, и усилением пролиферативного компонента в эпителии, которые составили структурную основу простой гиперплазии эндометрия без атипии клеток, и были диагностированы в 7 (7,8%) случаях (рис. 4.1.2.1.a).

ХЭ индуцировал развитие патоморфологических изменений во всех структурных компонентах эндометрия. Так, из-за повреждения рецепторного аппарата слизистой оболочки матки были нарушены циклические изменения эндометрия в виде неполноценной секреторной перестройки желез и сосудисто-стромального компонента. В эндометрии женщин исследуемой группы преобладали железистые структуры округлой и овальных форм без формирования боковых ветвей. Структура эпителия желез не всегда соответствовала фазе менструального цикла. В эндометрии женщин данной группы в 12 (13,3%) случаях определялись железы с индифферентным

эпителием, в отдельных - отмечалось усиление пролиферативного компонента вплоть до развития простой гиперплазии эндометрия.

Таблица 4.1.2.1.

Морфометрические параметры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом при бесплодии

Морфометрические параметры эндометрия	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)
Железы, мкм ²	0,9 (0,8-1,2)	1,8 (1,5-2,2) <i>p=0,001</i>
Сосуды, мкм ²	0,07 (0,06-0,08)	0,03 (0,02-0,05) <i>p=0,002</i>
Воспалительный инфильтрат, мкм ²	0,06 (0,05-0,1)	0,5 (0,4-0,7) <i>p=0,000</i>
Фиброз, мкм ²	0	0,06 (0,04-0,07) <i>p=0,001</i>
Строма, мкм ²	8,1 (7,7-8,4)	7,4 (7-7,9)
Толщина стенки сосудов, мкм	0,04 (0,04-0,05)	0,02 (0,02-0,03) <i>p=0,000</i>

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

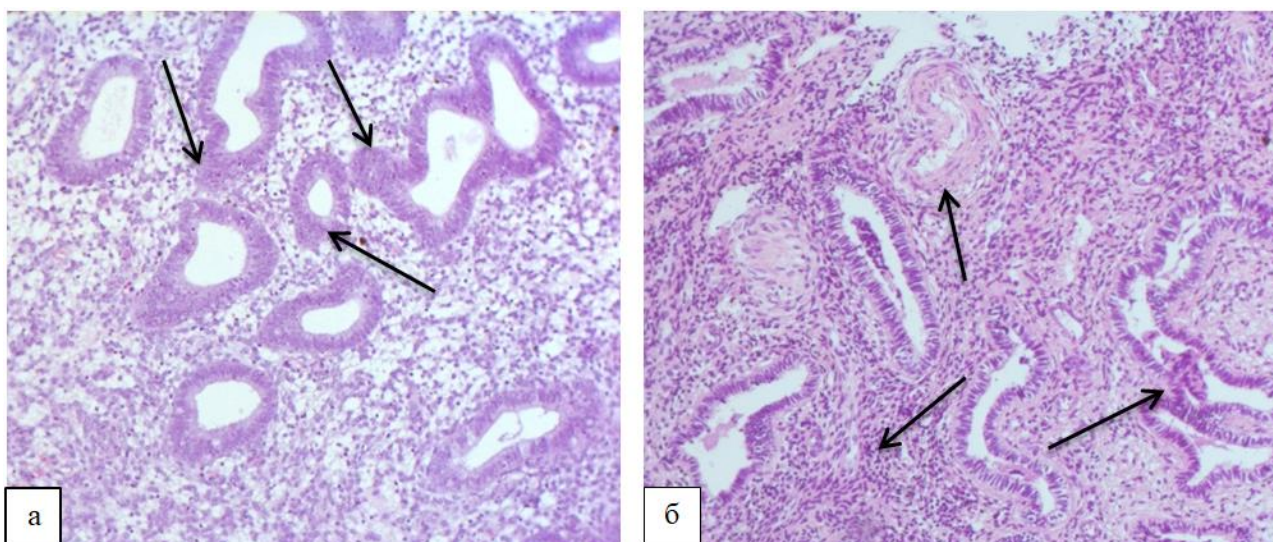


Рисунок 4.1.2.1. Патоморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием: а – простая гиперплазия эндометрия без атипии клеток железистого эпителия. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – железисто-фиброзный полип эндометрия: фиброз стромы, гиперплазия желез, сосудистый пучок. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100

В 2 (2,2%) случаях в биоптатах эндометрия определялось узловатое образование, представленное гиперплазией, полиморфизмом желез эндометрия с повышенной их извитостью и усилением пролиферативного компонента в эпителии. Строма данного образования носила фиброзированный характер с одиночно расположенными сосудами и типично сформированным сосудистым пучком. На основании указанных выше признаков диагностирован железисто-фиброзный полип эндометрия (рис. 4.1.2.1.б).

Наряду с железистым компонентом наибольшую удельную площадь в эндометрии занимает строма, которая является более инертной в плане циклической перестройки структурных компонентов. Так, строма слизистой оболочки матки у 75 (83,7%) женщин отличалась повышенной клеточностью, и лишь в единичных случаях определялся очаговый отек. В строме слизистой оболочки матки визуализировались клетки воспалительного инфильтрата и стромы (рис. 4.1.2.2.а). Удельная площадь стромального компонента в эндометрии женщин исследуемой группы не отличалась от аналогичного параметра группы контроля ($p > 0,05$) (табл. 4.1.2.1.).

Одним из структурных компонентов, определяющих процессы имплантации и плацентации, является васкуляризация эндометрия. Удельная площадь сосудов в эндометрии женщин группы данной группы была меньше аналогичного параметра группы контроля ($p = 0,002$) (табл. 4.1.2.1.). Спиральные артерии в виде одиночных сосудов располагались в строме эндометрия, были слабо извиты, имели узкий просвет и слабовыраженную гипертрофию мышечного слоя, среди элементов которого определялись единичные фибробласты (рис. 4.1.2.2.б). В 29 (32%) случаях в эндометрии отмечены признаки секреторной недостаточности в виде слабого ветвления желез. Эпителий желез содержал субэпителиальные и апикально расположенные вакуоли. Просвет основной массы желез был расширен. В строме эндометрия отмечался отек. Спиральные артерия формировали мелкогрупповые скопления из 2-3 сосудов.

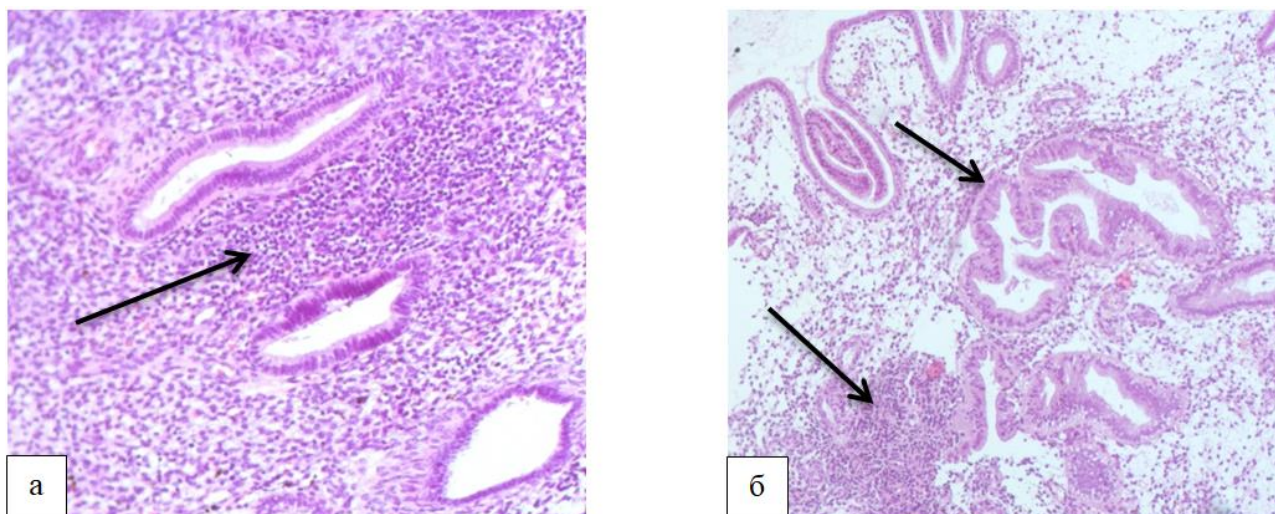


Рисунок 4.1.2.2. Патоморфология железисто-стромального компонента эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием: а – перигландулярная лимфоцитарная (воспалительная) инфильтрация в строме, слабая извитость желез. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – крупноочаговая лимфоцитарная инфильтрация в строме эндометрия. Группы желез с усилением пролиферативного компонента в них. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100

Во всех отделах функционального слоя эндометрия определялась воспалительная инфильтрация с характерной перигландулярной и периваскулярной локализацией (рис. 4.1.2.2.а). В 20 (22%) случаях воспалительная инфильтрация имела диффузный характер распространения, в 39 (43%) определялась очаговая перигландулярная, периваскулярная локализация лимфоцитарного инфильтрата и в 32 (35%) сочетание указанных выше вариантов. Основными компонентами воспалительного инфильтрата были лимфоидные элементы, плазматические клетки, лейкоциты и гистиоциты.

Одним из патоморфологических изменений, развивающийся у женщин с ХЭ и бесплодием был фиброз стромы эндометрия (табл. 4.1.2.1.). Особенности расположения фиброза и размеры его удельной площади тесным образом связаны с воспалительными изменениями в слизистой оболочке матки: начало фиброза - с фибробластической трансформацией клеток воспалительного инфильтрата с последующей активацией макрофагов, фибробластов и развитием фиброза в виде компактно

расположенных коллагеновых волокон. Склеротические изменения при данной патологии эндометрия развиваются не только в строме эндометрия, но и в стенке спиральных артерий. Очаговый фиброз стромы эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий диагностировались у каждой 4-й женщины с ХЭ и бесплодием и были более выражены при длительном течении хронического воспаления.

Таким образом, основными признаками ХЭ у женщин с бесплодием является перигландулярная периваскулярная воспалительная инфильтрация с начальными признаками фибробластической трансформации клеток, повышенная клеточность стромального компонента и значимое уменьшение удельной площади сосудов с истончением их стенки.

4.2. Ультразвуковая и доплерометрическая характеристика органов малого таза

УЗИ органов малого таза и доплерометрия кровотока в маточных артериях до лечения проводились в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции).

При проведении УЗИ было выполнено определение общепринятых сонографических признаков воспаления слизистой оболочки матки и измерение толщины эндометрия в сагиттальной плоскости в области дна согласно современным рекомендациям [102, 280].

УЗИ органов малого таза, проведенное до начала лечения, не выявило органической пролиферативной патологии внутренних гениталий у обследованных женщин во всех группах исследования.

В группе контроля имели место следующие сонографические характеристики. Средние показатели толщины эндометрия составили 11 (10,0-12,7) мм с колебанием индивидуальных показателей от 8 до 14 мм. У всех пациенток данной группы эндометрий имел четкие границы и ровные

контуры, соответствовал II фазе менструального цикла, что подтверждается данными гистологического исследования. Ультразвуковая структура миометрия однородная. Таким образом, в группе контроля ультразвуковая картина полностью соответствовала общепринятым критериям нормы.

В отличие от группы контроля все пациентки из группы исследования имели сонографические признаки воспаления слизистой оболочки матки. В среднюю стадию фазы секреции менструального цикла были отмечены нарушение эхоструктуры в виде наличия диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия - 90 (100%), гиперэхогенных включений в базальном слое - 65 (72,2%) и неровности линии смыкания - 15 (16,7%). По данным УЗИ медиана толщины эндометрия у женщин с ХЭ составила 7,5 (5,1-9,0) мм в отличие от группы контроля ($p=0,000$).

В группе контроля средне групповые и индивидуальные колебания показателей доплеровского исследования сосудов матки соответствовали нормативным параметрам (табл. 4.2.1.). Так, IR правой маточной артерии находился в пределах от 0,7 до 0,85, а левой маточной артерии – от 0,7 до 0,87. Значения параметра PI правой маточной артерии колебались от 2,4 до 3,1, а левой маточной артерии – от 2,52 до 3,24.

В группе исследования у всех пациенток определялись правая и левая маточные артерии с повышением средних значений уголнезависимых показателей сосудистого сопротивления (PI, IR) в них (табл. 4.2.1.). Цифровые значения PI и IR были максимально приближены к нормативным [100]. Так, IR правой маточной артерии находился в пределах от 0,75 до 1, а левой маточной артерии – от 0,77 до 0,9. Значения параметра PI правой маточной артерии колебались от 2,6 до 3,7, а левой маточной артерии – от 2,84 до 3,85. Но при этом выявленные значимые различия с показателями контрольной группы свидетельствовали о наличии гемодинамических нарушений перфузии матки женщин с ХЭ и бесплодием ($p=0,000$).

Таблица 4.2.1.

Допплерометрические параметры кровотока обследованных женщин

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

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

Таким образом, у всех пациенток с ХЭ и бесплодием выявлены ультразвуковые признаки хронического воспаления эндометрия и гемодинамические нарушения перфузии матки.

4.3. Особенности биохимических показателей периферической и менструальной крови у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием

При сравнительном анализе параметров периферической и менструальной крови, взятых на 2-й день менструального цикла, выявлены следующие особенности (табл. 4.3.1.).

Не установлено статистически значимых различий в ПОЛ в периферической крови между изучаемыми группами (табл. 4.3.1.).

При анализе показателей интенсивности ПОЛ в менструальной крови выявлено изменение некоторых параметров хемилюминисценции: увеличение S ($p=0,002$) и снижение $tg_{2\alpha}$ ($p=0,002$) как следствие активации процессов ПОЛ и снижения АОЗ при ХЭ. При этом следует отметить, что

параметр S был значимо различен между периферической и менструальной кровью во всех изучаемых группах (табл. 4.3.1.).

Содержание МДА – конечного продукта ПОЛ - в сыворотке периферической крови в группе исследования до лечения значимо не отличалось от аналогичного параметра группы контроля ($p>0,05$) (табл. 4.3.1.). В контрольной группе индивидуальные колебания МДА в периферической крови составили от 1,79 до 5,39 нмоль/мл с медианой 3,1 (2,7-3,8) нмоль/мл, а у женщин с ХЭ и бесплодием - от 1,4 до 5,81 нмоль/мл с медианой 3,63 (3-4,4) нмоль/мл.

Таблица 4.3.1.

Содержание показателей ПОЛ, ЛДГ, СРБ, NOx в периферической и менструальной крови обследованных женщин

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=30)		Группа исследования (n=90)	
	Периферическая кровь	Менструальная кровь	Периферическая кровь	Менструальная кровь
I_{\max} , мВ	103 (91-112)	111 (93-121)	107 (94,5-117)	110 (84-142)
S, мВ×сек	955 (861-1086)	1097 (891-1477) $p_1=0,03$	974,5 (830-1153)	1383 (1202-701) $p=0,002$ $p_1=0,000$
$S_{I_{\max}}$, мВ×сек	880 (796-1018)	1016 (809-1398)	900 (767-1088)	1005 (820-1104)
α	0,26 (0,17-0,33)	0,27 (0,17-0,36)	0,25 (0,2-0,29)	0,24 (0,18-0,32)
Z, сек	9,6 (8,2-10,8)	9,76 (8,3-12,4)	9,7 (8,5-11,5)	9,98 (7,95-11,64)
$Z_{I_{\max}}$	8,7 (7,7- 10)	9,03 (7,8-11,7)	8,6 (7,5-9,8)	9,2 (8,1-10,1)
$tg_{2\alpha}$, мВ/сек	27 (22,5-34,5)	25,5 (16,5-34,5)	27,8 (24-34,5)	19,5 (16,5-22,5) $p=0,002$ $p_1=0,000$
МДА, нмоль/мл	3,1 (2,7-3,8)	4,3 (3,4-4,8)	3,63 (3-4,4)	7,53 (5,7-9,9) $p=0,000$ $p_1=0,000$

<i>Продолжение таблицы 4.3.1.</i>				
СРБ, мг/л	1,28 (0,7-1,5)	0,26 (0-0,58) $p_1=0,03$	1,92 (0,57-11,04)	1,45 (0,4-9,2) $p=0,000$
ЛДГ, мг/л	191,2 (158,5-228,3)	1847,2 (855,2-2324,7) $p_1=0,000$	185,1 (153,6-229,7)	4778,5 (2284,6-6284) $p=0,000$ $p_1=0,000$
NOx, мкмоль/л	16,8 (7,1-27,6)	33,1 (17,6-45,3) $p_1=0,004$	16,8 (10,1-21,5)	33,3 (23-47) $p_1=0,000$

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни; p_1 - статистически значимые различия между периферической и менструальной кровью по критерию Манна-Уитни

При сравнительном анализе МДА отмечено увеличение его содержания в менструальной крови у женщин с ХЭ и бесплодием в отличие от группы контроля. Так, в группе контроля индивидуальные показатели колебались от 1,81 до 6,94 нмоль/мл с медианой 4,3 (3,4-4,8) нмоль/мл, а у женщин с ХЭ и бесплодием - от 4,34 до 19,43 нмоль/мл с медианой 7,53 (5,7-9,9) нмоль/мл ($p=0,000$).

Значения некоторых параметров хемилюминисценции (S и $tg_{2\alpha}$) и содержание МДА значимо различались между системным и локальным уровнями внутри исследуемых групп (табл. 4.3.1.).

Разработан способ диагностики ХЭ у женщин с бесплодием (заявка № 2022107705 от 24.03.2022 г) (рис. 4.3.1.). Определен пороговый уровень МДА в менструальной крови - 4,5 нмоль/мл. Площадь под кривой составила 0,94 (0,851-0,983). Чувствительность и специфичность модели в области порогового значения составили 98% и 78,6% соответственно. Таким образом, содержание МДА более 4,5 нмоль/мл в менструальной крови на 2-й день менструального цикла ассоциировано с наличием ХЭ у женщин с бесплодием.

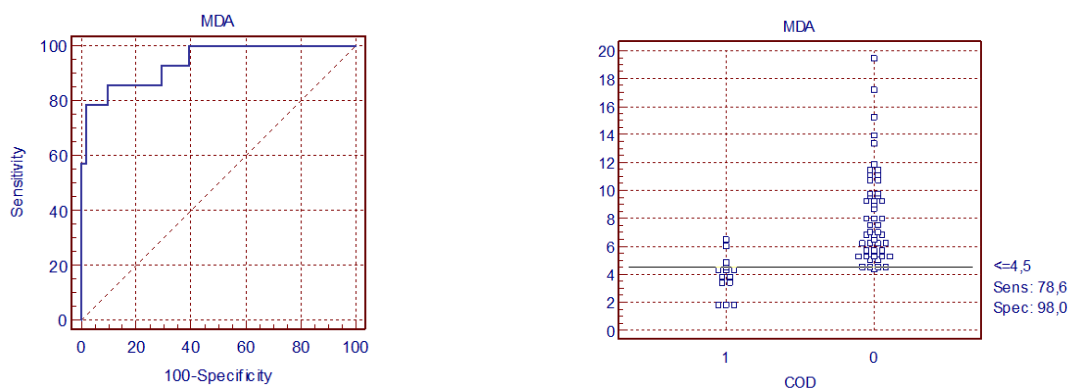


Рисунок 4.3.1. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания МДА в менструальной крови женщин с хроническим эндометритом при бесплодии (0) и здоровых женщин (1). Чувствительность – 78,6%, специфичность – 98%, AUC – 0,94.

При сравнительном анализе СРБ сыворотки периферической крови не выявлено статистически значимых различий между изучаемыми группами ($p > 0,05$) (табл. 4.3.1.). В группе контроля индивидуальные колебания СРБ в периферической крови составили от 0 до 3,14 мг/л с медианой 1,28 (0,7-1,5) мг/л, а у женщин с ХЭ и бесплодием от 0 до 63,49 мг/л с медианой 1,92 (0,57-11,04) мг/л. Отмечено, что у 34 (37,8%) пациенток в группе исследования показатели СРБ превышали нормативные параметры.

Содержание СРБ в менструальной крови в группе исследования было выше по сравнению с группой контроля. Индивидуальные показатели колебались от 0 до 1,8 мг/л с медианой 0,3 (0-0,6) мг/л (контроль), а у женщин с ХЭ и бесплодием – от 0,04 до 89,27 мг/л с медианой 1,45 (0,4-9,2) мг/л ($p = 0,000$).

Разработан критерий диагностики ХЭ у женщин с бесплодием (рис. 4.3.2.). Определён пороговый уровень СРБ в менструальной крови - 0,6 мг/л.

При сравнительном анализе ЛДГ сыворотки периферической крови до лечения не выявлено достоверных различий между изучаемыми группами ($p > 0,05$) (табл. 4.3.1.). В группе контроля в периферической крови индивидуальные колебания ЛДГ составили от 107,2 до 299,9 мг/л с медианой

191,2 (158,5-228,3) мг/л, у женщин с ХЭ и бесплодием - от 113,5 до 556,8 мг/л с медианой 185,1 (153,6-229,7) мг/л.

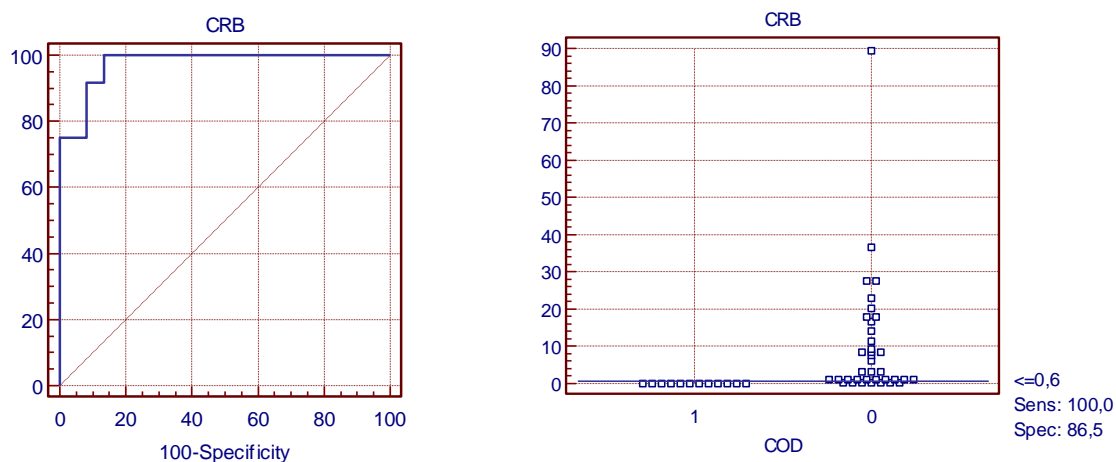


Рисунок 4.3.2. ROC-кривая чувствительности и специфичности относительного содержания СРБ в менструальной крови женщин с хроническим эндометритом при бесплодии (0) и здоровых женщин (1). Чувствительность – 100%, специфичность – 86,5%, AUC – 0,975.

В менструальной крови содержание ЛДГ превышало аналогичный параметр периферической крови в 10 раз в группе контроля ($p=0,000$) и в 25 раз в группе с ХЭ ($p=0,000$). В контрольной группе индивидуальные колебания ЛДГ составили от 527,3 до 3202,1 мг/л с медианой 1847,2 (855,2-2324,7) мг/л, а у женщин с ХЭ и бесплодием - от 589,6 до 10767,4 мг/л с медианой 4778,5 (2284,6-6284) мг/л ($p=0,000$).

Отмечено высокое содержание NOx в менструальной крови в отличие от периферической, причём как в группе контроля ($p=0,004$), так и в группе исследования ($p=0,000$) (табл. 4.3.1.). При этом сравнивая данные группы между собой, статистически значимых различий выявить не удалось.

Таким образом, у женщин с ХЭ и бесплодием в менструальной крови повышены содержание СРБ, ЛДГ, МДА и параметр S, снижен $tg_{2\alpha}$.

4.4. Особенности инфицированности генитального тракта

У каждой пациентки с ХЭ и бесплодием был определен инфекционный статус.

Результаты обследования Фемофлор-16 продемонстрировали наличие дисбаланса микрофлоры влагалища у всех женщин с ХЭ при бесплодии, что проявлялось наличием клинически значимых концентраций аэробных УПМ или специфических микроорганизмов, группы факультативных и облигатных анаэробов или грибковой флоры на фоне значимого снижения количества лактобацилл. Общая бактериальная масса колебалась в пределах $10^{3,2}$ до $10^{8,3}$ КОЕ со средним показателем $10^{5,6}$ ($10^{4,5}$ - $10^{7,0}$) КОЕ. Содержание *Lactobacillus* варьировало от 0 до $10^{8,3}$ КОЕ, со средним показателем $10^{5,4}$ (10^0 - $10^{7,1}$) КОЕ. У 12 (13,3%) пациенток *Lactobacillus* во взятом образце не были выявлены. У 51 (56,6%) женщин имело место повышение содержания факультативно-анаэробной флоры, у 58 (64,4%) - облигатно-анаэробной флоры (*Megasphaera* spp.+*Veillonella* spp.+*Dialister* spp.).

В отделяемом слизистых оболочек женских половых органов методом ПЦР (из цервикального канала) на репродуктивно значимые инфекции у женщин с ХЭ и бесплодием были выявлены ДНК возбудителей: *Mycoplasma genitalium* – 1 (1,1%), *Chlamydia trachomatis* – 1 (1,1%). *Neisseria gonorrhoeae* не диагностирована ни у одной из обследованных пациенток с ХЭ и бесплодием.

Результаты культурального исследования верхнего отдела генитального тракта представлены в табл. 4.4.1. По данным микробиологического метода исследования верхние отделы полового тракта были инфицированы у каждой женщины из группы исследования. Среди потенциальных этиологических факторов воспалительного процесса доминировала флора условно-патогенной группы, реже встречались анаэробы, специфические микробные агенты бактериальной природы, грибковая флора и актиномицеты. Ассоциативный характер условно-

патогенной флоры верхнего отдела генитального тракта из 2-3 видов потенциальных этиологических микробных патогенов ХЭ наблюдался в 62 (68,9%) случаев.

Таблица 4.4.1.

Характер микрофлоры верхнего отдела генитального тракта у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием, абс. (%)

	Цервикальный канал (n=90)	Менструальные выделения (n=90)
Количество инфицированных	68 (75,6%)	90 (100%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	28 (41,2%)	31 (34,4%)
<i>E. coli</i>	20 (22,2%)	20 (22,2%)
<i>Staph. epidermidis</i>	14 (20,6%)	21 (23,3%)
<i>Staph. saprophyticus</i>	7 (10,3%)	3 (3,3%)
<i>Strept. viridans</i>	2 (2,9%)	5 (5,6%)
<i>Staph. aureus</i>	2 (2,9%)	14 (15,6%)
<i>Bacillus spp.</i>	1 (1,5%)	0
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (1,5%)	2 (2,2%)
<i>Strept. anhaemolyticus</i>	1 (1,5%)	2 (2,2%)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1,5%)	2 (2,2%)
<i>Klebsiella spp.</i>	0	7 (7,8%)
<i>Candida spp.</i>	0	5 (5,6%)
<i>Citrobacter spp.</i>	0	3 (3,3%)
<i>Enterobacter spp.</i>	0	2 (2,2%)

Таким образом, при изучении микробного пейзажа генитального тракта отмечено наличие дисбиоза влагалища у всех женщин с ХЭ при бесплодии и преимущественно ассоциативный характер условно-патогенной флоры верхнего отдела генитального тракта в качестве потенциальных этиологических микробных патогенов ХЭ.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ДИНАМИКУ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Группу исследования после клинического и лабораторно-инструментального обследования рандомно разделили на 2 подгруппы: в 1-ую подгруппу (подгруппа сравнения) включены 30 женщин с ХЭ и бесплодием, которые получили стандартное лечение ХЭ, во 2-ую подгруппу (основная подгруппа) - 60 женщин с ХЭ и бесплодием, которым в стандартную схему лечения ХЭ был добавлен бактериальный липополисахарид (бесплодие - показание к назначению, согласно инструкции к препарату, регистрационный номер PN003478/01, дата регистрации 22.03.2019 г).

Продолжительность менструального цикла и длительность менструации в большинстве случаев после лечения не изменились. Данные параметры продолжали быть сопоставимыми с группой контроля ($p > 0,05$). У женщин с ХЭ в обеих подгруппах уменьшилась частота встречаемости гиперменструального синдрома: в основной подгруппе – с 16 (26,7%) до 1 (1,7%) ($p = 0,000$), в подгруппе сравнения – с 11 (36,7%) до 2 (6,7%) ($p = 0,01$). Частота встречаемости дисменореи значимее изменилась в основной подгруппе с 28 (46,7%) до 0 ($p = 0,000$) в отличие с подгруппы сравнения (с 9 (30%) до 6 (20%) ($p > 0,05$)).

5.1. Изменение микробного пейзажа генитального тракта после проведенной терапии

После лечения по данным культурального метода исследования структура инфицированности верхнего отдела генитального тракта

изменилась во всех подгруппах с ХЭ. Частота встречаемости стерильных посевов увеличилась. При этом во всех посевах патогенная флора не в диагностически значимом титре, а из накопительной среды.

В подгруппе сравнения после лечения цервикальный канал оказался стерильным в 24 (80%) случаях. Стерильные посевы из МВ отмечены лишь у 2 (6,7%) женщин данной группы (табл. 5.1.1.).

Таблица 5.1.1.

Количественная характеристика микрофлоры цервикального канала и менструальных выделений до и после проведения комплексного лечения хронического эндометрита в подгруппе сравнения, абс. (%)

	До лечения		После лечения	
	Цервикальный канал (n=30)	Менструальные выделения (n=30)	Цервикальный канал (n=30)	Менструальные выделения (n=30)
Количество инфицированных	23 (76,7%)	30 (100%)	6 (20%)	28 (93,3%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 (43,5%)	13 (43,3%)	3 (50%)	8 (28,6%)
<i>E. coli</i>	7 (30,4%)	9 (30%)	2 (33,3%)	7 (25%)
<i>Staph. epidermidis</i>	3 (13%)	7 (23,3%)	0	5 (17,9%)
<i>Strept. viridans</i>	0	2 (6,7%)	0	0
<i>Staph. aureus</i>	2 (8,7%)	7 (23,3%)	1 (16,7%)	7 (43,8%)
<i>Strept. anhaemolyticus</i>	0	1 (3,3%)	0	2 (7,1%)
<i>Klebsiella spp.</i>	0	2 (6,7%)	0	0
<i>Candida spp.</i>	0	2 (6,7%)	0	0

Аналогичная ситуация сложилась и в основной подгруппе (табл. 5.1.2.). После лечения цервикальный канал оказался стерильным в 53 (88,3%) случаях. В данной подгруппе частота встречаемости стерильных посевов из МВ была значимо выше аналогичного параметра у женщин подгруппы сравнения - 17 (28,3%) ($p=0,04$).

Таблица 5.1.2.

Количественная характеристика микрофлоры цервикального канала и менструальных выделений до и после проведения комплексного лечения хронического эндометрита в основной подгруппе, абс. (%)

	До лечения		После лечения	
	Цервикальный канал (n=60)	Менструальные выделения (n=60)	Цервикальный канал (n=60)	Менструальные выделения (n=60)
Количество инфицированных	45 (75%)	60 (100%)	7 (11,7%)	43 (71,7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	18 (40%)	18 (30%)	4 (57,1%)	13 (30,2%)
<i>E. coli</i>	13 (28,95%)	11 (18,3%)	0	12 (27,9%)
<i>Staph. epidermidis</i>	11 (24,4%)	14 (23,3%)	3 (42,9%)	7 (16,8%)
<i>Strept. viridans</i>	2 (4,4%)	3 (5%)	0	
<i>Staph. aureus</i>	0	7 (11,7%)	0	12 (27,9%)
<i>Strept. anhaemolyticus</i>	1 (2,2%)	1 (1,7%)	0	2 (4,7)
<i>Klebsiella spp.</i>	0	5 (8,3%)	0	0
<i>Candida spp.</i>	0	3 (5%)	0	0
<i>Staph. saprophyticus</i>	7 (15,6%)	3 (5%)	0	0
<i>Bacillus spp.</i>	1 (2,2%)	0	0	0
<i>Corynebacterium spp.</i>	1 (2,2%)	2 (3,3%)	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (2,2%)	2 (3,3%)	0	0
<i>Citrobacter spp.</i>	0	3 (5%)	0	0
<i>Enterobacter spp.</i>	0	2 (3,3%)	0	0

Таким образом, после проведенного лечения ХЭ у женщин с бесплодием микробиологическая картина генитального тракта улучшилась во всех изучаемых подгруппах. При этом наиболее значимый saniрующий эффект отмечен при проведении комплексного лечения с включением бактериального липополисахарида.

5.2. Влияние проведенной терапии хронического эндометрита на структурные параметры эндометрия у женщин с бесплодием

Морфологическое исследование биоптатов эндометрия после лечения ХЭ у женщин с бесплодием (через менструальный цикл) проводились в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции).

При сравнительной оценке структурной перестройки эндометрия при различных способах лечения ХЭ у женщин с бесплодием (табл. 5.2.1.).

В эндометрии женщин основной подгруппы после лечения ХЭ в 42 (70%) случаях определялись признаки адекватной секреторной перестройки структурных компонентов эндометрия, а в 18 (30%) – замедленная секреторная трансформация слизистой оболочки матки. В клеточном компоненте стромы определялась перигландулярно, периваскулярно расположенная прецидуальная трансформация клеток стромы (рис. 5.2.1.а). Железы были резко и умеренно извиты, с широким просветом, высоким апикальным краем эпителия желез и умеренно выраженными признаками внутрипросветной секреции. Удельная площадь желез данной подгруппы, также как и в подгруппе сравнения, после лечения не отличалась от аналогичного исходного параметра ($p > 0,05$). При обзорной гистологии в 23 (38,3%) случаях в строме эндометрия у женщин основной подгруппы определялась воспалительная инфильтрация в виде отдельных мелкоочаговых скоплений лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов и единичных плазматических клеток. Удельная площадь данного патологического образования была в 2,5 раза меньше указанного исходного параметра в основной подгруппе ($p = 0,008$). Одним из прогностически неблагоприятным изменением в эндометрии является фиброз. В эндометрии женщин подгруппы сравнения после лечения продолжал определяться фиброз в виде фибробластической трансформации клеток воспалительного инфильтрата и/или в виде плотно упакованных коллагеновых волокон, в то

время как в основной подгруппе зоны фиброза визуализировались в единичных случаях преимущественно в виде очаговой фибробластической трансформации клеток воспалительного инфильтрата (табл. 5.2.1.).

Таблица 5.2.1.

Морфометрические параметры эндометрия у женщин с бесплодием в зависимости от метода лечения хронического эндометрита

Морфометрические параметры эндометрия	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)			
		Подгруппа сравнения (n=30)		Основная подгруппа (n=60)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Железы, мкм ²	0,9 (0,8-1,2)	1,6 (1,5-1,8) <i>p</i> ₂ =0,04	2,1 (1,7-2,9) <i>p</i> ₂ =0,008	2,08 (1,6-2,5) <i>p</i> ₂ =0,001	1,98 (1,3-2,4) <i>p</i> ₂ =0,003
Сосуды, мкм ²	0,07 (0,06-0,08)	0,03 (0,03-0,04) <i>p</i> ₂ =0,005	0,04 (0,02-0,05) <i>p</i> ₂ =0,017	0,03 (0,02-0,05) <i>p</i> ₂ =0,01	0,06 (0,05-0,08) <i>p</i> =0,04 <i>p</i> ₁ =0,04
Воспалительный инфильтрат, мкм ²	0,06 (0,05-0,1)	0,6 (0,5-0,7) <i>p</i> ₂ =0,004	0,4 (0,3-0,5) <i>p</i> ₂ =0,008	0,5 (0,04-0,06) <i>p</i> ₂ =0,001	0,2 (0,1-0,2) <i>p</i> =0,008 <i>p</i> ₁ =0,04 <i>p</i> ₂ =0,002
Фиброз, мкм ²	0	0,06 (0,05-0,07) <i>p</i> ₂ =0,004	0,06 (0,03-0,09) <i>p</i> ₂ =0,008	0,05 (0,03-0,07) <i>p</i> ₂ =0,01	0,0000001 <i>p</i> =0,000 <i>p</i> ₁ =0,007
Строма, мкм ²	8,1 (7,7-8,4)	7,4 (7-7,5)	6,7 (5,9-7,5)	7,4 (7-7,9)	7,8(7,4-8,2)
Толщина стенки сосудов, мкм	0,04 (0,04-0,05)	0,02 (0,02-0,03) <i>p</i> ₂ =0,004	0,02 (0,018-0,022) <i>p</i> ₂ =0,008	0,02 (0,02-0,03) <i>p</i> ₂ =0,002	0,04 (0,03-0,05) <i>p</i> =0,04 <i>p</i> ₁ =0,007

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по критерию Манна-Уитни; *p*₁ - статистически значимые различия между изучаемыми подгруппами после лечения по критерию Манна-Уитни; *p*₂ - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

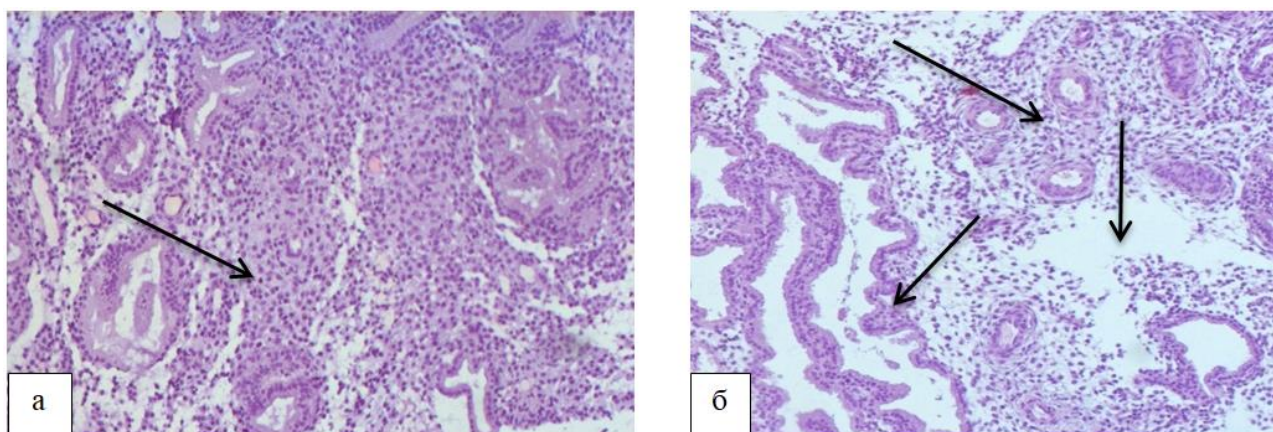


Рисунок 5.2.1. Патоморфологические особенности структурной перестройки эндометрия основной группы после лечения хронического эндометрита: а – прецидуальная трансформация клеток стромы, внутрипросветная секреция желез. Окр. гематоксилином и эозином. CM×100; б – повышенная извитость желез, «клубки» спиральных артерий, очаговый отек стромы. Окр. гематоксилином и эозином. CM×100.

Одним из показателей эффективности лечения ХЭ у женщин с бесплодием является улучшение васкуляризации эндометрия. Изменение удельной площади сосудов сочеталось с увеличением толщины стенки спиральных артерий за счет гиперплазии гладкомышечных структур (рис. 5.2.1.б). Толщина стенки в эндометрии женщин основной подгруппы в 2 раза превышала исходные значения данного параметра до лечения ($p=0,04$), так же как и удельная площадь сосудов ($p=0,04$) (табл. 5.2.1.)

Неполноценная перестройка структурных компонентов в основной группе отличалась следующими особенностями. Наиболее выраженная секреторная недостаточность эндометрия определялась в строме в виде слабого интерстициального отека и минимальных признаков прецидуальной трансформации клеток стромы. Железы в эндометрии были слабо извиты, имели округлую и овальную форму, низкий апикальный край и единичные секреторные гранулы без внутрипросветной секреции.

В эндометрии женщин подгруппы сравнения, так же как и в группе женщин с ХЭ до лечения наибольшую удельную площадь занимали железы и строма эндометрия (табл. 5.2.1.). При адекватной секреторной перестройке

эндометрия в 10 (33,3%) определялась извитость желез, выраженный секреторный компонент в железистом эпителии и наличием секрета в просвете желез (рис. 5.2.2.а).

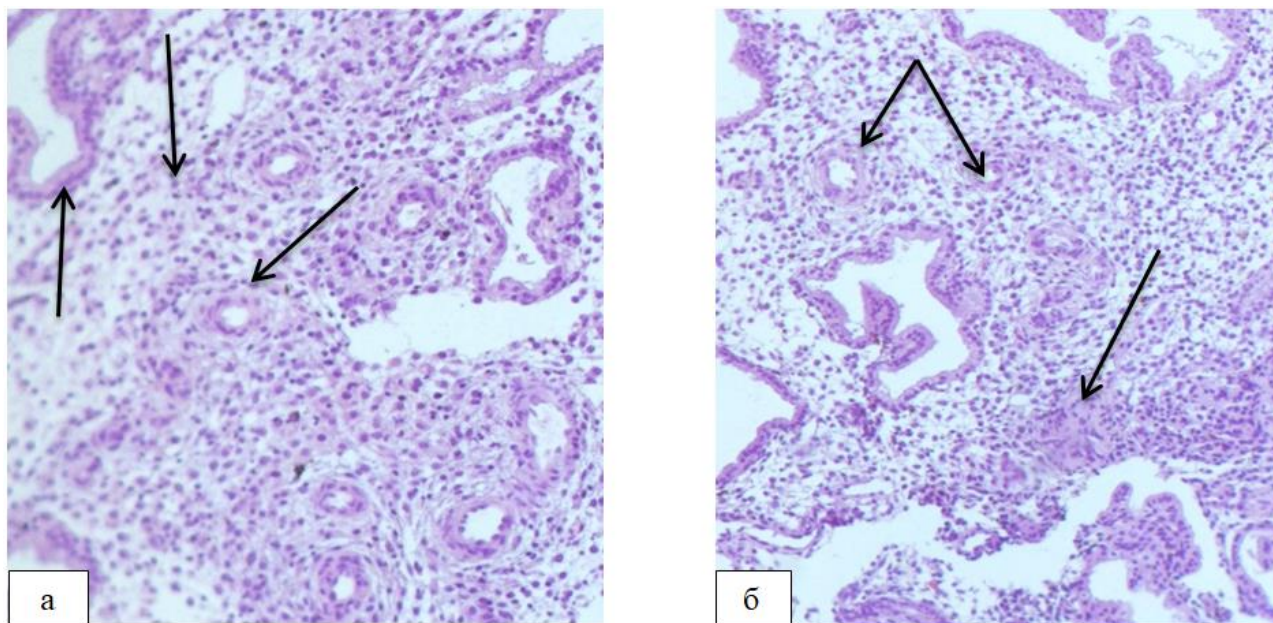


Рисунок 5.2.2. Патоморфология структурной перестройки эндометрия при стандартном лечении хронического эндометрита: а – мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация, очаговый отек стромы и «клубки» спиральных артерий. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – распространенная перигландулярная периваскулярная воспалительная инфильтрация, единичные тонкостенные спиральные артерии и усиление пролиферативного компонента в эпителии желез. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100.

Строма эндометрия женщин подгруппы сравнения отличалась повышенной клеточностью и слабо выраженным интерстициальным отеком. Ядра стромальных клеток имели вытянутую и неправильно овальную форму. Одним из проявлений ХЭ явилось наличие воспалительного инфильтрата в эндометрии женщин сравниваемых подгрупп. В слизистой оболочке воспалительная инфильтрация носила мелкоочаговый характер и локализовалась преимущественно в перигландулярных зонах и отличалась плотностью клеточного компонента (рис. 5.2.3.а). Прогностически

неблагоприятным в плане исхода ХЭ является фиброз стромы эндометрия, удельная площадь которого была максимальной в подгруппе сравнения - 0,06 (0,03-0,09) мкм² (рис. 5.2.3.б).

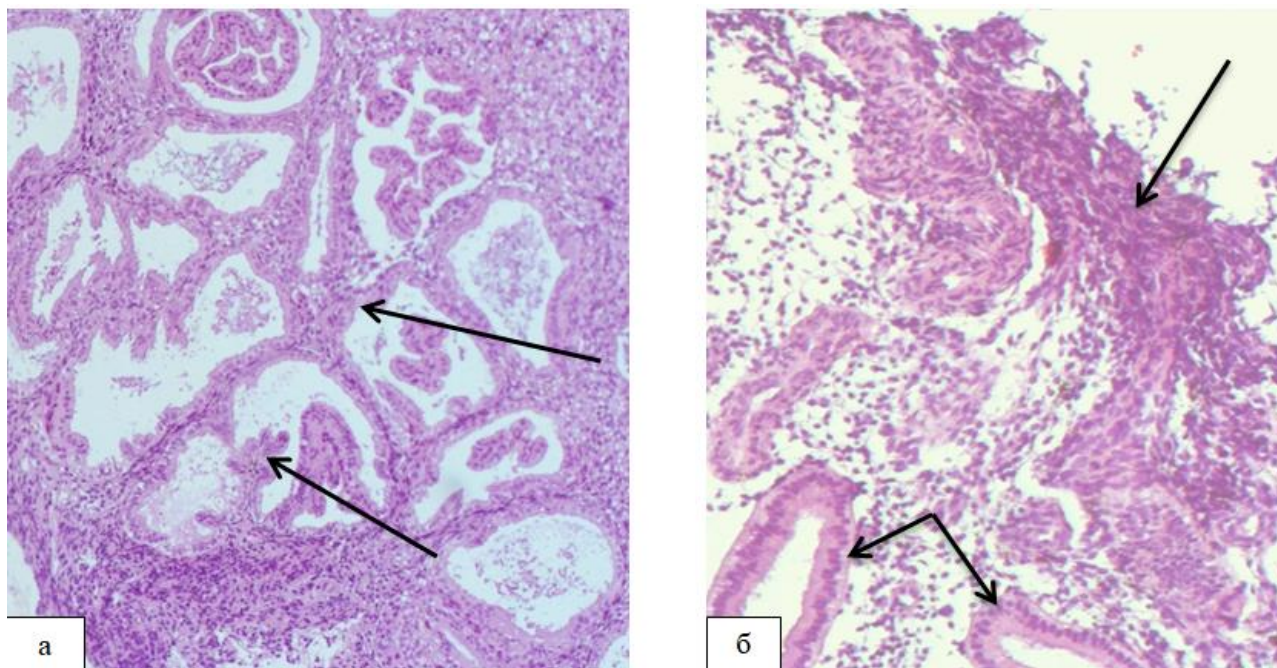


Рисунок 5.2.3. Патоморфологические особенности структурной перестройки эндометрия группы сравнения после лечения хронического эндометрита: а – компактное расположение желез эндометрия, слабо выраженные сосочковые структуры эндометрия, перигландулярная воспалительная (лимфоцитарная) инфильтрация. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100; б – перигландулярный фиброз на фоне мелкоочаговой воспалительной инфильтрации и единичные спиральные артерии. Окр. гематоксилином и эозином. СМ×100.

При оценке сосудистого компонента эндометрия (удельная площадь и толщина стенки сосудов) не выявлено отличий в анализируемых параметрах у пациенток подгруппы сравнения с исходными значениями до лечения ($p > 0,05$).

Неадекватная перестройка структур эндометрия у 20 (66,7%) женщин подгруппы сравнения проявлялась в виде замедленной циклической трансформации железистого и стромального компонента: слабой извитостью желез, низким апикальным краем железистого эпителия, слабовыраженными

признаками секреции, в т.ч. апокриновой (рис. 5.2.2.б). В строме эндометрия определялась лишь мелкоочаговая перигландулярная периваскулярная прецедуальная трансформация клеток стромы. Воспалительные изменения в эндометрии женщин с неадекватной перестройкой в подгруппе сравнения не отличались от таковых до лечения ($p>0,05$).

Таким образом, использование препарата бактериального липополисахарида в комплексной терапии ХЭ у женщин с бесплодием сопровождается уменьшением воспаления на фоне улучшения васкуляризации слизистой оболочки матки.

5.3. Влияние проведенной терапии на ультразвуковые показатели и субэндометриальный кровоток

УЗИ органов малого таза и доплерометрия кровотока в маточных артериях после лечения (через менструальный цикл) проводились также в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по базальной температуре и тестам для определения овуляции).

При повторном обследовании женщин после проведенной терапии ХЭ отмечено увеличение толщины эндометрия в основной подгруппе - 10,9 (10,0-12,0) мм в сравнении с исходными данными до лечения ($p=0,001$). В подгруппе сравнения динамики данного параметра на фоне лечения не выявлено - 8,5 (7,2-9,0) мм ($p>0,05$).

По данным контрольного УЗИ органов малого таза в подгруппе сравнения у всех пациенток продолжали визуализироваться диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия, более чем у половины пациенток оставались гиперэхогенные включения в базальном слое, в 3 (10%) наблюдениях линия смыкания эндометрия была неровной (табл. 5.3.1.).

Таблица 5.3.1.

Ультразвуковые параметры эндометрия у женщин с бесплодием в зависимости от метода лечения хронического эндометрита, абс. (%)

Ультразвуковые параметры эндометрия	Группа исследования (n=90)			
	Подгруппа сравнения (n=30)		Основная подгруппа (n=60)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперэхогенные включения в базальном слое	20 (66,7%)	16 (53,3%)	45 (75%)	11 (18,3%) <i>p=0,000</i>
Диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)	60 (100%)
Неровность линии смыкания	5 (16,7%)	3 (10%)	10 (16,7%)	0 <i>p=0,003</i>

Примечание: *p* – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по критерию χ^2

В основной подгруппе после лечения отмечено 4-х кратное снижение количества пациенток с гиперэхогенными включениями в базальном слое ($p=0,000$) (табл. 5.3.1.). Ни у одной женщины не было выявлено неровности линии смыкания эндометрия ($p=0,003$). Однако, так же как и в подгруппе сравнения у каждой пациентки сохранялись диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия.

Сравнительный анализ параметров доплерометрии на фоне лечения ХЭ у женщин с бесплодием выявил снижение IR на 7% и RI на 21,6% от исходных значений в основной подгруппе в отличие от подгруппы сравнения. Однако, несмотря на значимое снижение гемодинамических показателей после лечения в основной подгруппе, они не достигли

показателей, характерных для группы контроля ($p < 0,05$ во всех наблюдениях) (табл. 5.3.2.).

Таблица 5.3.2.

Допплерометрические параметры кровотока у женщин с бесплодием в зависимости от метода лечения хронического эндометрита

Показатель	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)			
		Подгруппа сравнения (n=30)		Основная подгруппа (n=60)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая маточная артерия IR	0,76 (0,74-0,8)	0,86 (0,82-0,89) $p_2=0,000$	0,85 (0,81-0,87) $p_2=0,000$	0,85 (0,84-0,87) $p_2=0,000$	0,8 (0,78-0,83) $p=0,000$ $p_1=0,000$ $p_2=0,001$
Левая маточная артерия IR	0,76 (0,74-0,79)	0,86 (0,82-0,88) $p_2=0,000$	0,86 (0,83-0,86) $p_2=0,000$	0,86 (0,85-0,88) $p_2=0,000$	0,8 (0,78-0,82) $p=0,000$ $p_1=0,000$ $p_2=0,001$
Правая маточная артерия PI	2,56 (2,4-2,65)	3,6 (3,4-4,2) $p_2=0,000$	3,6 (3,2-4,2) $p_2=0,000$	3,7 (3,6-3,8) $p_2=0,000$	2,9 (2,8-3,1) $p=0,000$ $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
Левая маточная артерия PI	2,58 (2,52-2,76)	3,7 (3,2-4,2) $p_2=0,000$	3,63 (3,1-4,2) $p_2=0,000$	3,64 (3,5-3,8) $p_2=0,000$	2,86 (2,7-2,95) $p=0,000$ $p_1=0,000$ $p_2=0,004$

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по критерию Манна-Уитни; p_1 – статистически значимые различия между изучаемыми подгруппами после лечения по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

Таким образом, статистически значимая динамика параметров ультразвукового и доплерометрического исследования отмечена в основной

подгруппе в виде: увеличения толщины эндометрия, 4-х кратного снижения встречаемости гиперэхогенных включений в базальном слое, исчезновения неровности линии смыкания и улучшения показателей перфузии матки за счёт уменьшения IR и PI.

5.4. Влияние проведенной терапии на биомаркеры периферической и менструальной крови

При сравнительном анализе параметров сыворотки периферической и менструальной крови, взятых на 2-й день менструального цикла через менструальный цикл после лечения ХЭ у женщин с бесплодием, выявлены следующие особенности.

Значимых различий после лечения в ПОЛ в периферической крови не выявлено в исследуемых подгруппах (табл. 5.4.1.). Динамика некоторых показателей ПОЛ в менструальной крови, в частности уменьшение параметра S на 18,2% ($p=0,03$) и увеличение $tg_{2\alpha}$ в 1,4 раза ($p=0,04$) в основной подгруппе, свидетельствует о нормализации ПОЛ и АОЗ (табл. 5.4.2.). Параметр S продолжает значимо различаться между периферической и менструальной кровью во всех изучаемых подгруппах.

Таблица 5.4.1.

Динамика показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ, NOx в периферической крови в зависимости от метода лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)			
		До лечения		После лечения	
		Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=60)
I_{max} , мВ	103 (91-112)	102,5 (91-115,5)	109 (97-117,5)	104 (96-112)	105 (92-112)

<i>Продолжение таблицы 5.4.1.</i>					
S, мВ×сек	955 (861-1086)	989,5 (848,5-1227)	966 (830-1131)	969,5 (839-1105)	931 (760-1111)
S _{max} , мВ×сек	880 (796-1018)	921,5 (796-1162,5)	878 (766-1019)	896,5 (771-1022)	856 (702-1022)
α	0,26 (0,17-0,33)	0,24 (0,2-0,29)	0,26 (0,2-0,29)	0,24 (0,2-0,27)	0,25 (0,2-0,3)
Z, сек	9,6 (8,2-10,8)	10,9 (8,5-12)	9,5 (8,4-10,9)	8,9 (7,9-9,8)	9,03 (8,2-10,1)
Z _{max}	8,7 (7,7-10)	8,7 (7,7- 9,5)	8,6 (7,4-9,84)	8,8 (8,03-10,95)	8,7 (7,6-9,84)
tg2α, мВ/сек	27 (22,5-34,5)	27 (24-31,5)	29,3 (24,1-34,5)	27 (22,5-32)	27 (24-33)
МДА, нмоль/мл	3,1 (2,7-3,8)	3,63 (3,03-4,02)	3,64 (2,97-4,98)	3,4 (2,5-4)	3,3 (2,6-3,9)
СРБ, мг/л	1,28 (0,7-1,5)	1,5 (0,3-2,3)	1,53 (0,57-11,04)	1,57 (0,4-2,98)	1,38 (0,74-2,04)
ЛДГ, мг/л	191,2 (158,5-228,3)	231,6 (163,8-255,6)	180,9 (151,2-206,8)	247,1 (159-308,4)	204,8 (160,7-264,1)
NOx, мкмоль/л	16,8 (7,1-27,6)	16,8 (10,1-21,5)	15,5 (9,7-21,9)	16,5 (11,1-25,5)	16,6 (8,5-34,9)

Примечание: р – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по критерию Манна-Уитни; р₁ - статистически значимые различия с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

Таблица 5.4.2.

Динамика показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ, NOx в менструальной крови в зависимости от метода лечения хронического эндометрита у женщин с бесплодием

Показатель, единицы измерения	Группа контроля (n=30)	Группа исследования (n=90)			
		До лечения		После лечения	
		Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=60)
I _{max} , мВ	111 (93-121)	109,5 (89,5-143)	115 (83-142)	116 (93-157)	117,5 (91-151)

<i>Продолжение таблицы 5.4.2.</i>					
S, мВ×сек	1097 (891-1477)	1389,5 (1208,5-1685) $p_2=0,012$	1378 (1200-1701) $p_2=0,005$	1390 (1271-1588) $p_2=0,02$	1127,5 (889-1451) $p=0,03$ $p_1=0,006$
S _{imax} , мВ×сек	1016 (809-1398)	997 (775,5-1046)	1006 (821-1117)	971 (857-1057)	917 (800-1064)
α	0,27 (0,17-0,36)	0,23 (0,2-0,3)	0,25 (0,2-0,4)	0,2 (0,2-0,3)	0,3 (0,2-0,3)
Z, сек	9,76 (8,3-12,4)	10,05 (8,8-11,5)	9,98 (7,6-11,8)	9,8 (8,04-11,2)	10,05 (8,6-11,3)
Z _{imax}	9,03 (7,8-11,7)	9,2 (8,1-9,95)	9,2 (8,06-10,3)	8,96 (8-10,4)	9,08 (7,8-9,9)
tg α , мВ/сек	25,5 (16,5-34,5)	19,5 (16,5-22,5) $p_2=0,02$	19 (16,5-22,5) $p_2=0,003$	19,5 (16,5-22,5) $p_2=0,01$	27,5 (23,5-32,5) $p=0,04$ $p_1=0,000$
МДА, нмоль/мл	4,3 (3,4-4,8)	7,5 (6,2-8,1) $p_2=0,000$	8,6 (5,4-10,8) $p_2=0,000$	5,7 (4,6-6,5) $p_2=0,03$	4,7 (3,3-5,8) $p=0,000$
СРБ, мг/л	0,26 (0-0,58)	2,04 (0,6-3,5) $p_2=0,014$	1,37 (0,4-9,18) $p_2=0,001$	1,55 (0,7-3,5) $p_2=0,04$	0,6 (0,3-0,77) $p=0,019$ $p_1=0,02$
ЛДГ, мг/л	1847,2 (855,2-2324,7)	4536 (3300-6693) $p_2=0,000$	4617,7 (2284,6-5724,6) $p_2=0,000$	3327,7 (1864-4641) $p_2=0,02$	1789,1 (1443,9-2314,1) $p=0,000$ $p_1=0,015$
NO _x , мкмоль/л	33,1 (17,6-45,3)	33,3 (23-47)	35,4 (19,5-49,2)	31,8 (21,2-64,3)	48,2 (38,5-60) $p=0,02$ $p_1=0,03$ $p_2=0,000$

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными по критерию Манна-Уитни; p_1 – статистически значимые различия между изучаемыми подгруппами после лечения по критерию Манна-Уитни; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни

Содержание МДА в сыворотке периферической крови после лечения не имело значимых различий между подгруппами, а также не отличалось от исходных значений в каждой подгруппе ($p>0,05$). В подгруппе сравнения индивидуальные колебания МДА составили от 1,9 до 5,9 нмоль/мл с

медианой 3,4 (2,5-4) нмоль/мл, а в основной подгруппе – от 0,8 до 8,1 нмоль/мл с медианой 3,3 (2,6-3,9) нмоль/мл (табл. 5.4.1.)

Анализ показателей менструальной крови при комплексной терапии ХЭ с включением бактериального липополисахарида выявил уменьшение содержания МДА в 1,8 раза ($p=0,000$) в отличие от подгруппы сравнения (табл. 5.4.2.).

При оценке содержания СРБ сыворотки периферической крови после лечения не выявлено достоверных различий между исследуемыми подгруппами ($p>0,05$). В подгруппе сравнения в периферической крови индивидуальные колебания СРБ составили от 0,1 до 4,5 мг/л с медианой 1,57 (0,4-2,98) мг/л, а в основной подгруппе – от 0 до 5,1 мг/л с медианой 1,38 (0,7-2,04) мг/л (табл. 5.4.1.).

Анализ показателей менструальной крови при комплексной терапии ХЭ с включением бактериального липополисахарида выявил уменьшение содержания СРБ в 2,3 раза ($p=0,019$) в отличие от подгруппы сравнения (табл. 5.4.2.).

Содержание ЛДГ в сыворотке периферической крови после лечения не имело достоверных различий между подгруппами, а также не отличалось от исходных значений в каждой подгруппе ($p>0,05$) (табл. 5.4.1.). В подгруппе сравнения индивидуальные колебания ЛДГ составили от 159 до 304,9 мг/л с медианой 247,1 (159-308,4) мг/л, а в основной подгруппе – от 130,5 до 227,2 мг/л с медианой 204,8 (160,7-264,1) мг/л.

После проведенного лечения ХЭ у женщин с бесплодием отмечено уменьшение содержания ЛДГ в менструальной крови в 2,6 раза в основной подгруппе ($p=0,000$) в отличие от подгруппы сравнения (табл. 5.4.2.).

Анализируя NOx, отмечено, что внутри исследуемых подгрупп их содержание в менструальной крови и в сыворотке периферической крови продолжало достоверно различаться ($p<0,05$) без динамики исходных показателей в периферической крови (табл. 5.4.1.). В подгруппе сравнения индивидуальные колебания NOx составили от 1,4 до 73 мкмоль/л с медианой

16,5 (11,1-25,5) мкмоль/л, а в основной подгруппе – от 2,5 до 114,8 мкмоль/л с медианой 16,6 (8,5-34,9) мкмоль/л.

После проведенного лечения ХЭ в основной подгруппе показатель NOx в менструальной крови увеличился в 1,4 раза по сравнению с исходными данными ($p=0,02$) и превысил уровень группы контроля ($p=0,000$) в отличие от подгруппы сравнения (табл. 5.4.2.).

Таким образом, включение бактериального липополисахарида в комплексную терапию ХЭ приводит к уменьшению параметра S, содержания МДА, СРБ, ЛДГ, увеличению параметров $tg_{2\alpha}$ и NOx в менструальной крови в отличие от подгруппы со стандартной схемой лечения.

5.5. Оценка эффективности лечебных мероприятий у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием (восстановление фертильности)

Восстановление фертильной функции женщины и рождение живого ребенка являются конечной целью всех лечебных и реабилитационных мероприятий при репродуктивно значимой патологии эндометрия.

Для унификации настоящего исследования с учетом включения пациенток старшего репродуктивного возраста, динамическое наблюдение за женщинами после лечения ХЭ у пациенток с бесплодием проводилось в течение 6 месяцев [41]. После контрольного обследования женщинам из основной подгруппы и подгруппы сравнения назначался микронизированный прогестерон 200 мг/сутки со 2-го постовуляторного дня (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции) в течение 10 дней для улучшения функционального состояния эндометрия.

Отмечено, что часть женщин с ХЭ и бесплодием из нашего исследования откладывали наступление беременности по разным причинам. В частности, наше исследование выполнялось во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. После проведенного лечения

некоторые пациентки проводили отсрочку планирования беременности на время вакцинации, заболевания супруга или их самих. Учитывая данные обстоятельства, 10 женщин из подгруппы сравнения вышли из протокола исследования.

После курса проведенной терапии в подгруппе сравнения отмечена спонтанная беременность без использования ВРТ у 2 (10%) женщин, а в основной подгруппе - у 20 (33,3%) (ОШ – 4,4; 95% ДИ – 1,05-30,7; $p=0,04$).

При отсутствии наступления беременности в течение 6 месяцев после проведенной терапии ХЭ, женщины направлялись на дальнейшее обследование и лечение в отделение ВРТ.

Таким образом, оригинальная схема лечения ХЭ у женщин с бесплодием значительно увеличивает частоту наступления спонтанной беременности за счёт эффективного восстановления морфофункциональных параметров эндометрия, что в свою очередь способствует возможности полноценной имплантации эмбриона и успешному прогрессированию беременности.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на успехи в разработке новых подходов к диагностике и лечению ХЭ, роль данной патологии эндометрия, как причины невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток применения ВРТ, остается одной из актуальных проблем практического здравоохранения [88].

Низкую эффективность лечебно-профилактических мероприятий на современном этапе можно объяснить отсутствием их этиопатогенетической направленности из-за неполного представления о ключевых аспектах развития ХЭ [75, 88, 118].

Важная роль в реализации репродуктивного потенциала принадлежит морфофункциональному состоянию эндометрия, поскольку его нарушения приводят к проблемам наступления и невынашивания беременности [71, 82, 136, 143, 151, 184].

Клиницисты сталкиваются с путаницей относительно подхода к диагностике и лечению данной патологии, поскольку многочисленные текущие данные не имеют единой концепции [75, 238]. Следствием этого является ухудшение репродуктивного прогноза восстановления фертильной функции у женщин с ХЭ.

Большинство данных мировой и отечественной литературы по патогенетическим аспектам ХЭ и последующим вторичным повреждениям эндометрия не позволяют составить однозначного представления о данной проблеме ввиду фрагментарности и противоречивости изложенного материала [15, 60, 125, 176-177, 197, 232, 250].

Имеющиеся разногласия в определении диагностических критериев ХЭ сопровождаются несвоевременным, неполноценным обследованием и риском

ятрогенных осложнений с последующим неадекватным лечением [1, 3, 39, 160].

Основой комплексной диагностики ХЭ является применение морфологического, ультразвукового и гистероскопического методов исследования. «Золотым» стандартом верификации диагноза по-прежнему остается гистологическое исследование биоптатов эндометрия [77-78, 333].

Идентификация этиологически значимых микробных патогенов - один из слабых звеньев в диагностическом алгоритме ХЭ [17, 54, 74, 84, 117, 146, 155, 290].

Сегодня в высокотехнологическую эру имеется возможность оценки функциональной активности эндометрия, в т.ч. и малоинвазивными методами диагностики [126, 199, 243, 270], но их ниша до сих пор не определена. Среди многочисленных диагностических методов достаточно широко используется лабораторное исследование МВ. По данным ряда исследователей это малоизученный, неинвазивный, перспективный способ ранней диагностики заболеваний женских репродуктивных органов [29]. Доказано, что наибольший объем клинически важной информации о формировании патологических процессов репродуктивной сферы заключен в эндометриальных смывах и менструальной крови [38], поэтому изучение состава МВ в последние годы становится актуальным вектором многих исследований в гинекологии.

В настоящее время остаются дискуссионными вопросы о дифференцированном применении гормональных и иммуностропных препаратов для реабилитации слизистой оболочки матки после проведения комплексной антибактериальной терапии [10, 17, 21, 128, 132]. Существенное значение в лечебно-реабилитационной программе ХЭ должно отводиться коррекции вторичных морфофункциональных нарушений эндометрия [43, 165, 200]. Наличие большого выбора методик восстановления рецептивности слизистой оболочки матки свидетельствует о том, что коррекция последствий ХЭ до сих пор остается эмпирической, поэтому сложно

прогнозировать ее эффективность в плане улучшения менструальной и репродуктивной функции. Хотя анализ мировой литературы последних лет указывает на целесообразность восстановительных мероприятий у пациенток с нарушением фертильной функции на фоне ХЭ с целью оптимизации лечебно-диагностического алгоритма [25, 60, 81, 123, 153, 190]. Учитывая глобальность проблемы хронического воспаления эндометрия в репродуктивном возрасте, необходимо разработать взвешенный мультимодальный подход для практики гинекологов и репродуктологов [60, 78, 84].

Таким образом, с учетом вышеизложенного необходимо предложить этиопатогенетически обоснованные пути восстановления морфофункционального состояния эндометрия при ХЭ у женщин с бесплодием, а также разработать информативные, и в то же время, малоинвазивные способы первичной диагностики данной патологии эндометрия.

Данные аспекты стали поводом для проведения настоящего исследования, цель которого – улучшить исходы лечения женщин с хроническим эндометритом и бесплодием.

В рамках настоящего исследования в соответствии с поставленными целью и задачами обследовано 90 пациенток с ХЭ и бесплодием и 30 здоровых женщин. Пациенток группы исследования рандомно разделили на 2 подгруппы: в подгруппу сравнения вошли 30 женщин с ХЭ и бесплодием, которые получили стандартное лечение ХЭ, в основную подгруппу - 60 женщин с ХЭ и бесплодием, которым в стандартную схему лечения ХЭ был включен бактериальный липополисахарид (бесплодие - показание к назначению, согласно инструкции к препарату, регистрационный номер PN003478/01, дата регистрации 22.03.2019 г). Группу контроля составили 30 здоровых женщин с изолированным мужским фактором бесплодия в супружеской паре, проходящих прегравидарную подготовку к циклу ЭКО.

Все женщины, вошедшие в исследование, находились в активном

репродуктивном периоде, согласно критериям STRAW+10 (18-40 лет), с преобладающим количеством обследованных пациенток в возрасте 26-35 лет: в группе исследования - 52 (57,8%), в группе контроля - 18 (60%) ($p>0,05$), что не противоречит данным литературы [117, 158, 215, 280]. Из них большинство женщин на момент вступления в исследование состояли в первом зарегистрированном браке: в группе исследования - 69 (76,7%), в контрольной - 27 (90%) ($p>0,05$).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту *menarche*, продолжительности менструального цикла и длительности менструации, что согласуется с данными литературы [8, 42, 52, 117, 158].

При анализе менструальной функции обращает на себя внимание, что в группе с ХЭ по сравнению с группой контроля чаще имели место гиперменструальный синдром (30% и 3,3%, $p=0,006$) и дисменорея (41,1% и 0; $p=0,001$). В литературе встречаются противоречивые данные относительно нарушения менструальной функции у пациенток с ХЭ, что, возможно, связано с различной длительностью течения эндометриальной дисфункции у женщин, взятых в исследование. Определить среднюю продолжительность ХЭ в каждом случае не представляется возможным, так как у большинства пациенток не удастся точно установить дебют заболевания. Как правило, при более раннем выявлении ХЭ чаще встречаются обильные менструации и дисменорея, а при длительном течении заболевания, когда уже начинает идти речь о «тонком эндометрии», доминирующим проявлением становится гипоменструальный синдром в виде скудных менструаций [90, 158, 174].

Сравниваемые группы были сопоставимы по началу половой жизни, которая была в большинстве случаев вне брака, что согласуется с исследованиями В. А. Колмык (2019 г.) и Г. Х. Толибовой (2018 г.) [58, 158].

При анализе репродуктивной функции выявлено, что в каждой из исследуемых групп отмечены беременности, которые завершались родами, при этом в 50% случаев родоразрешение было путем операции кесарева сечения ($p>0,05$). Во всех группах встречались женщины с медицинским

абортом и самопроизвольным выкидышем до 12 недель, а также погибшей и внематочной беременностью ($p>0,05$). Следует сделать акцент на том, что в группе контроля все неудачные беременности связаны с нарушениями в генетическом материале мужчины из супружеской пары. Внутриматочные вмешательства и высокая частота искусственных аборт, неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей, очевидно, являются ключевым звеном для эндометриальной дисфункции, что согласуется с работами Г.Х. Толибовой (2018 г.) [158].

В сравниваемых группах частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия была одинаковой (45 (50%) и 15 (50%) соответственно; $p>0,05$). Стаж бесплодия в группе контроля - 4,5 (2-9) лет - был значимо выше в отличие от группы ХЭ - 2 (1,5-3) года ($p=0,000$), что объясняется длительностью обследования и лечения в отделении ВРТ. Давность установления диагноза бесплодия в группе ХЭ может быть свидетельством последовательных и углубленных структурных изменений в эндометрии с течением времени ввиду позднего диагностирования ХЭ. Наши данные согласуются с мнением других исследователей [8, 25, 52, 117, 158]. Также обращает на себя внимание факт совпадения периода бесплодия с наиболее «активным» в репродуктивном плане возрастом.

Давно известно, что факторами риска развития ХЭ являются все инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливание полости матки, биопсия эндометрия), а также использование внутриматочных спиралей [36, 78, 137, 168, 188, 173, 223, 318].

По последним данным помимо общеизвестных факторов в виде внутриматочных контрацептивов и внутриматочных вмешательств, большое внимание уделяется многоплодию в анамнезе, длительным менструациям и другим аномальным маточным кровотечениям, бактериальному вагинозу, эндометриозу, гиперплазии эндометрия, а также подслизистой миоме матки [78, 105, 188].

Также в качестве факторов риска развития ХЭ исследователи выделяют

инфицирование генитального тракта (в т.ч. перенесенные ранее инфекции, передающиеся половым путем) и мочевыводящих путей [63, 137, 156, 168, 173]. Многие авторы рассматривают дисбиотические изменения во влагалище у больных с ХЭ как предрасполагающий фактор к развитию воспаления в эндометрии [74].

Среди соматической патологии наиболее часто отечественные авторы в своих работах отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, верхних отделов дыхательных путей, ЛОР-органов [36, 137, 168], инфекции детского возраста [173] как наиболее значимые факторы риска развития ХЭ при репродуктивных нарушениях. В литературе описан «cross-organ» - эффект для органов малого таза, при котором патологические изменения в них могут быть индуцированы острым/хроническим воспалением в близлежащих/отдаленных органах за счет активации вегетативной нервной системы и при участии различных медиаторов, включая цитокины, т. е. развитием и поддержанием персистенции системного воспалительного ответа [77, 185], который может вызывать избыточную воспалительную реакцию эндометрия при менструации, тем самым формируя морфологический субстрат ХЭ [131]. Превалирование патологии щитовидной железы у женщин с ХЭ и бесплодием, возможно, отражает общность аутоиммунного компонента при различных патологических процессах в организме и их системный характер. В своих работах И.Н. Данусевич (2013 г.) выделяла в качестве фактора риска развития ХЭ еще и аллергические заболевания [36].

Некоторыми авторами к факторам риска развития ХЭ отнесены перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах брюшной полости [36, 137, 168].

В единичных работах в качестве фактора риска развития ХЭ у женщин отмечена проводимая лучевая терапия в области малого таза [104, 152].

В ряде работ также показано, что «хронический» стресс индуцирует локализованное воспаление в матке и вызывает иммунно-эндокринное

нарушение, связанное с бесплодием, выкидышем, поздними осложнениями беременности и нарушением развития плода, и приводит к значительному снижению уровня прогестерона с последующим нарушением активности uNK-клеток [295, 313].

Одним из звеньев патогенеза ХЭ является перекисное окисление липидов. В мировой литературе показано, что окислительный стресс, опосредованный токсическими привычками (курение), чрезмерным загрязнением окружающей среды, аллергией, нарушением сна также предрасполагает к хроническому воспалению. Документирована корреляция с бесплодием, самопроизвольным абортом, привычным невынашиванием беременности и преэклампсией [266, 276, 306, 323, 335].

Полученные в ходе настоящей работы данные не противоречат общеизвестным сведениям относительно характеристики факторов риска развития ХЭ у женщин с репродуктивными неудачами: патология щитовидной железы, нарушение менструальной функции, хронический тонзиллит, табакокурение, среднее образование, вагинит и операции на органах малого таза в анамнезе.

Несмотря на разработку многочисленных способов диагностики ХЭ, «золотым» стандартом верификации данного диагноза по-прежнему остается морфологическое исследование эндометрия.

В собственном исследовании было продемонстрировано, что морфологическая картина биоптатов эндометрия характеризуется сочетанием вариабельности структурных изменений с типичными диагностическими признаками ХЭ. При верификации данной патологии эндометрия мы руководствовались основными стандартами морфологической диагностики ХЭ [151, 215, 223, 229, 249, 318]. Глубина и степень выраженности структурных изменений в эндометрии патогенетически связана с особенностями волнообразно-прогрессирующего течения ХЭ в сторону перестройки его в индифферентную соединительную ткань. При этом, чем ярче эти изменения, тем в большей степени выражена функциональная

недостаточность слизистой оболочки матки [114, 133-134, 163].

В нашем исследовании мы установили, что воспалительная инфильтрация и гиповаскуляризация эндометрия, очаговый фиброз стромы и неполноценная гестационная перестройка желез составляют структурную основу эндометриальной недостаточности у женщин с бесплодием на фоне ХЭ, и занимают ведущее место в структуре причин неполноценной имплантации и плацентации. Описанные выше патоморфологические особенности эндометрия и данные ряда исследователей подтверждают, что раскрытие концепции патогенеза ХЭ и устранение морфофункциональной недостаточности воспаленного эндометрия невозможны без анализа структурных изменений на органном и тканевом уровнях [50, 114, 143, 331].

Для повышения качества и точности диагностики ХЭ у женщин с бесплодием в комплекс стандартного морфологического исследования биоптатов эндометрия нами был включен метод морфометрии структурных компонентов слизистой оболочки матки. Это позволило определить структурную основу ХЭ и выявить взаимосвязь между структурными нарушениями слизистой оболочки матки, на основании чего более детально охарактеризовать морфофункциональные изменения эндометрия при ХЭ, в том числе оценить эффективность лечения ХЭ у женщин с бесплодием на микроуровне. При морфометрическом исследовании биоптатов эндометрия мы пришли к выводу, что основными признаками ХЭ у женщин с бесплодием является перигландулярная периваскулярная воспалительная инфильтрация с начальными признаками фибробластической трансформации клеток, повышенная клеточность стромального компонента и значимое уменьшение удельной площади сосудов с истончением их стенки. Выявленные сосудистые нарушения могут быть обнаружены и при ультразвуковом доплеровском исследовании.

При ультразвуковой доплерометрии сосудов матки в «окно имплантации» нами было подтверждено, что в маточных артериях наблюдается повышение средних значений уголнезависимых показателей

сосудистого сопротивления (PI, IR). В последние годы особую актуальность приобретает изучение нарушений кровоснабжения эндометрия среди пациенток, страдающих бесплодием. При данной патологии многие авторы отмечают повышение резистентности как в маточных артериях, так и в микроциркуляторном русле эндометрия [59, 76, 129]. Эти данные согласуются с результатами проведенной морфометрии образцов эндометрия, где было показано значимое уменьшение удельной площади сосудов в слизистой оболочке матки у женщин с ХЭ и бесплодием ($p=0,002$). В проведенном нами исследовании также как и в работах Л.И. Мальцевой и соавторов (2014 г.) диагностировано увеличение IR в маточных артериях при эндометрите ($1,09 \pm 0,02$) и более низкие показатели данного параметра у здоровых женщин до $0,7 \pm 0,05$ [76]. В работах же И.А. Озерской и соавторов (2019 г.) выявлены монотонно изменяющиеся значения угонезависимых индексов (PI и IR) как у здоровых женщин, так и у пациенток с ХЭ, без достоверного повышения данного параметра за исключением больных с гипопластическим морфотипом, у которых IR в среднем составил 0,93 с колебаниями от 0,82 до 1,0 [101].

Установлено, что показатель PI является одним из наиболее важных доплерографических маркеров эндометриальной рецептивности. Так, значения PI маточных артерий в интервале 2,0—3,0 в конце фолликулярной фазы наиболее благоприятны для успешной имплантации [65, 204, 321]. Также имеются данные, согласно которым для оценки рецептивности эндометрия целесообразно одновременно оценивать показатели S/D и IR в спиральных артериях [65].

При проведении УЗИ матки во вторую фазу менструального цикла у женщин группы исследования были выявлены общепринятые сонографические признаки воспаления [18, 49, 77-78, 99-100, 102]: наличие диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия - 90 (100%), гиперэхогенных включений в базальном слое - 65 (72,2%) и неровность линии смыкания - 15 (16,7%). Значение УЗИ в диагностике ХЭ до

сих пор остается предметом дискуссий. Суждения исследователей варьируют от бесспорной достоверности до сомнительной ценности данного метода верификации ХЭ [9, 68].

Одним из наиболее перспективных методов, характеризующих выраженность патологического процесса в эндометрии является комплексный анализ менструальной крови, о чем и ранее сообщалось отечественными и зарубежными исследователями [38, 107, 270]. Предпринимались попытки верифицировать ХЭ путем обнаружения в МВ различных субстанций: растворимого антигена лейкоцитов — РАЛ-2 [107], интерлейкинов [243], бактериального эндотоксина [107], а также эндометриального белка альфа-микроглобулина фертильности [126]. В доступной литературе мы не обнаружили сведений о комплексной оценке эндометрия на основании определения нескольких разносторонних по своей биологической роли параметров менструальной крови, которая позволила бы составить объективное представление об этиопатогенетических аспектах ХЭ у женщин с бесплодием и прогнозировать восстановление морфофункционального состояния эндометрия.

Для углубленного изучения этиопатогенетических аспектов ХЭ нами предложен ряд лабораторных показателей, которые ввиду их биологической роли и простоты определения, возможно, оценивать в менструальной крови: показатели ПОЛ и АОЗ, маркеры воспаления и клеточной деструкции, метаболиты оксида азота, содержание которых отражают выраженность воспалительной реакции, оксидативного стресса и гипоксии. В доступной литературе отсутствуют сведения об общепринятых нормативных значениях показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ, NOx в менструальной крови. В связи с этим мы определили их содержание у 30 здоровых женщин.

Общепризнанно, что универсальным механизмом развития всех патологических процессов, в т.ч. и ВЗОМТ, является оксидативный стресс [113]. С точки зрения нормальной физиологии, ПОЛ необходимый процесс для образования стероидных гормонов, медиаторов воспаления, цитокинов и

тромбоксанов. Однако, когда количество продуктов обмена данных химических реакций превышает максимально допустимое значение, продукты ПОЛ повреждают органеллы клетки, нарушают синтез ДНК и белков, для предотвращения этого в действие вступает АОЗ, снижающая количество свободных радикалов кислорода. Если АОЗ не успевает утилизировать метаболические продукты ПОЛ с необходимой скоростью, то они начинают накапливаться в тканях и выступать в роли эндогенных токсинов [124, 130]. Кроме того, научно доказано, что избыточное содержание МДА усиливает синтез тромбксана А₂ и запускает процесс тромбообразования [22]. Таким образом, оксидативный стресс возникает в случаях нарушения баланса между избыточной продукцией активных форм кислорода и АОЗ, приводя к нарушению функции и гибели клеток эндометрия [124, 130].

В мировой научной литературе имеются результаты исследований, подтверждающие тот факт, что у больных с очагами хронического воспаления процессы ПОЛ значительно усилены и приводят к развитию окислительного стресса. Причем эта чрезмерная активация присутствует как в фазу ремиссии, так и в фазу обострения, и ведет к накоплению в организме конечного продукта ПОЛ – МДА [167].

Из этого вытекает, что высокоинформативным является предложенный нами способ диагностики ХЭ на основе определения содержания МДА (маркера воспаления) в менструальной крови. В силу того, что в нашем исследовании у женщин с ХЭ и бесплодием в МВ уровень МДА был существенно выше, чем в группе контроля: 7,53 (5,7-9,9) нмоль/мл и 4,3 (3,4-4,8) нмоль/мл соответственно ($p=0,000$), причем в 84,4% он превышал верхнюю границу – 4,8 нмоль/мл группы контроля. Полученные нами результаты позволяют провести объективную малоинвазивную диагностику патологического процесса в эндометрии. При содержании МДА в менструальной крови более 4,5 нмоль/мл, диагностируют ХЭ (точность (88,3%), специфичность (98%) и чувствительность (79,6%)). Способ легко

воспроизводим, малоинвазивен, не имеет существенных экономических затрат и может быть использован наряду с традиционными лабораторно-инструментальными исследованиями.

Одним из классических проявлений физиологического воспалительного процесса является менструация, сопровождающаяся повышением концентрации простагландинов, цитокинов, фактора некроза опухоли α в эндометрии [101], при избыточной выработке которых развивается ХЭ. Повышенное содержание СРБ в менструальной крови у женщин с ХЭ в отличие от группы контроля в нашем исследовании свидетельствует об избыточности выраженности воспалительной реакции. Известно, что СРБ является одним из индикаторов воспаления, который вырабатывается печенью под действием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 11, γ -интерферона) в ответ на микробную инвазию [234, 233, 279]. Его уровень закономерно отражает выраженность воспалительного и некротического процесса. Данный маркер не обладает специфичностью [79].

Результаты исследований менструального цикла показали, что уровни СРБ в сыворотке крови значительно варьируют в течение менструального цикла. Сообщалось, что СРБ снижается во время фолликулярной фазы и достигает самого низкого уровня в ожидаемый день овуляции (среднее значение - 0,45 мг/л). Затем СРБ увеличивается в лютеиновую фазу и достигает своего наивысшего уровня во время менструаций (среднее значение - 0,74 мг/л). Было замечено, что вариация СРБ на 50% выше во время менструаций по сравнению с остальной частью цикла (0,82 против 1,23 (мг/л)) [239].

Однако оценка уровня СРБ в женской репродуктивной системе затруднена, поскольку его концентрация в сыворотке крови не может точно отражать его локальный уровень [291]. Ранее изучение СРБ в менструальной крови не проводилось.

Основываясь на этом, было изучено количественное содержание СРБ в менструальной крови у женщин с ХЭ при бесплодии и установлено, что этот

показатель коррелирует с наличием хронического воспаления в эндометрии. Так среднее содержание СРБ в менструальных выделениях составило 1,45 (0,4-9,2) мг/л, тогда как в группе контроля - 0,26 (0-0,58) мг/л ($p=0,000$), причём в 74,5% данный показатель превышал верхнюю границу – 0,58 мг/л группы контроля. Нами разработан диагностический критерий ХЭ у женщин с бесплодием. При содержании СРБ более 0,6 мг/л можно диагностировать ХЭ (точность 93,3%, чувствительность 100% и специфичность 86,5%).

Учитывая данные предыдущих исследований, повышение содержания МДА может быть связано как с усиленным воспалительным ответом, так и с ослаблением антиоксидантной активности [167]. Считается, что наиболее важными параметрами АОЗ являются: S — светосумма за 30 с — в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи СРО, эта величина обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы; $tg_{2\alpha}$ — параметр, характеризующий скорость спада процессов ПОЛ, который обратно пропорционален активности АОЗ [91]. В нашем исследовании мы проследили изменение параметров хемилюминисценции - увеличение S и снижение $tg_{2\alpha}$ на локальном уровне как следствие ускорения процессов ПОЛ и ослабление АОЗ при ХЭ.

Проведенные ранее исследования доказывают взаимосвязь системы гемостаза и свободнорадикальных процессов. Регулярный контакт токсина с мембранами тромбоцитов приводит не только к увеличению содержания МДА и других липоперекисей, но и ускоряет синтез тромбоксана с последующим нарушением микроциркуляции и развитием тканевой гипоксии за счет сужения сосудов и активации агрегации тромбоцитов [22].

Одним из маркеров нарушения функции эндометрия в нашем исследовании послужило содержание ЛДГ в менструальной крови. Этот показатель коррелирует с наличием ХЭ. Так среднее содержание ЛДГ в менструальной крови составило 4778,5 (2284,6-6284) мг/л, тогда как в группе контроля - 1847,2 (855,2-2324,7) мг/л ($p=0,000$), причём в 76,5% изучаемый параметр превышал верхнюю границу – 2324,7 мг/л группы контроля. ЛДГ –

цинксодержащий внутриклеточный фермент, который катализирует окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. Нормальные ткани используют аэробное окисление (окисление глюкозы до CO_2 и H_2O) как средство производства энергии. Анаэробный гликолиз (окисление глюкозы до молочной кислоты) включается в отсутствие или при недостаточном количестве кислорода. Обсуждалось предположение, что фракции IV и V наиболее вовлечены в анаэробный гликолиз [320].

Описано электрофоретическое разделение фракций ЛДГ в нормальной эндометрии. Фракции I, II и III преобладают в пролиферативной фазе цикла, тогда как фракции III, IV и V наиболее выражены в секреторной фазе [320].

В условиях нарушения микроциркуляции и развития тканевой гипоксии при ХЭ максимально активируется гликолиз. Продукт гликолиза, пировиноградная кислота (пируват) накапливается в цитоплазме и поступает в митохондрии. В анаэробных условиях пируват в реакции, катализируемой ЛДГ (заключительный этап гликолиза) восстанавливается до лактата. Одновременно НАДН, кофермент ЛДГ, окисляется до НАД^+ , который вновь используется на окислительном этапе гликолитического пути. Лактат диффундирует в кровь и поступает в печень, где конвертируется в глюкозу. Образование лактата временно заменяет аэробный метаболизм глюкозы и частично переносит этот процесс из матки в печень.

Известно, что на определенном этапе гипоксии, развивающейся в тканях, энергетический дефицит становится причиной дополнительного повреждения клеточных мембран [83]. При ХЭ избыточный воспалительный ответ протекает с интенсификацией ПОЛ и сопровождается деструкцией клеток с гипорегенерацией эндометрия.

Таким образом, при заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток в условиях тканевой гипоксии, активность ЛДГ повышается [264]. В связи с этим данный фермент является важным маркером тканевой деструкции, что подтверждается в нашем исследовании

высоким содержанием ЛДГ в менструальной крови.

В доступной литературе имеются данные об особенностях изменений ЛДГ в периферической крови при эндометриозе [106] и дифференциальной диагностике дисгермином [80]. Ранее параметр ЛДГ в сыворотке периферической и менструальной крови при ХЭ не изучался.

Воспалительная реакция возникает в ответ на такой раздражитель, как повреждение ткани или присутствие вторгшегося патогена. Наряду с набором цитокинов и хемокинов, высвобождаемых во время воспаления, инфильтрирующие макрофаги и нейтрофилы выделяют NO α , который участвует в уничтожении возбудителя [298]. Кроме того, известно, что NO опосредует воспалительную реакцию, ингибируя или индуцируя воспаление различными путями [267, 299-300, 312, 324]. Было показано, что он активирует и ингибирует фактор транскрипции, ядерный фактор каппа В. Активируя его, NO индуцирует образование провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , которые, как считается, вызывают хронический воспалительный ответ. Однако NO также может вызывать ингибирование ядерного фактора каппа В за счет увеличения продукции его ингибитора [301, 303]. Аналогичным образом было показано, что NO ингибирует адгезию нейтрофилов, предотвращая проникновение лейкоцитов в очаг воспаления [237]. Также он увеличивает сосудистую проницаемость стенки сосуда, так что лейкоциты могут достичь пораженной ткани [245]. Считается, что уровень продуцируемого NO определяет, действует ли NO как провоспалительный или противовоспалительный медиатор [198].

Изучение уровня NO в биологических жидкостях затруднено из-за его короткого периода полураспада, поэтому изучают его метаболиты, которые образуются при окислении NO - нитриты (NO $_2$) и нитраты (NO $_3$) [260].

Восстановление нитритов до NO происходит преимущественно в условиях гипоксемии или ацидоза. Было проведено множество исследований, согласно которым отличительной чертой ишемического повреждения является истощение запасов высокой энергии, приводящее к

митохондриальной дисфункции с последующим образованием активных форм кислорода [246], которые продолжают оказывать негативное воздействие на клетки, и инициируют ПОЛ с дальнейшим продолжением нарушения прооксидантного равновесия.

Суммарное содержание нитритов и нитратов (NOx) – метаболитов NO - в группах исследования и контроля статистически не различалось, что указывает на низкий уровень компенсаторной вазодилатации сосудистого компонента эндометрия при ХЭ.

Особый интерес представляет исследование взаимосвязи дисбиоза влагалища и наличия ХЭ. На данный момент постулировано многими исследованиями четкая связь бактериального вагиноза и ВЗОМТ в целом, и ХЭ в частности [74]. Кроме того, в последнее время переоценивается структура этиологических факторов развития ХЭ, где баквагиноз-ассоциированные возбудители занимают одно их ведущих мест в формировании воспалительных заболеваний органов малого таза [262]. В нашем исследовании получены данные, аналогичные, результатам представленным в мировой научной литературе. У всех женщин с ХЭ при бесплодии имел место вагинальный дисбиоз.

Результаты микробиологического (культурального) исследования свидетельствовали о преимущественно ассоциативном характере условно-патогенной флоры, что подтверждается данными литературы [31-33, 117, 158, 218, 220]. Обнаруженные выраженные дисбиотические расстройства во влагалище у пациенток с ХЭ и бесплодием лишней раз подтверждают вероятность восходящего инфицирования полового тракта с последующей контаминацией эндометрия [74]. Разными авторами показано, что в микробиоте эндометрия у пациенток с нарушением фертильной функции выявляются персистирующие микст-инфекции. При этом многие исследователи подчеркивают ведущую роль УПМ в качестве контаминантов и потенциальных этиологических микробных патогенов ХЭ [32-33, 158, 218, 288].

Следует отметить, что в нашем исследовании была отведена важная роль тщательной элиминации патогенных микроорганизмов у пациенток с ХЭ и бесплодием, т.к. именно характер контаминирующей флоры был взят за основу этиопатогенетического подхода к терапии данной патологии.

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного обследования всем 90 пациенткам с ХЭ и бесплодием была назначена антибактериальная и противовоспалительная терапия.

Целесообразность совместного применения бактериального липополисахарида в комплексе противовоспалительной терапии была обоснована нами, исходя из известных этиопатогенетических механизмов его влияния на эндометрий. В частности, препарат обладает широким иммуномодулирующим действием за счет активации гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковой, ретикулоэндотелиальной и фибринолитической систем, усиливает фагоцитоз, активирует макрофаги, стимулирует продукцию интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2), фактора некроза опухоли α и интерферона α , оказывает противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, препятствует синтезу коллагена фибробластами, ускоряет процесс созревания фиброцитов. Стимуляция активности гиалуронидазы и подавление образования коллагеновых волокон в фибробластах обеспечивает увеличение проницаемости тканей, улучшение фибринолитических свойств крови и ускорение проникновения лекарственных веществ в очаг поражения, способствует рассасыванию очагов воспаления, восстановлению кровообращения, препятствует формированию и ускоряет рассасывание образовавшихся спаек.

В 80-е годы, согласно инструкциям Минздрава, прежде чем приступить к лечению хронического воспалительного заболевания, необходимо было назначать гоновакцину или Пирогенал [64]. В последнее десятилетие вновь возрос интерес к данному препарату. В гинекологии появляются исследования, подтвержденные патентами, связанные с использованием в качестве иммуностимулирующей терапии препарата бактериального

липополисахарида: способ лечения эктопии шейки матки (Н.Ф. Хворостухина и др., 2015 г.) и способ комплексного консервативного лечения миомы матки (А.А. Плеханов и др., 2017 г.). В результате исследований была скорректирована официальная аннотация к препарату, где в разделе «показания к применению» присутствуют такие этиологические факторы нарушения фертильной функции как воспалительные заболевания придатков матки, бесплодие, хронический простатит [179]. Многие исследования последних лет посвящены изучению действия бактериального липополисахарида на восстановление фертильной функции при репродуктивных неудачах. Однако эти исследования касаются изучения системного действия бактериального липополисахарида на иммунологические показатели. Он воспринимается исследователями как мощный иммунокорректор. Считается, что иммуномодулирующая терапия должна проводиться с учетом иммунного статуса. Показанием к ней является длительное хроническое течение рецидивирующего процесса, а также смешанные инфекции (микст-инфекции), в особенности при отсутствии эффекта от предыдущих курсов этиотропной терапии. Кроме того, некоторые антибактериальные препараты снижают иммунитет. Одновременное назначение антибиотиков и иммуномодуляторов позволяет усилить эффективность терапии [64].

С учетом вышеописанных эффектов, бактериальный липополисахарид был рекомендован клиническим протоколом «неразвивающаяся беременность» для усиления опсонизации микроорганизмов [93]. Так же была показана эффективность пирогенала в комплексном лечении ХЭ в виде восстановления структурно-функциональных характеристик эндометрия, нестрессовых адаптационных реакций, развития нормореактивности. Однако, оценка восстановления морфофункциональных характеристик эндометрия проводилась лишь по купированию различных морфотипов ХЭ, без углубленного анализа морфометрических параметров хронического воспаления эндометрия - удельной площади воспалительного инфильтрата,

фиброза, сосудистого и железисто-стромального компонента [23].

При ХЭ имеют место изменения местного и системного иммунитета, которые обуславливаются длительностью заболевания, степенью нарушения иммунной системы. Учитывая данный факт, Е.В. Ковин и др. (2019 г.) впервые оценили влияние бактериального липополисахарида на восстановление фертильной функции у женщин с бесплодием, ассоциированным с ХЭ. В результате своего исследования авторы пришли к выводу о том, что данный препарат воздействует не только на иммунитет, на улучшение распознавания клетками патогенов и на состояние спаек в брюшной полости, но и на гормональный фон, способствуя наступлению беременности, тем самым улучшая состояние репродуктивной системы организма [149].

Большинство отечественных и зарубежных ученых утверждают, что контроль адекватности проведенной комплексной терапии ХЭ рациональнее проводить не ранее, чем через 2 месяца после окончания лечения. Важно подчеркнуть, что оценка эффективности терапии ХЭ сводится не столько к учёту динамики клинических симптомов заболевания, сколько к оценке характера изменений в морфофункциональном состоянии эндометрия при проведении УЗИ органов малого таза и аспирационной биопсии слизистой оболочки матки с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия [164].

Результаты собственных исследований показали значительный saniрующий эффект в подгруппе с оригинальной схемой лечения ХЭ. Во всех посевах патогенная флора не в диагностически значимом титре, а из накопительной среды. По нашим данным частота встречаемости стерильных посевов была выше в основной подгруппе ($p=0,04$). Очевидно, подобный микробиологический эффект обусловлен взаимопотенцирующими влияниями бактериального липополисахарида и антибиотика, а также улучшением доступа противовоспалительного препарата в очаг воспаления за счет воздействия иммунокорректора [64].

Эффективность лечения ХЭ тесным образом связана с особенностями морфофункциональной перестройки железистого эпителия, стромального компонента и спиральных артерий эндометрия [164].

По результатам проведенного нами исследования также как и в работах В.Е. Радзинского (2021 г.) установлено, что применение бактериального липополисахарида оказывает положительное влияние на динамику эхографических параметров слизистой оболочки матки, способствует восстановлению нормоценоза и адекватной секреторной перестройки эндометрия [93]. Дополнительно, для оценки эффективности реабилитации нами разработаны морфометрические параметры, позволяющие наиболее полно проанализировать особенности морфофункциональной перестройки эндометрия при лечении ХЭ у женщин с бесплодием.

При морфологическом исследовании эндометрия после лечения установлено уменьшение удельной площади воспалительного инфильтрата у женщин основной подгруппы в 2,5 раза ($p=0,008$), при этом в подгруппе сравнения данный параметр не отличался от исходных значений ($p>0,05$). Установленный факт мы связываем с аутоиммунными механизмами развития ХЭ. По данным ряда авторов, длительная стимуляция иммунной системы персистирующим инфекционным агентом индуцирует развитие аутоиммунных реакций, вторичного иммунодефицита и иммуносупрессии, что снижает эффективность антибактериальной терапии и способствует хронизации воспалительного процесса [15].

Одним из неблагоприятных исходов ХЭ является гиповаскуляризация эндометрия, обусловленная в первую очередь воспалительными изменениями в слизистой оболочке матки. Воспалительные изменения в эндометрии, гиповаскуляризация стромы эндометрия, очаговый фиброз являются основными причинами нарушения рецептивности эндометрия [114].

Установлено, что использование препарата бактериального липополисахарида в комплексной терапии ХЭ у женщин с бесплодием

сопровождается значимым уменьшением удельной площади воспалительного инфильтрата ($p=0,008$), поствоспалительного фиброза стромы ($p=0,000$), и улучшением васкуляризации слизистой оболочки матки за счет увеличения удельной площади сосудов ($p=0,04$) и толщины сосудистой стенки за счет мышечного компонента ($p=0,04$).

По данным УЗИ в основной подгруппе по сравнению с подгруппой сравнения после лечения установлено: увеличение толщины эндометрия ($p=0,001$), 4-х кратное снижение количества гиперэхогенных включений в базальном слое ($p=0,000$) и исчезновение неровности линии смыкания ($p=0,003$). Данные изменения можно объяснить потенцированием противовоспалительного действия комбинированной схемы лечения ХЭ с добавлением бактериального липополисахарида [64].

Для более детального представления о морфофункциональном состоянии слизистой оболочки матки до и после лечения мы проанализировали доплерометрические параметры (IR, PI) в маточных артериях во второй фазе менструального цикла в предполагаемое «окно имплантации».

После лечения было выявлено снижение IR на 7% и PI на 21,6% от исходного значения в основной подгруппе, что существенно ниже исходных показателей и показателей подгруппы сравнения ($p<0,05$ во всех наблюдениях). Можно сделать вывод о максимальном позитивном воздействии бактериального липополисахарида на микроциркуляторное русло.

Для углубленного изучения этиопатогенетических механизмов лечебного воздействия проводимых методик терапии ХЭ у женщин с бесплодием нами было проанализировано состояние местных показателей ПОЛ и АОЗ, маркеров воспаления и клеточной деструкции, метаболитов оксида азота.

Динамика некоторых показателей ПОЛ в менструальной крови, в частности уменьшение параметра S на 18,2% ($p=0,03$) и увеличение $tg_{2\alpha}$ в 1,4

раза ($p=0,04$) в основной подгруппе, свидетельствует о нормализации ПОЛ и АОЗ.

Анализ МДА менструальной крови при комплексной терапии ХЭ с включением бактериального липополисахарида выявил уменьшение его содержания в 1,8 раза ($p=0,000$), что подтверждает снижение выраженности воспалительной реакции.

В доступной литературе имеются данные об особенностях ПОЛ лишь в периферической крови. Так, И.Н. Данусевич и соавторами (2016 г.) установлено, что процессы пероксидации липидов в периферической крови протекают менее агрессивно и сопровождаются низким содержанием диеновых конъюгатов и отсутствием повышения конечных продуктов пероксидации – МДА [2]. В ряде научных работ отмечена интенсификация ПОЛ в сыворотке периферической крови [34, 92], но отсутствуют сведения об особенностях ПОЛ в менструальной крови, в том числе в динамике после лечения ХЭ.

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

Что касается анализа влияния расширенной схемы лечения ХЭ на маркер клеточной деструкции – ЛДГ, было выяснено, что существенные изменения данного параметра были выявлены в основной подгруппе. Практически в 2,6 раза уменьшилось содержание ЛДГ в менструальной крови в данной подгруппе ($p=0,000$) и приблизилось к уровню группы контроля ($p>0,05$), что свидетельствует о купировании избыточной клеточной деструкции и создании оптимальных условий для регенерации эндометрия.

Изменение NOx в менструальной крови после воздействия бактериального липополисахарида в основной подгруппе в виде его увеличения в 1,4 раза ($p=0,02$) и превышения уровня группы контроля

($p=0,000$) свидетельствует о восстановлении микроциркуляции за счет вазодилатации, увеличения проницаемости сосудистой стенки и угнетения агрегации тромбоцитов, поскольку данный препарат оказывает мощное действие на фибринолиз, тем самым улучшая реологические свойства крови.

Обобщая всё вышесказанное можно предложить следующую схему вероятного патогенеза развития ХЭ с участием биомаркеров менструальной крови (показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ и NOx) и эффективность применения бактериального липополисахарида (рис. 6. 1.).

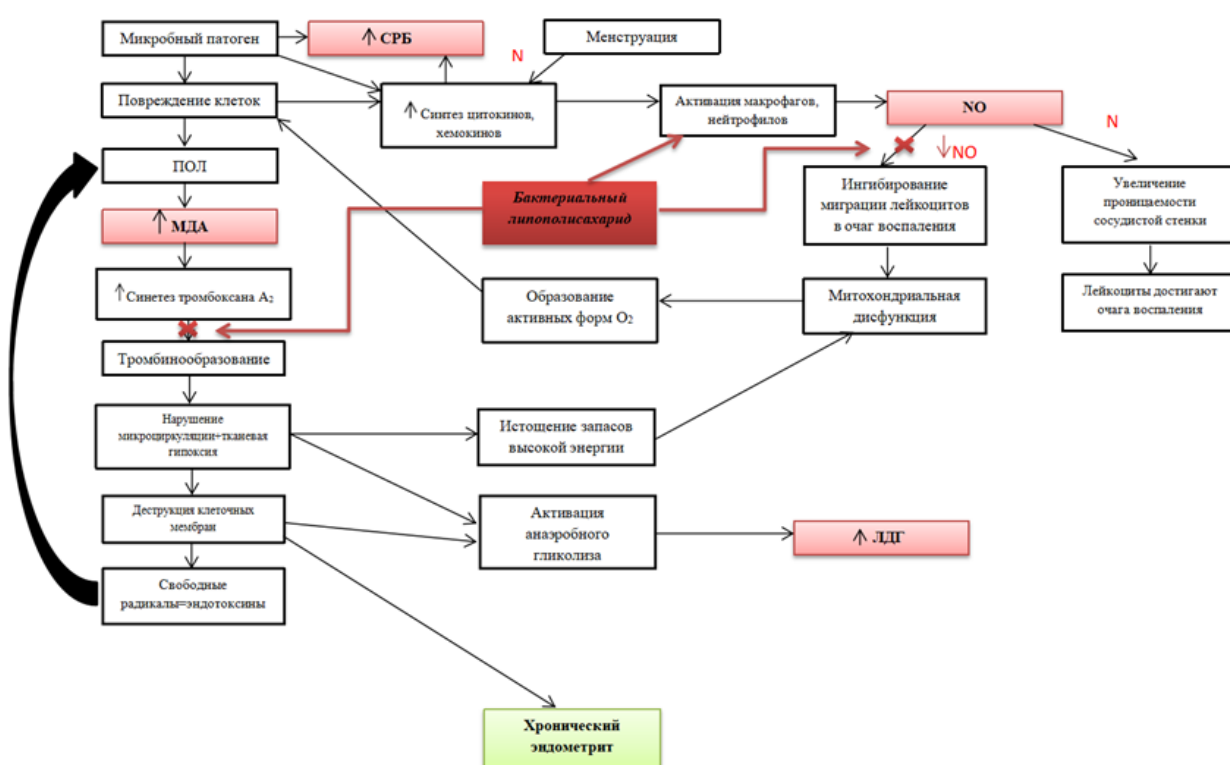


Рисунок 6.1. Схема патогенеза хронического эндометрита у женщин с бесплодием с участием биомаркеров менструальной крови (показателей ПОЛ, СРБ, ЛДГ и NOx) и эффективность применения бактериального липополисахарида

Именно восстановление фертильной функции женщины и рождение живого ребенка является конечной целью всех лечебных и реабилитационных мероприятий при репродуктивно значимой патологии эндометрия.

В рамках настоящего исследования осуществлялся подробный анализ

репродуктивных исходов обследованных пациенток после проведения терапии ХЭ. Динамическое наблюдение проводилось в течение 6 месяцев после лечения. В течение всего времени планирования беременности женщинам назначался микронизированный вагинальный прогестерон 200 мг/сутки со 2-го постовуляторного дня (по базальной температуре и по тестам для определения овуляции) в течение 10 дней. Мы придерживались мнения большинства исследователей, которые утверждают, что гормональная поддержка необходима после антибактериальной терапии не столько для увеличения толщины эндометрия и улучшения его микроциркуляции, сколько для уменьшения избыточного системного воспалительного ответа [71, 143].

Схема лечения ХЭ с включением бактериального липополисахарида позволяет значительно увеличить частоту наступления спонтанной беременности у женщин с бесплодием (ОШ–4,4; 95% ДИ–1,05-30,7; $p=0,04$).

Таким образом, учитывая сведения, полученные нами об успешной реализации репродуктивной функции у пациенток с ХЭ и бесплодием, очевидно, что комплексная этиопатогенетическая терапия хронического воспаления эндометрия по предложенной методике способствует полноценной имплантации и плацентации у большинства женщин данной категории.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОЗ – антиоксидантная защита
- БАВ – биологически активные вещества
- БХЛ – биохемилюминисценция
- ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ДИ – доверительный интервал
- ИЛ - интерлейкин
- ИППП – инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МВ – менструальные выделения
- МДА – малоновый диальдегид
- МКБ-Х – Международная классификация болезней десятого пересмотра
- НАД – никотинамидадениндинуклеотид
- НАДН – никотинамидадениндинуклеотид в восстановленной форме
- НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
- ОШ – отношение шансов
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РАЛ – растворимый антиген лейкоцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- СРО – свободнорадикальное окисление
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УПМ - условно-патогенная микрофлора
- ХЭ - хронический эндометрит
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- IR - индекс резистентности Пурсело
- NO – оксид азота

NO_x - суммарное содержание нитратов и нитритов

PI - пульсационный индекс Гослинга

S/D - систоло-диастолическое соотношение

STRAW+10 – stages of reproductive aging workshop (классификация стадий репродуктивного старения женщин)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Л. М. Ятрогения на модели оперативной гинекологии / Л. М. Абдуллаева, А. Д. Доника // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5-2. – С. 177–178.
2. Активность процессов перекисного окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом / И. Н. Данусевич, Н. А. Курашова, Я. Г. Надеяева [и др.] // Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 3-2 (109). – С. 16–19.
3. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г. О. Кливленд, И. В. Ключаров, Р. А. Дзамуков [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 41–46.
4. Александрова, Т. Н. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) / Т. Н. Александрова, С. Ю. Юрьев // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 4(83). – С. 70–74.
5. Аномальное гиперметилирование генов HOXA 10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих, А. И. Осипьянц, Л. И. Мальцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 69–73.
6. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности / И. О. Маринкин, В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина». – 2012. – № 5. – С. 223–230.
7. Ахундова, Н. Н. Использование современных миниинвазивных технологий в диагностике и лечении трубно–перитонеального бесплодия / Н. Н. Ахундова // Клінічна хірургія. – 2015. – № 1. – С. 65–68.

8. 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.
9. Базарбаева, Д. А. Хронический эндометрит: современные аспекты диагностики и клинические критерии / Д. А. Базарбаева, М. А. Юсупова // Проблемы современной науки и образования. – 2020. – № 8(153). – С. 48–52.
10. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма / И. А. Иванова, А. А. Труфанова, А. В. Филиппенко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – С. 79–84. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-79-85.
11. 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, 2014. – С. 14-16.
12. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, Л. Д. Оразмурадова [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. – 786 с. – ISBN: 978-5-9500380-9-9.
13. Бессуднова, И. Ю. Варианты лечения хронического эндометрита у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности / И. Ю. Бессуднова, Е. С. Кожевникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, Спецвыпуск. – С. 60–62.
14. Блесманович, А. Е. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Международный журнал экспериментального образования. – 2017. – № 4(1). – С. 18–21.

15. Блесманович, А. Е. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Главный врач Юга России. – 2019. – № 2(66). – С. 46–51.
16. Бочков, В. В. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика / В. В. Бочков, А. Н. Плеханов, Ц. Б. Цыденова // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2015. – № 12. – С. 30–38.
17. Буданов, П. В. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / П. В. Буданов, Ж. Д. Новахова, А. А. Чурганова // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – № 1. – С. 14–18.
18. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций / М. Н. Буланов. – 2-е издание, перераб. и доп. – Москва: Издательский дом Видар, 2012. – Ч. 1. – 412 с.
19. Бурлев, В. А. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, О. Л. Шишканова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 66. – С. 22–30.
20. Вартамян, Э. В. Современные возможности неинвазивной диагностики эндометриопатии / Э. В. Вартамян, К. А. Цатурова, Е. А. Девятова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра : материалы XXV Юбилейной международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека. – Сочи, 2015. – С. 45–47.
21. 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. DOI: 10.31857/S0320972520110068.
22. Влияние процессов пероксидации в тромбоцитах на систему гемостаза при воздействии сероводородсодержащего газа / Е. В. Голубкина, О. С. Дюкарева, Н. Н. Тризно [и др.] // Журнал медико-биологических исследований. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 40–48. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.40

23. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, Е.А. Калинина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 71–75.
24. Волкова, Е. Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е. Ю. Волкова, И. Е. Корнеева, Е. С. Силантьева // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 57–62.
25. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и "тонким" эндометрием : дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Волкова Екатерина Юрьевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ. – Москва, 2014. – 144 с.
26. Ворошилина, Е. С. Сравнительная эффективность способов получения биоматериала для диагностики цервиковагинального микробиоценоза / Е. С. Ворошилина, Н. С. Землина, Т. А. Гитман // Женская клиника. – 2020. – № 1. – С. 86–95.
27. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Л. В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.]. – Москва, 2021. – 40 с.
28. Восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием физических факторов воздействия / Н. А. Бурова, К. О. Заболотнева, О. В. Аболонина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 4(72). – С. 29–32. DOI 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32.
29. Гейвандова, Э. С. Диагностическая ценность исследования морфологии менструальных выделений в гинекологической практике / Э. С. Гейвандова // Новая наука: стратегии и векторы развития. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 25–30.
30. Глухов, Е. Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами

- бесплодия / Е. Ю. Глухов, А. М. Богданова, Е. Н. Козырева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 32–37.
31. 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.
32. Гомболевская, Н. А. Патогенетическое обоснование терапии хронического эндометрита / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 78–85.
33. Гомболевская, Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Гомболевская Наталья Александровна. – Москва, 2016. – 25 с.
34. Гречканев, Г. О. Нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом и возможности его коррекции / Г. О. Гречканев, И. В. Пономарева, Т. М. Мотовилова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 7–8.
35. Гурьева, В. А. Причины неудач ЭКО у пациенток с трубноперитонеальным фактором бесплодия / В. А. Гурьева, Е. А. Кургускина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 7–3(49). – С. 48–54. DOI: 10.18454/IRJ.2016.49.089.
36. Данусевич, И. Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями / И. Н. Данусевич // Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – №. 4 (92). – С. 111-114.
37. Джамалудинова, А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А. Ф. Джамалудинова, М. М. Гонян // Молодой ученый. – 2017. – № 14(2). – С. 10–13.
38. Диагностическое значение менструальных выделений при гинекологической патологии / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. Р.

- Абжалилова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 12–17.
39. Дробязко, П. А. Обзор зарубежных клинических рекомендаций по гистероскопии / П. А. Дробязко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 2–3(104).– С. 15–24. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.2.065
40. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит : современные подходы к терапии / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // Медицинский альманах. – 2010. – Т. 2, № 11. – С. 182–184.
41. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (Протокол лечения) / А. Н. Абубакиров, Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева [и др.]. – Москва, 2019. – 117 с.
42. Замыслова, В. П. Электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Замыслова Валентина Петровна. – Иваново, 2018 . – 22 с.
43. Золоева, И. А. Реабилитация репродуктивной функции пациенток с нарушением имплантационной способности эндометрия на фоне хронического эндометрита : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Золоева Ирина Асланбековна. – Владикавказ, 2019. – 25 с.
44. Изменение состояния микроциркуляторного русла у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа / А. Х. Гайдарова, Н. В. Котенко, Д. Б. Кульчицкая [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 36–40.
45. Исследование влияния различных видов наноразмерного диоксида кремния на развитие оксидантного стресса и антиоксидантную активность *in vitro* / О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров, Ж. А. Дюжев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 17–21.
46. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности / Е. Б. Ларина, Д. Б. Лозинская, Е. Ю.

- Бугеренко, О. Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 32–37. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-5-32-37.
47. Исследование свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности гибридных композитов с гидроксиапатитом на основе полистирола *in vitro* / О. Г. Ситникова, С. Б. Назаров, О. В. Алексеева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 4. – С. 129–133. DOI: 10.12737/7285.
48. Истмико-цервикальная недостаточность / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 24(S6). – С. 578–602.
49. Казарян, Г. Г. Комплексная ультразвуковая диагностика хронического эндометрита : автореф. дис. канд. мед.наук : 14.01.13 / Казарян Гаяне Геворковна. – Москва, 2021. – 21 с.
50. Калинина, Н. С. Хронический эндометрит : современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь / Н. С. Калинина, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 51–55.
51. Карахалис, Л. Ю. Оценка инфекционных факторов и восприимчивости эндометрия при нарушении репродуктивной функции / Л. Ю. Карахалис, Т. С. Кононенко, Л. Г. Дряева // Женская клиника. – 2020. № 1. – С. 79-85.
52. Клинико-anamнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции / Л. И. Ищенко, А. Л. Унанян, Е. А. Коган [и др.] // Вестник Российской академии высоких наук. – 2018. – Т. 73, № 1. – С. 5–15. DOI: 10.15690/vgramn927.
53. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом / Л. М. Михалева, М. Н. Болтовская, С. А. Михалев [и др.] // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 6. – С. 22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29.

54. Клинико-морфологические детерминанты бесплодия, ассоциированного с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Э. К. Айламазян, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 17–25.
55. Кобаидзе, Е. Г. Хроническое воспаление матки: некоторые патогенетические аспекты / Е. Г. Кобаидзе // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 92–100. DOI: 10.17816/pmj34692-100.
56. Козырева, Е. В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы) / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 4(36). – С. 124–136.
57. 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. – С. 56–62. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6218.
58. Колмык, В. А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.02; 14.01.01 / Колмык Вера Александровна. – Санкт-Петербург, 2019. – 28 с.
59. Колпинский, Г. И. Роль ультразвукового исследования органов малого таза при патологии эндометрия при подготовке к процедуре ЭКО / Г. И. Колпинский, Т. А. Камаева // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 5, № 12. – С. 134–139.
60. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения / Н. А. Илизарова, Р. А. Дзамуков, В. Л. Сабирова [и др.] // Медицинский Альманах. – 2017. – № 6. – С. 72–74.
61. Комплексный подход к лечению бесплодия, обусловленного воспалительными заболеваниями органов малого таза / И. А. Лапина, Л. А.

- Озолия, Н. И. Насырова [и др.] // Гинекология. – 2016. – № 18(2). – С. 56–62.
62. Комплексный подход к лечению больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И. И. Баранов, И. И. Кукарская, Л.Ю. Карахалис // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №. 4 (22). – С. 65-71. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-14008.
63. Копьева, О. В. Качество жизни и психоэмоциональное состояние больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза при различных методах лечения / О. В. Копьева, Тетелютина Ф. К. // Практическая медицина. – 2015. – №. 2-1 (87). – С. 145-149.
64. Кравченко, Е. Н. Контраверсии в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки / Е. Н. Кравченко // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 5. – С. 82–84.
65. Краснопольская, К. В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К. В. Краснопольская, Т. А. Назаренко, И. Ю. Ершова // Problemy Reproduktsii. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 61–69.
66. 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.
67. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия : молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян //Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 2. – С. 63–74.
68. Кузнецова, И. В. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания матки / И. В. Кузнецова, Н. С. Землина, Т. Н. Рашидов // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 44–50.
69. Кунгурцева, Е. А. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья / Е. А. Кунгурцева, С. М. Попкова, О. Я. Лещенко // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 9–10. – С. 27–32. DOI: 10.15690/vramn.v69i9-10.1128.

70. Лещенко, О. Я. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин / О. Я. Лещенко, Е. В. Генич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – № 11(4). – С. 20–29. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29.
71. Лещенко, О. Я. Хронический эндометрит и репродуктивные нарушения : версии и контраверсии / О. Я. Лещенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 19(3). – С. 166–176. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-166-176.
72. Лихачев, В. К. Неинвазивная диагностика состояния эндометрия в контроле качества прегравидарной подготовки у женщин / В. К. Лихачев, Л. Н. Семенюк, Е. А. Тарановская // Мир медицины и биологии. – 2014. – Т. 10, № 3(45). – С. 68–71.
73. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3(45). – С. 9–16.
74. Лызикова, Ю. А. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития хронического эндометрита / Ю. А. Лызикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 76–79. DOI:10.17116/rosakush20202006176.
75. Львова, А. В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Львова Алёна Валерьевна. – Екатеринбург, 2018. – 25 с.
76. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Здоровье женщины. – 2014. – № 7. – С. 24–27.
77. 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.
78. 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.

79. Маркёры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы) / Н. М. Каргальцева, В. И. Кочеровец, А. Ю. Миронов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 7. – С. 435–442. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-7-435-442.
80. Мартынов, С. А. Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы) / С. А. Мартынов // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 63–67.
81. Межевитинова, Е. А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу) / Е. А. Межевитинова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 103–106.
82. 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. – Т. 16, № 5. – С. 29–36. DOI: 10.17116/rosakush201616529-36.
83. Мельникова, Н. А. Влияние однократной и многократной гипоксии, вызванной физической нагрузкой до отказа, на содержание лимфоцитов и показатели их энергетического обмена / Н. А. Мельникова, Д. Г. Седова, Т. В. Уланова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 63–67. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16019.
84. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием / Н. И. Тапильская, О. В. Будиловская, А. А. Крысанова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 72–81. DOI: 10.18565/aig.2020.4.72-81
85. Микрофлора генитального тракта при доношенной беременности / А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока, М. В. Потапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №. 2-2. – С. 140-145.
86. Многокомпонентная терапия больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза / А. А. Суханов, Л. Ю. Карахалис, И. И. Кукарекая [и др.]

- др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 12. – С. 125-131. DOI: 10.18565/aig.2018.12.125-130.
87. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 15–17.
88. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия / Д. В. Широкова, Е. А. Калинина, М. Л. Полина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 270–279.
89. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бактериально-вирусным эндометритом / Л. И. Мальцева, Р. И. Шарипова, Д. Э. Цыплаков [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 87–91.
90. Мотовилова, Т. М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и тонкого эндометрия. Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности : автореф. дис. д-ра мед. наук : 3.1.4 / Мотовилова Татьяна Михайловна. – Нижний Новгород, 2022. – 45 с.
91. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Р. Е. Игнатьева, Т. А. Густоварова, Е. Н. Бабич [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 93–100.
92. Нарушения в балансе перекисного окисления липидов и антирадикальной системы защиты у больных с трубно-перитонеальным бесплодием / Н. Н. Никишов, А. Х. М. Клементе, И. Ю. Журина [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 47–50.
93. Неразвивающаяся беременность в анамнезе : реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) / под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2021. – 68 с.

94. Никитина, Е. С. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки / Е. С. Никитина, А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 63-65.
95. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии / К. Г. Серебренникова, И. И. Бабиченко, Н. А. Арутюнян [и др.] // Гинекология. – 2019. – № 21(1). – С. 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190222.
96. Носенко, М. А. Патогенетические нюансы хронического эндометрита (обзор литературы) / М. А. Носенко // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5–1. – С. 63–66.
97. Овчарук, Э. А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии / Э. А. Овчарук, К. А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 75–76.
98. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2013. – № 1. – С. 1–11.
99. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика эндометрита (В-режим) / И. А. Озерская, А. А. Семилетова, Г. Г. Казарян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 6. – С. 36–52.
100. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика эндометрита : особенности гемодинамики матки / И. А. Озерская, А. А. Семилетова, Г. Г. Казарян // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 82–96. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-82-96.
101. Озерская, И. А. Ультразвуковая диагностика эндометрита : особенности кровоснабжения разных морфологических типов / И. А. Озерская, Г. Г. Казарян // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 147–155. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-2-147-155.

102. Озерская, И. А. Руководство по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии : учебно-методическое пособие / И. А. Озерская. – Москва : МЕД пресс-информ, 2021. – 304 с. DOI 10.24421/978-5-00030-860-8. ISBN 978-5-00030-860-8.
103. Озолия, Л. А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л. А. Озолия, Н. Н. Праведников, Н. Р. Овсепян // Вестник РГМУ. – 2013. – № 2. – С. 47–52.
104. Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки / Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, Г.О. Гречканев [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 5(45). – С. 88–91.
105. Оразов, М. Р. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, П. А. Семенов // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – № 9(2). – С. 16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.
106. Патент № 1273799 СССР, МПК G01N 33/48 (2000.01). Способ диагностики эндометриоза : № 3738785 : заявлено 10.05.1984 : опубликовано 30.11.1986 / Бурлев В. А., Федорова Т. А., Пшеничникова Т. Я. ; заявитель Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка. – 4 с. – Текст : непосредственный.
107. Патент № 2108750 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (1995.01), G01N 33/53 (1995.01). Способ диагностики хронического эндометрита : № 95116328/14 : заявлено 25.09.1995 : опубликовано 20.04.1998 / Посисеева Л. В., Бойко Е. Л., Борзова Н. Ю., Малышкина А. И., Шехлова Н. В. ; заявитель Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства МЗ и МП РФ. – 5 с., ил. – Текст : непосредственный.
108. Патент № 2587720 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ диагностики хронического эндометрита у женщин с аномальными маточными кровотечениями : № 2014149540/15 : заявлено

- 08.12.2014 : опубликовано 20.06.2016 / Зоева А. Р., Дикарева Л. В., Теплый Д. Л., Аюпова А. К. ; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Астраханская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО АГМА Минздрава России) (RU). – 5 с. – Текст : непосредственный.
109. Патент № 2697195 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ диагностики хронического эндометрита : № 2018118470 : заявлено 18.05.2018 : опубликовано 13.08.2019 ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). – 3 с. – Текст : непосредственный.
110. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита / Д. Ч. Гульмухаммедова, Г. В. Тотчиев, Л. Р. Токтар [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. – С. 261–267.
111. Патогенез и патогенетически обусловленная терапия хронического эндометрита / И. С. Сидорова, И. О. Макаров, А. Л. Унанян [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3(4). – С. 21–24.
112. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности / Е. В. Григушкина, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Вестник ивановской медицинской академии. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 30–36. DOI: 10.52246/1606-8157_2021_26_2_30.
113. Патогенетические возможности озono-бактериофаготерапии в лечении хронического эндометрита / Г. О. Гречканев, Т. Г. Ходосова, Т. М. Мотовилова [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 6–15.
114. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / Ю. А. Петров, В. Е. Радзинский, Е. А. Калинина [и др.] //

- Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 98(1). – С. 27–34. DOI: 10.17750/KMJ2017-27.
115. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита / А. В. Шилов, М. В. Мнихович, В. В. Лучинин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 12(4). – С. 65–70. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16138.
116. Петров, Ю. А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11—3. – С. 563–565.
117. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.01 / Петров Юрий Алексеевич. – Москва, 2012. – 34 с.
118. Петров, Ю. А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 9–9.
119. Петров, Ю. А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии / Ю. А. Петров // Валеология. – 2016. – № 2. – С. 35–39. DOI:10.18522/2218-2268-2016-2-35-39.
120. Петров, Ю. А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 113–118.
121. Петров, Ю. А. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита / Ю. А. Петров, А. Г. Алехина, А. Е. Блесманович // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 10–19.
122. Плужникова, Т. А. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 52–56.

123. 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. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10055.
124. Показатели перекисного окисления липидов / М. Ю. Маржохова, А. М. Х. Ашур, А. Р. Маржохова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2018. – Т. 94, № 6. – С. 22–30. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-22-30.
125. 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. DOI: 10.17816/JOWD66490-97.
126. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом : учебное пособие / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева [и др.] – СПб. : «Ай-Пи», 2014. – 31 с. – ISBN 978-5-903759-25-5.
127. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом : оценка эффективности фито- и физиотерапии / О. А. Скоропацкая, О. В. Ремнева, С. Д. Яворская [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 4. – С. 41–47. DOI: 10.17116/kurort20189504141.
128. Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия / И. В. Кузнецова, Т. В. Шевелева, О. С. Побединская [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 29–33.
129. 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 [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 55–58.
130. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами

- АРА / И. И. Топчий, А. Н. Кириенко, Е. Н. Щенявская [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – Т. 18, № 10(129). – С. 24–28.
131. Радецкая, Л. Е. Механизмы маточных кровотечений в норме и патологии / Л. Е. Радецкая // Охрана материнства и детства. – 2007. – № 1(9). – С. 54–59.
132. Радзинский, В. Е. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, М. Л. Полина // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.– 2011. – № 2(5). – С. 30–35.
133. Радзинский, В. Е. Острое и хроническое воспаление эндометрия : от новых взглядов к новым стратегиям / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянц, Т. А. Добрецова // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – Т. 2, № 31. – С. 126–132.
134. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит : современные аспекты / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 5. – С. 69–74.
135. Рахматулина, М. Р. Диагностика инфекционной урогенитальной патологии методом количественной ПЦР / М. Р. Рахматулина, И. С. Галкина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 6. – С. 114–118. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.088.
136. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С. С. Аганезов, Н. В. Аганезова, А. В. Мороцкая [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 135–142. DOI: 10.17816/JOWD663135-142.
137. Решетникова, Г. В. Оценка факторов риска развития хронического эндометрита как причины репродуктивных нарушений / Г. В. Решетникова // Наука о жизни и здоровье. – 2014. – № 2. – С. 53–55.
138. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита / В. А. Колмык, Р. А. Насыров, Г. Ф.

- Кутушева [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 1, № 49. – С. 34–37.
139. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов / С. А. Михалев, И. И. Бабиченко, Н. К. Шахпазян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 93–99. DOI: 10.17116/repro20192502193.
140. Рудакова, Е. Б. Новые возможности в диагностике внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 10–14.
141. Семейно-демографические процессы в Иркутской области : монография / А. В. Боева, Я. А. Лещенко, М. В. Кулешова [и др.] – Иркутск : Издательство Иркутской государственной медицинской академия последипломного образования, 2017. – 212 с. ISBN: 978-5-89786-213-9.
142. Сенчукова, С. Р. Этиологическая структура воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин фертильного возраста в современных условиях / С. Р. Сенчукова, А. К. Пичигина, О. П. Молодых // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 69–69. DOI: 10.17513/spno.28093.
143. Серебренникова, К. Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян, А. И. Алехин // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
144. Серов, В. Н. Привычное невынашивание беременности : современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / В. Н. Серов, В. М. Сидельникова, Е. В. Жаров // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2008. – № 3. – С. 28–41.
145. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита / Н. А. Гомболевская, В. В. Муравьева, Л. А.

- Марченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 40–45.
146. Современные подходы к этиотропной терапии хронического эндометрита (обзор литературы) / Г. О. Гречканев, Т. М. Мотовилова, Н. Н. Никишов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – Т. 3, № 67. – С. 92–98. DOI: 10.24411/2220-7880-2020-10114.
147. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В. В. Лихачева, В. Н. Зорина, Я. Н. Третьякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 25–32. DOI: 10.17116/rosakush201717425-32.
148. 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 [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 2. – С. 5–15. DOI: 10.17816/JOWD6725-15.
149. Стимуляция реакций врожденного иммунитета и ее влияние на репродуктивную функцию при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Е. П. Ковин, Д. С. Левицкая, А. В. Костарной [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 44-51. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-44-51
150. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом / Е. А. Кунгурцева, Н. Л. Белькова, А. А. Приставка [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 252–256. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-252-256.
151. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 60–64.

152. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит : руководство / Г. Т. Сухих; А. В. Шуршалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с. – ISBN: 978-5-9704-1700-3.
153. 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. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10030.
154. 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.
155. Тапильская, Н. И. Скрытые причины репродуктивных неудач Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита / Н. И. Тапильская, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 4(59). – С. 118–124.
156. Тетелютина, Ф. К. Возможности иммунной коррекции при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Ф. К. Тетелютина, О. В. Копьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 1-1. – С. 1370-1377.
157. Тетелютина, Ф. К. Усовершенствованная прегравидарная подготовка при неразвивающейся беременности на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза / Ф. К. Тетелютина, Л. М. Широбокова, Е. В. Бакаева // Труды Ижевской государственной медицинской академии. – 2020. – С. 111-115.
158. Толибова, Г. Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.01. / Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна. – СПб., 2018. – 39 с.
159. 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.
DOI: 10.17816/JOWD69539-48.

160. 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. – № 2–3(104). – С. 12–14. DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.2.064.
161. Ультразвуковые особенности маточноплацентарной области на раннем сроке беременности с урогенитальной инфекцией / С. А. Михалев, Л. М. Михалева, Т. Г. Бархина [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 23(2). – С. 11–18.
162. Ульшина, О. А. Хронический эндометрит : место в структуре внутриматочной патологии у женщин с первичным и вторичным бесплодием / О. А. Ульшина // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития : материалы VI Международной научно-практической конференции (Чебоксары, 18 июня 2017 г.). В 2 т. Т. 1 / редкол.: О. Н. Широков [и др.] – Чебоксары : ЦНС «Интерактив плюс», 2017. – С. 87–90. – ISBN 978-5-9500416-2-4.
163. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит : этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 35–40.
164. Унанян, А. Л. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – № 2. – С. 141–148. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148.
165. Устойчивость к антибиотикам : информационный бюллетень [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Раздел сайта «Центр СМИ; Информационные бюллетени». – 2018. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 10.03.2020).

166. Уткин, Е. В. Основные причины развития и современные тенденции в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Е. В. Уткин, В. А. Кулавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 40–44.
167. Факторы взаимного отягощения множественных хронических очагов инфекции и генерализованного пародонтита / И. А. Горбачёва, Л. Ю. Орехова, Ю. И. Сычёва [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 50–55. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55.
168. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями / Н. Закирова, Ю. Тангирова, М. Фозилова [и др.] // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2015. – № 4, 1(85). – С. 50–52.
169. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов / И. А. Озерская, Е. А. Щеглова, Е. В. Сиротинкина [и др.] // SonoAce Ultrasound. – 2010. – Т. 21. – С. 40–56.
170. Фотодинамическая репаративная регенерация эндометрия при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / С. Н. Кацалап, К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян [и др.] // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 154–161. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-154-161.
171. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированного с хроническим эндометритом / В. Л. Коваленко, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 5. – С. 40–42.
172. Хронический цервицит и хронический эндометрит : общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, С. Э. Аракелов [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 4–2. – С. 88–95.

173. Хронический эндометрит и невынашивание беременности / И. Б. Манухин, Н. А. Семенцова, Ю. Ю. Митрофанова // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 46–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-46-49.
174. Хронический эндометрит : клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э. А. Казачкова, И. Г. Хелашвили, Е. Л. Казачков [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4(118). – С. 47–52.
175. Хронический эндометрит – показания для предгравидарной подготовки / Г. М. Савельева, С. А. Михалев, А. Г. Коноплянников [и др.] // Клиническая практика. – 2018. – № 9(2). – С. 36–41.
176. 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 [и др.] // Problemy Reproduktsii. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 29–36. DOI: 10.17116/repro201723129-36.
177. Хронический эндометрит : современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию / Е. К. Яковчук, А. Н. Сулима, А. Н. Рыбалка [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 37–41. DOI: 10.17116/rosakush201616537-41.
178. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия : есть ли связь? / Е. Л. Казачков, И. Г. Хелашвили, Э. А. Казачкова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 20–23.
179. Чернышев, И. В. Пирогенал в комплексной терапии хронического бактериального простатита / И. В. Чернышев, К. А. Степанов // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 28. – С. 24–27.
180. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит : современные подходы к терапии / А. В. Шуршалина // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 36–38.

181. Шуршалина, А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А. В. Шуршалина, Т. А. Демура // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 7–2. – С. 9–13.
182. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит : современные взгляды на проблему / А. В. Шуршалина // *Consilium Medicum (женское здоровье)*. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36–39.
183. Эндометриальная дисфункция : алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, М. А. Клещев [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 69–77.
184. Эндометриальная дисфункция у женщин с репродуктивными проблемами / Н. В. Вознесенская, Е. В. Козырева, Д. Р. Гафурова [и др.] // *В мире научных открытий*. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 96–105.
185. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе / Е. А. Сандакова, О. А. Осипович, А. П. Годовалов [и др.] // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 6(51). – С. 69–72.
186. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии гязями Мертвого моря у женщин с бесплодием / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Ю. Глотова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 7. – С. 68–73.
187. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии пациенток с бесплодием, планирующих экстракорпоральное оплодотворение / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Ю. Глотова [и др.] // *Фарматека*. – 2015. – № 12. – С. 36–40.
188. Эффективность лечения хронического эндометрита у женщин с неудачами имплантации в анамнезе / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, П. А. Семенов [и др.] // *Трудный пациент*. – 2020. – Т. 18, № 8–9. – С. 7–12. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10053.
189. Эффективность монотерапевтических методик с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом / А. Х.

- Гайдарова, Е. А. Самарина, Д. Б. Кульчицкая [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 80–84.
190. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, Е. Ю. Емельянова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2015. – № 11(112). – С. 8–12.
191. 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. – № 7. – С. 60–63.
192. Яковлева, О. В. Подходы к реабилитации женщин с хроническим эндометритом после ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / О. В. Яковлева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – № 4–3. – С. 578–581.
193. A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses : implications for research on the pioneer infant microbiome / М. Е. Perez-Muñoz, М. С. Arrieta, А. Е. Ramer-Tait [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 1–19. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
194. Adegboyega, P. A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis / P. A. Adegboyega, Y. Pei, J. McLarty // *Hum Pathol*. – 2010. – Vol. 41. – P. 33–37. DOI:10.1016/j.humpath.2009.07.008.
195. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology / J. M. Miller, M. J. Binnicker, S. Campbell [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 67, № 6. – P. e1–e94. DOI: 10.1093/cid/ciy381.
196. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles / С. М. Verhaak, J. М. Smeenk,

- Minnen Van [et al.] // *Human reproduction*. – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 2253–2260. DOI: 101093 / humrep / dei015.
197. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis / V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Fertil Steril*. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 1049–1052. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
198. Analysis of nitrite and nitrate in the study of inflammation / C. A. Davies, S. A. Rocks, M. C. Shaughnessy [et al.] // *Inflammation protocols*. – 2003. – P. 305–320. DOI:10.1385/1-59259-374-7:305.
199. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis / H. L. Liu, J. Song, F. F. Zhang [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 1127–1132. DOI:10.1016/j.jmig.2019.08.035.
200. An exegesis of bacteriophage therapy : an emerging player in the fight against anti-microbial resistance / O. Adesanya, T. Oduselu, O. Akin-Ajani [et al.] // *AIMS Microbiology*. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 204–230. DOI: 10.3934/microbiol.2020014.
201. Ansbacher, R. Sterility of the uterine cavity / R. Ansbacher, W. A. Boyson, J. A. Morris // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1967. – Vol. 99, № 3. – P. 394–396. DOI: 10.1016/S0002-9378(16)34549-5.
202. Antimicrobial resistance : global report on surveillance. World Health Organization. – Geneva: WHO, 2014. – 256 p. – ISBN: 978-92-4-156474-8.
203. Are we choosing the correct FSH starting dose during controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination cycles? Potential application of a nomogram based on woman's age and markers of ovarian reserve / R. Paola Di, S. Garzon, S. Giuliani [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2018. – Vol. 298, № 5. – P. 1029–1035.
204. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction / L. W. Chien, W. S. Lee, H. K. Au [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of*

- Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 496–500.
DOI: 10.1002/uog.975.
205. Bacterial colonization of the non-pregnant uterus : a study of premenopausal abdominal hysterectomy specimens / P. Cowling, D. R. McCoy, R. J. Marshall [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 1992. – Vol. 11, № 2. – P. 204–205.
206. Baker, J. M. Uterine microbiota : residents, tourists, or invaders? / J. M. Baker, D. M. Chase, M. M. Herbst-Kralovetz // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208.
207. Bashiri, A. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / A. Bashiri, K. Halper, R. Orvieto // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1–18. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2.
208. Bayer-Garner, I. B. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 / I. B. Bayer-Garner, S. Korourian // *Modern pathology*. – 2001. – Vol. 14, № 9. – P. 877–879.
209. Bayer-Garner, I. B. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis / I. B. Bayer-Garner, J. A. Nickell, S. Korourian // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2004. – Vol. 128, № 9. – P. 1000–1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.
210. Changes in endometrial wave-like movements in accordance with the phases of menstrual cycle / T. Oki, T. Douchi, K. Maruta [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology research*. – 2002. – Vol. 28, № 3. – P. 176–181. DOI: 10.1046/j.1341-8076.2002.00026.x.
211. 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 [et al.] // *PeerJ*. – 2016. – Vol. 4. – C. e1602. DOI: 10.7717/peerj.1602.
212. Characteristic changes of large granular lymphocytes that strongly express CD56 in endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy / T.

- Kodama, T. Hara, E. Okamoto [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). – 1998. – Vol. 13, № 4. – P. 1036–1043. DOI: 10.1093/humrep/13.4.1036.
213. Chronic endometritis / A. D. S. Sardo, F. Palma, G. Calagna [et al.] // Genital Infections and Infertility: Intechopen. – 2016. – P. 35–45. DOI: 10.5772/63023.
214. Chronic endometritis : a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith, K. A. Hagerty, B. Skipper [et al.] // International journal of gynecological pathology. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 44–50. DOI:10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb.
215. Chronic endometritis and altered embryo implantation : a unified pathophysiological theory from a literature systematic review / G. Buzzaccarini, A. Vitagliano, A. Andrisani [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2020. – Vol. 37, № 12. – P. 2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.
216. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon [et al.] // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. – 2016. Vol. 43, № 4. – P. 185–192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
217. Chronic endometritis : correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti[et al.] // Fertility and sterility. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 677–684. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
218. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // Reproductive sciences. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 640–647. DOI: 10.1177/1933719113508817.
219. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy / A. Volodarsky-Perel, A. Badeghiesh, G. Shrem [et

- al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 1112–1118. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
220. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano [et al.] // *Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 1. – P. e12782. DOI: 10.1111/aji.12782.
221. 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 [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 106–110. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
222. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells / D. Wu, F. Kimura, L. Zheng [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.
223. Chronic endometritis : old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A. S. Laganà [et al.] // *International journal of fertility & sterility*. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 250–256. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.
224. Chronic endometritis : potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 13–22. DOI: 10.1111/aji.12438.
225. Chronic endometritis : the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells / C. P. Crum, K. Egawa, C. M. Fenoglio [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1983. – Vol. 147, № 7. – P. 812–815. DOI: 10.1016/0002-9378(83)90045-5.
226. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histologic diagnoses / J. E. Dotto, B. Lema, J. E. Dotto Jr. [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2003. – Vol. 10, № 2. – P. 233–246. DOI: 10.1016/S1074-3804(05)60305-2.

227. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C. M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. 611.e1–611.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.
228. Comparison of endometrial biopsies of fertile women and women with repeated implantation failure at the ultrastructural level / L. Bahar, S. Kahraman, E. Nazan [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 706–713. DOI: 10.3906/прог-1402-153.
229. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y. Liu, M. Phil, X. Chen [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2018. – Vol. 109, № 5. – P. 832–839. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
230. 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, № 5. – C. e13177. DOI:10.1111/aji.13177.
231. Controlled delivery systems for tissue repair and regeneration / C. Caramella, B. Conti, T. Modena [et al.] // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 206–228. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.05.015.
232. 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 [et al.] // *Journal of Molecular Histology*. – 2017. – Vol. 48, № 3. – P. 235–242. DOI: 10.1007/s10735-017-9722-7.
233. C-reactive protein at the interface between innate immunity and inflammation / A. Peisajovich, L. Marnell, C. Mold [et al.] // *Expert review of clinical immunology*. – 2008. – Vol. 4, № 3. – P. 379–390. DOI:10.1586/1744666X.4.3.379.

234. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. – World Health Organization, 2014. – № WHO/NMH/NHD/EPG/14.7.
235. Dallenbach-Hellweg, G. The endometrium of infertility: a review / G. Dallenbach-Hellweg // *Pathology-Research and Practice*. – 1984. – Vol. 178, № 6. – P. 527–537. DOI: 10.1016/S0344-0338(84)80084-9.
236. Diagnosis of endometrial-factor infertility : current approaches and new avenues for research / N. Katzorke, F. Vilella, M. Ruiz [et al.] // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2016. – Vol. 76, № 6. – P. 699–703. DOI: 10.1055/s-0042-103752.
237. Differential regulation of endothelial cell adhesion molecule expression by nitric oxide donors and antioxidants / M. Spiecker, H. Darius, K. Kaboth [et al.] // *Journal of leukocyte biology*. – 1998. – Vol. 63, № 6. – P. 732–739. DOI:10.1002/jlb.63.6.732.
238. 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. – Vol. 18, № 1. – P. 1–8. DOI: 10.1186/s12905-018-0688-8.
239. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle : the BioCycle Study / A. J. Gaskins, M. Wilchesky, S. L. Mumford // *American journal of epidemiology*. – 2012. – Vol. 175, № 5. – P. 423–431. DOI:10.1093/aje/kwr343.
240. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model / G. M. Armstrong, J. A. Maybin, A. A. Murray [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–14. DOI: 10.1038/c41598-017-17565-x.
241. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis / N. B. Kiviat, P. Wølner-Hanssen, D. A. Eschenbach [et al.] // *Am. J. Surg Pathol*. – 1990. – Vol. 14. – P. 167–175. DOI: 10.1097/00000478-199002000-00008.

242. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C. L. Haggerty, R. B. Ness, A. Amortegui [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 141–148. DOI:10.1067/mob.2003.87.
243. Endometritis in infertile couples : the role of hysteroscopy and bacterial endotoxin / G.A. Viana, V. Cela, M. Ruggiero [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 21–23. DOI: 10.5935/1518-0557.20150006.
244. Endometritis : new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110, № 3. – P. 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
245. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology / J. F. Arnal, A. T. Dinh-Xuan, M. Pueyo [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* – 1999. – Vol. 55, № 8. – P. 1078–1087. DOI: 10.1007/s000180050358.
246. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues / J. L. Zweier, P. Wang, A. Samouilov [et al.] // *Nature medicine.* – 1995. – Vol. 1, № 8. – P. 804–809. DOI: 10.1038/nm0895-804.
247. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health / V. Sklyrova, I. Kyshakevych, P. Volosovsky [et al.] // *Georgian Med News.* – 2020. – Vol. 304–305. – P. 27–32.
248. Espinoza, J. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2006. – Vol. 194, № 3. – P. 630–637. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.050.
249. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry / M. Zargar, M. Ghafourian, R. Nikbakht [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 116–121. DOI:10.1016/j.jmig.2019.02.016.

250. Evaluation of the benefit and use of the new terminology in endometrial cytology reporting system / A. Shinagawa, T. Kurokawa, M. Yamamoto [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 314–319. DOI:10.1002/dc.23901.
251. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno, F. M. Codoñer, F. Vilella [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2016. – Vol. 215, № 6. – P. 684–703. DOI:10.1016/j.ajog.2016.09.075.
252. Faas, M. M. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy / M. M. Faas, P. de Vos // *Placenta*. – 2017. – Vol. 56. – P. 44–52. DOI:10.1016/j.placenta.2017.03.001.
253. Franasiak, J. M. Introduction : microbiome in human reproduction / J. M. Franasiak, R. T. Scott Jr // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 104. – № 6. – P. 1341–1343. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.10.021.
254. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients : a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F. M. Carvalho, F. N. Aguiar, R. Tomioka [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 152–156. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
255. 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. DOI: 10.5455/msm.2014.26.51-52.
256. Granulated lymphocytes in human endometrium : histochemical and immunohistochemical studies / J. N. Bulmer, L. Morrison, M. Longfellow [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol. 6. – P. 791–798.
257. Green, K. A. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract / K. A. Green, S. M. Zarek, W. H. Catherino // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 104, № 6. – P. 1351–1357. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.010.
258. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients : a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis / F. M.

- Carvalho, F. N. Aguiar, R. Tomioka [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 152–156. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
259. Greenwood, S. M. Chronic endometritis : morphologic and clinical observations / S. M. Greenwood, J. J. Moran // *Obstetrics and gynecology.* – 1981. – Vol. 58, № 2. – P. 176–184.
260. Halliwell, B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. M. C. Gutteridge. – 5–th ed. – Oxford : Oxford University Press, 2015. – 823 p. – ISBN 978-0-19-871747-8.
261. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis : a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 2. – P. 289–295. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.016.
262. Hillier, S. L. A review of the challenges and complexities in the diagnosis, etiology, epidemiology, and pathogenesis of pelvic inflammatory disease / S. L. Hillier, K. T. Bernstein, S. Aral // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2021. – Vol. 224, Suppl. 2. – P. S23–S28. DOI: 10.1093/infdis/jiab116.
263. Histomorphological patterns of endometrium in infertility / S. S. Nandedkar, E. Patidar, D. B. Gada [et al.] // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* – 2015. – Vol. 65, № 5. – P. 328–334. DOI: 10.1007/c13224-014-0614-4.
264. Hypoxia-induced lactate dehydrogenase A protects cells from apoptosis in endometriosis / J. Zheng, Y. Dai, X. Lin [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 1–12. DOI: 10.3892/mmr.2021.12276.
265. IL-15 expression at human endometrium and decidua / K. Kitaya, J. Yasuda, I. Yagi // *Biology of reproduction.* – 2000. – Vol. 63, № 3. – P. 683–687. DOI: 10.1095/biolreprod63.3.683.
266. Impaired inflammatory state of the endometrium : a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions / A. Drizi, D. Djokovic, A. S. Laganà [et al.] // *Prz. Menopauzalny.* – 2020. Vol. 19, № 2. – P. 90–100. DOI: 10.5114/pm.2020.97863.

267. Inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by peroxynitrite / E. R. Frears, Z. Zhang, D. R. Blake [et al.] // *FEBS letters*. – 1996. – Vol. 381, № 1–2. – P. 21–24. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00065-8.
268. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease / H. Jabbour, K. Sales, R. Catalano [et al.] // *Reproduction*. – 2009. – Vol. 138. – P. 903–919.
269. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
270. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 242–247. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
271. Jabbour, H. N. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology / H. N. Jabbour, K. J. Sales // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 398–404. DOI: 10.1016/j.tem.2004.08.006.
272. Jindal, U. N. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis / U. N. Jindal, S. Verma, Y. Bala // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 1368–1374. DOI: 10.1093/humrep/des076.
273. Jones, R. K. Phenotypic and functional studies of leukocytes in human endometrium and endometriosis / R. K. Jones, J. N. Bulmer, R. F. Searle // *Hum Reprod Update*. – 1998. – Vol. 4. – P. 702–709.
274. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H. K. M. Lingaiah, V. Sunita // *Journal of laboratory physicians*. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 69–73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584.

275. Katkova, N. Y. Treatment of the hypoplastic variant of chronic endometritis: arguments against antibacterial therapy / N. Y. Katkova, G. O. Grechkanyov, T.S. Kachalina [et al.] // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Vol. 8, № 4(eng). – P. 99–102.
276. Kelly, F. J. Linking ambient particulate matter pollution effects with oxidative biology and immune responses / F. J. Kelly, J. C. Fussell // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 1340, № 1. – P. 84–94. DOI:10.1111/nyas.12720.
277. Killick, S. R. Ultrasound and the receptivity of the endometrium / S. R. Killick // *Reproductive biomedicine online*. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 63–67. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60693-1.
278. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *American journal of reproductive immunology*. – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
279. Kolb-Bachofen, V. A review on the biological properties of C-reactive protein / V. Kolb-Bachofen // *Immunobiology*. – 1991. – Vol. 183, № 1–2. – P. 133–145. DOI:10.1016/S0171-2985(11)80193-2.
280. 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. – Vol. 39, № 1. – P. 49–62. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.02.013.
281. Kiyasov, I. A. Modern tendencies of morbidity of sexually transmitted diseases, and ways of prevention / I. A. Kiyasov, F. V. Khuzikhanov // *Advances in Current Natural Sciences*. – 2015. – Vol. 2. – P. 51–55.
282. Lawrence, T. Chronic inflammation : a failure of resolution? / T. Lawrence, D. W. Gilroy // *International journal of experimental pathology*. – 2007. – Vol. 88, № 2. – P. 85–94. DOI:10.1111/j.1365-2613.2006.00507.x.

283. Lee, J. Y. Role of endometrial immune cells in implantation / J. Y. Lee, M. Lee, S. K. Lee // *Clin Exp Reprod Med.* – 2011. – Vol. 38. – P. 119–125. DOI: 10.5653/cerm.2011.38.3.119.
284. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure / K. Kitaya, H. Matsubayashi, Y. Takaya [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 78. – P. e12719. DOI: 10.1111/aji.12719.
285. Maybinand, J. Menstrual physiology : implications for endometrial pathology and beyond / J. Maybinand, H. Critchley // *Human Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21. – P. 748–761. DOI: 10.1093/humupd/dmv038.
286. 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, № 4. – P. 1026–1030. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
287. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding / S. B. Shivhare, J. N. Bulmer, B. A. Innes [et al.] // *Journal of reproductive immunology.* – 2015. – Vol. 112. – P. 88–94. DOI: 10.1016/j.jri.2015.09.001.
288. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience / E. Cicinelli, A. Ballini, M. Marinaccio [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics.* – 2012. – Vol. 285, № 5. – P. 1325–1329. DOI: 10.1007/s00404-011-2138-9.
289. Miranda, K. M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K. M. Miranda, M. G. Espey, D. A. Wink // *Nitric oxide.* – 2001. – Vol. 5, №. 1. – P. 62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319.
290. Endometrial microbiota—do they mean more than we have expected? / N. Młodzik, K. Lukaszuk, W. Sieg [et al.] // *Ginekologia Polska.* – 2020. – Vol. 91, № 1. – P. 45–48. DOI: 10.5603/GP.2020.0010.

291. Maternal C-reactive protein and in vitro fertilization (IVF) cycles / F. Diba-Bagdash, A. Farshbaf-Khalili, A. Ghasemzadeh [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2020. – Vol. 37, № 11. – P. 2635–2641. DOI: 10.1007/s10815-020-01924-1.
292. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis / G. B. Campos, L. M. Marques, I. S. Rezende [et al.] // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 549–560. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009.
293. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. S. Laganà, A. Vitagliano, M. Noventa [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2018. – Vol. 298, № 4. – P. 675–684.
294. Nair, A. *The Mechanism of Menstruation* / A. Nair, H. S. Taylor // *Amenorrhea : A case-Based, Clinical Guide* / eds. N. F. Santoro, G. Neal-Perry. – New-York : Springer Science + Business Media, 2010. – P. 21–34.
295. Nakamura, K. Stress and reproductive failure : past notions, present insights and future directions / K. Nakamura, S. Sheps, P. Arck // *J. Assist Reprod Genet*. – 2008. – Vol. 25, № 2. – P. 47–62.
296. Nelson, L. H. Effectiveness of the Isaacs cell sampler for endometrial cultures / L. H. Nelson, S. B. Nichols // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 1986. – Vol. 31, № 6. – P. 473–477.
297. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition : present or future? / N. M. Molina, A. Sola-Leyva, M. J. Saez-Lara [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 593. DOI: 10.3390/biom10040593.
298. Nitric oxide : a cytotoxic activated macrophage effector molecule / J. B. Hibbs Jr., R. R. Taintor, Z. Vavrin, E. M. Rachlin [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1988. – Vol. 157, № 1. – P. 87–94. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80015-9.

299. Nitric oxide-donor compounds inhibit lipoxygenase activity / M. Maccarrone, M. T. Corasaniti, P. Guerrieri [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1996. – Vol. 219, № 1. – P. 128–133. DOI: 10.1006/bbrc.1996.0193.
300. Nitric oxide inhibition of lipoxygenase-dependent liposome and low-density lipoprotein oxidation : termination of radical chain propagation reactions and formation of nitrogen-containing oxidized lipid derivatives / H. Rubbo, S. Parthasarathy, S. Barnes [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1995. – Vol. 324, № 1. – P. 15–25. DOI: 10.1006/abbi.1995.9935.
301. NO inhibits cytokine-induced iNOS expression and NF- κ B activation by interfering with phosphorylation and degradation of I κ B- α / K. Katsuyama, M. Shichiri, F. Marumo [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 1998. – Vol. 18, № 11. – P. 1796–1802. DOI: 10.1161/01.ATV.18.11.1796.
302. Partner notification, treatment, and subsequent condom use after pelvic inflammatory disease : implications for dyadic intervention with urban youth / M. M. Ha, H. M. Belcher, A. M. Butz [et al.] // *Clinical pediatrics*. – 2019. – Vol. 58, № 11–12. – P. 1271–1276. DOI: 10.1177/0009922819852979.
303. Peng, H. B. Induction and Stabilization of I κ B α by Nitric Oxide Mediates Inhibition of NF- κ B / H. B. Peng, P. Libby, J. K. Liao // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 23. – P. 14214–14219. DOI: 10.1074/jbc.270.23.14214.
304. PGR and PTX3 gene expression in cumulus cells from obese and normal weighting women after administration of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian stimulation / T. Burnik Papler, E. Vrtačnik Bokal, U. Prosenc Zmrzljak [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2019. – Vol. 299, № 3. – P. 863–871.
305. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation / X. Chen, G. C. W. Man, Y. Liu [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 78, № 2. – P. e12693. DOI: 10.1111/aji.12693.

306. Placental transfer of persistent organic pollutants : a preliminary study on mother-newborn pairs / M. G. Porpora, R. Lucchini, A. Abballe [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2013. – Vol. 10, № 2. – P. 699–711. DOI: 10.3390/ijerph10020699.
307. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E. Bambirra, A. Camargos // *Gynecologic obstetric investigations*. – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 205–210. DOI: 10.1159/000072075.
308. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 108–115. DOI: 10.1159/000223819.
309. Potdar, N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis / N. Potdar, T. Gelbaya, L. G. Nardo // *Reprod Biomed Online*. – 2012. – Vol. 6. – P. 561–571. DOI:10.1016/j.rbmo.2012.08.005.
310. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D. B. McQueen, C. O. Perfetto, F. K. Hazard [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 927–931. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
311. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Hum Reprod*. – 2015. – Vol. 30. – P. 323–330. DOI:10.1093/humrep/deu292.
312. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients / I. B. McInnes, B. P. Leung, M. Field [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 1996. – Vol. 184, № 4. – P. 1519–1524. DOI:10.1084/jem.184.4.1519.
313. Progesterone during pregnancy : endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress / P. Arck, P. Hansen, B. Mulac Jericevic

- [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 268–279. DOI:10.1111/j.1600-0897.2007.00512.x.
314. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies / H. N. Jabbour, K. J. Sales, O. P. M. Smith [et al.] // *Molecular and cellular endocrinology.* – 2006. – Vol. 252, № 1–2. – P. 191–200. DOI:10.1016/j.mce.2006.03.025.
315. Real-time PCR in clinical microbiology : applications for routine laboratory testing / M. J. Espy, J. R. Uhl, L. M. Sloan [et al.] // *Clinical microbiology reviews.* – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 165–256. DOI:10.1128/CMR.19.1.165-256.2006.
316. Reappraisal of ischemic heart disease : fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris / J. C. Kaski, F. Crea, B. J. Gersh [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, № 14. – P. 1463–1480. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373.
317. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy / A. E. Tersoglio, S. Tersoglio, D. R. Salatino [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2019. – Vol. 24. – P. 118–127. DOI: 10.5935/1518-0557.20190061.
318. Review : chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, № 5. – P. 951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
319. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? / A. E. Tersoglio, D. R. Salatino, G. Reinchisi [et al.] // *JBRA Assisted Reproduction.* – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 44–52. DOI:10.5935/1518-0557.20150012.
320. Roddick Jr., J. W. Isozymes of lactic dehydrogenase in normal endometrium / J. W. Roddick Jr, G. K. C. Ing, D. Midboe // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 1966. – Vol. 95, № 4. – P. 459–461. DOI:10.1016/0002-9378(66)90134-7.

321. Role of utero–ovarian vascular impedance : predictor of ongoing pregnancy in an IVF–embryo transfer programme / O. Ozturk, S. Bhattacharya, E. Saridogan [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 299–305. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)62145-1.
322. Romero, R. Can endometrial infection explain implantation failure, spontaneous abortion and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // *Fertility & Sterility*. – 2004. – Vol. 82, № 4. – P. 799–804. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.05.076.
323. Ruder, E. Impact of oxidative stress on female fertility / E. Ruder, T. J. Hartman, M. B. Goldman // *Goldman Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 219–222. DOI:10.1097/gco.0b013e32832924ba.
324. Salvemini, D. Interactions of nitric oxide with cyclooxygenase : in vitro, ex vivo, and in vivo studies / D. Salvemini, J. L. Masferrer // *Methods in enzymology*. – 1996. – Vol. 269. – P. 12–25. DOI: 10.1016/S0076-6879(96)69005-3.
325. Senturk, L. M. Thin endometrium in assisted reproductive technology / L. M. Senturk, C. T. Erel // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 20, № 3. – P. 221–228. DOI:10.1097/GCO.0b013e328302143c.
326. Serhan, C. N. Resolving inflammation : dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators / C. N. Serhan, N. Chiang, T. E. Van Dyke // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 349–361. DOI: 10.1038/nri2294.
327. Serhan, C. N. Resolvins and protectins in inflammation resolution / C. N. Serhan, N. A. Petasis // *Chem Rev*. – 2011. – Vol. 111, № 10. – P. 5922–5943. DOI: 10.1021/cr100396c.
328. Sharkey, A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2003. – T. 17, № 2. – C. 289–307. DOI: 10.1016/s1521-6934(02)00130-x.

329. Slade, P. A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment / P. Slade, J. Emery, B. A. Lieberman // *Human reproduction* (Oxford, England). – 1997. – Vol. 12, № 1. – P. 183–190. DOI: 10.1093 / humrep / 12.1.183.
330. Sterility of the uterine cavity / B. R. Moller, F. V. Kristiansen, P. Thorsen [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 1995. – Vol. 74, № 3. – P. 216–219. DOI: 10.3109/00016349509008942.
331. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V. A. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. - Vol. 75, № 6. – P. 672–677. DOI:10.1111/aji.12508.
332. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy / L. K. Hansen, N. Becher, S. Bastholm [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol. 93, № 1. – P. 102–1088. DOI: 10.1111/aogs.12296.
333. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women : a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, E. Cicinelli, I. Garcia-Grau [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 602. e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012
334. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy / G. Kunz, D. Beil, H. Deininger[et al.] // *Human Reproduction.* – 1996. – Vol. 11, № 3. – P. 627–632. DOI:10.1093/HUMREP/11.3.627.
335. The effects of oxidative stress on female reproduction : a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B. Premkumar [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 1–31.
336. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang

- [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2014. – Vol. 289, № 6. – P. 1363–1369. DOI: 10.1007/s00404-013-3131-2.
337. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius, H. M. Fatemi, C. Bourgain [et al.] // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
338. The microbiota continuum along the female reproductive tract and relation to uterine-related diseases / C. Chen, X. Song, W. Wei [et al.] // Nat Commun. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1–11. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.
339. The practice committee of the american society for reproductive medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 27–32. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128.
340. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. M. Broekmans, D. M. D. S. Sie-Go [et al.] // Human reproduction. – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341.
341. The role of endometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment / E. H. Y. Ng, C. C. W. Chan, O. S. Tang [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2007. – Vol. 135, № 1. – P. 8–16. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.006.
342. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage / L. Caserta, D. Labriola, M. Torella [et al.] // Minerva Ginecologica. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 7–13.
343. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections : a systematic review and meta-analysis / J. Tamarelle, A. C. M. Thiébaud, B. De Barbeyrac [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 35–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.

344. Understanding and improving endometrial receptivity / J. A. Miravet-Valenciano, A. Rincon-Bertolin, F. Vilella [et al.] // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 187–192. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000173.
345. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.004.
346. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers / R. Fanchin, J. M. Ayoubi, C. Righini [et al.] // *Human Reproduction*. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P. 1115–1119. DOI: 10.1093/humrep/16.6.1115.
347. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle : effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin / G. Kunz, M. Noe, M. Herbertz [et al.] // *Human reproduction update*. – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 647–654. DOI:10.1093/humupd/4.5.647.
348. 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 [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2020. – Vol. 140. – P. 103146. DOI:10.1016/j.jri.2020.103146.
349. 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 // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 77, № 1. – P. e12597. DOI: 10.1111/aji.12597.
350. Wahab, M. The distribution of endometrial leukocytes and their proliferation markers in trimegestone-treated postmenopausal women compared to the endometrium of the natural cycle: a dose-ranging study / M. Wahab, J. Thompson, F. Al-Azzawi // *Hum Reprod*. – 1999. – Vol. 14, № 5. – P. 1201–1206. DOI:10.1093/humrep/14.5.1201.

351. Wicherek, L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity / L. Wicherek // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1018–1035.
352. Women and their microbes : the unexpected friendship / J. A. Younes, E. Lievens, R. Hummelen [et al.] // *Trends in Microbiology.* – 2018. – Vol. 26, № 1. – P. 16–32. DOI:10.1016/j.tim.2017.07.008.
353. Workowski, K. A. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines / K. A. Workowski // *Clinical Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 61, Suppl. 8. – P. S759–S762. DOI:10.1093/cid/civ771