

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НИЖЕГОРОДСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗАМЫСЛОВА ВАЛЕНТИНА ПЕТРОВНА

**ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА
У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ НА
ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ**

Специальность: 14.01.01- Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор БОРОВКОВА
Людмила Васильевна

Нижний Новгород – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Актуальность проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза.....	11
1.2. Этиология хронического эндометрита.....	12
1.3. Патогенез хронического эндометрита.....	15
1.4. Клиника хронического эндометрита.....	22
1.5. Диагностика хронического эндометрита.....	24
1.6. Лечение хронического эндометрита.....	31
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Организация работы и объем исследования.....	42
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Лечение хронического эндометрита у пациенток с невынашиванием беременности.....	48
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ	55
3.1. Медико-социальный статус обследуемых женщин.....	55
3.2. Репродуктивный анамнез пациенток.....	62
3.3. Характеристика бактериально-вирусной флоры цервикального канала и эндометрия обследуемых женщин после лечения.....	69
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ, ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ	76
4.1. Влияние традиционного лечения и ЭМТ на толщину и структуру эндометрия пациенток с ХЭ.....	76
4.2. Влияние традиционных методов лечения и ЭМТ на показатели цветного доплеровского картирования (ЦДК) и спектральную доплерометрию правой и левой маточных артерий.....	79

4.3. Влияние традиционного лечения и ЭМТ на интерлейкин-6 менструальной крови.....	82
4.4. Корреляционная взаимосвязь вероятности обсемененности эндометрия инфекционными агентами от уровня ИЛ-6 в менструальной крови.....	84
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА ЧАСТОТУ ВСТРЕЧАЕМОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОМЕТРИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ.....	86
5.1. Влияние традиционного лечения и ЭМТ на частоту встречаемости морфологических признаков ХЭ в эндометрии обследуемых пациенток	86
5.2. Влияние традиционных методов лечения и ЭМТ на иммуногистохимические показатели эндометрия.....	88
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ.....	91
6.1. Характеристика репродуктивной функции женщин с ХЭ с после проведенного лечения.....	91
6.2. Характеристика состояния новорожденных от пациенток с ХЭ, в зависимости от метода лечения.....	96
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время охрана репродуктивного здоровья населения является приоритетной задачей политики государства в области здравоохранения. Среди важнейших проблем практического акушерства одно из первых мест занимает невынашивание беременности, частота которого составляет 20 %, т. е. практически теряется каждая 5-я беременность, и не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы [60]. Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15 до 23 % всех зарегистрированных беременностей, при этом около 80 % репродуктивных потерь приходится на I триместр. Вместе с тем у 1–5 % женщин, потерявших первую беременность, обнаруживают эндогенные факторы, препятствующие нормальному развитию эмбриона, что в последующем приводит к повторным прерываниям беременности, т. е. к симптомокомплексу привычного выкидыша. Привычный выкидыш составляет от 5 до 20 % в структуре невынашивания беременности. Риск потери повторной беременности после первого выкидыша составляет 13–17 %, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38 %, а вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша достигает 40–45% [17]. Наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) [108]. Ведущее место в этиологии невынашивания беременности отводится персистирующей вирусно-бактериальной инфекции и в основе патогенеза данной патологии лежит хронический эндометрит (ХЭ) [132]. Длительная и нередко бессимптомная персистенция инфекционных факторов в эндометрии приводит к существенным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальным процессам имплантации

и плацентации, вызывая нарушение пролиферации и циклической трансформации ткани эндометрия вне беременности, а так же формируя неадекватный патологический ответ на наступившую беременность [16,32,170]. По заключению секции Международной федерации акушерства и гинекологии (Барселона, 2007г) ХЭ является основной причиной неразвивающейся беременности. Частота ХЭ у пациенток с привычным невынашиванием беременности составляет от 33% до 86,7% [102], достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора [92,96,100].

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания хроническим эндометритом. Отсутствие адекватной этиотропной терапии после репродуктивных потерь усугубляет тяжесть нарушения фертильного здоровья женщины, что определяет устойчивую тенденцию повышения невынашивания беременности в Российской Федерации [119].

В настоящее время существует много различных физиотерапевтических методов лечения ХЭ. Но, проводимая терапия, далеко не всегда дает положительный результат в виде восстановления репродуктивного здоровья женщины. Создавшаяся ситуация побуждает к поиску новых, более эффективных и безопасных методов лечения ХЭ. С этой целью нами предложен биорезонансный физиотерапевтический аппарат «Биомедис М».

Степень разработанности темы

Ранее было проведено несколько исследовательских работ по изучению влияния биорезонансной электромагнитной терапии (ЭМТ) на показатели электроэнцефалограммы пациентов после черепно-мозговой травмы (Бережная Е.В., 2005г.), на механизмы воздействия электромагнитных полей на биосистемы (Грызлова О.Ю., 2005г.) и процессы адаптации (Готовский М.Ю., 2006г.), на показатели гомеостаза больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом» (Чернецова Л.В., 2008г.).

Изучены нейрофизиологические основы работы приборов «БИОМЕДИС» (Цыганков В.Д., 2013г.).

Работ по применению ЭМТ в гинекологии, с целью профилактики репродуктивных потерь в прегравидарном периоде у пациенток с невынашиванием беременности, ранее не проводилось.

Цель исследования

Повысить эффективность прегравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, ассоциированным с инфекционными агентами, путем включения в комплексное лечение низкочастотной электромагнитной терапии.

Задачи исследования

1. Дать характеристику соматического и репродуктивного здоровья обследуемых женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, обусловленным инфекционными агентами.

2. Оценить влияние электромагнитной терапии в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки на частоту встречаемости морфологических признаков хронического эндометрита и степень обсемененности эндометрия бактериально-вирусными возбудителями.

3. Изучить влияние низкочастотной электромагнитной терапии в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с инфекционными агентами, на уровни цитокинов в менструальной крови, гемодинамику сосудов матки.

4. Изучить влияние низкочастотной электромагнитной терапии на этапе прегравидарной подготовки на уровни NK- клеток с фенотипом CD56+, NK-

клеток с фенотипом CD16+, В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+) в эндометрии пациенток с хроническим эндометритом.

5. Оценить особенности течения беременности, родов, послеродовый период, состояние новорожденных, как после традиционного лечения хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки, так и при включении низкочастотной электромагнитной терапии.

Научная новизна

Впервые дано научное обоснование применения метода электромагнитной терапии в комплексной прегравидарной подготовке женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности, обусловленным инфекционными агентами.

Применение электромагнитной терапии способствует снижению уровня интерлейкина-6 в менструальной крови, уровня NK- клеток с фенотипом CD56+, NK- клеток с фенотипом CD16+, В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+) в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности

Электромагнитная терапия снижает частоту встречаемости морфологических признаков хронического эндометрита, нормализует показатели кровотока в маточных артериях у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности.

Впервые установлена положительная взаимосвязь между обсемененностью эндометрия инфекционными агентами и уровнем интерлейкина-6 у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности.

Применение электромагнитной терапии в комплексной прегравидарной подготовке женщин с хроническим эндометритом снижает частоту угрозы невынашивания беременности в I, II и III триместрах, самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки, способствует рождению здорового

ребенка и уменьшает количество субинвалюций матки и послеродовых эндометритов.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования предложен патогенетически обоснованный высокоэффективный неинвазивный метод комплексной прегравидарной подготовки с использованием электромагнитной терапии у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности, позволяющий улучшить течение последующей беременности и перинатальные исходы.

Дано клинико-лабораторное обоснование включения электромагнитной терапии в комплексное лечение женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, обусловленным инфекционными агентами.

Разработан новый способ прогнозирования обсемененности эндометрия бактериально-вирусной флорой, в зависимости от уровня интерлейкина-6 в менструальной крови (заявка на выдачу патента № 2016149702 от 16.12.2016 г.).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Применение метода электромагнитной терапии в комплексной прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, обусловленным бактериально-вирусной флорой, способствует элиминации инфекционных агентов и снижению частоты встречаемости морфологических признаков хронического эндометрита.
2. Использование низкочастотной электромагнитной терапии приводит к снижению уровней интерлейкина-6 в менструальной крови, уровней NK- клеток с фенотипом CD56+, NK- клеток с фенотипом CD16+, В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+), а так же способствует восстановлению гемодинамики в правой и левой маточных артериях, что проявляется снижением

индекса резистентности, пульсационного индекса, систоло-диастолического отношения и повышением минимальных и максимальных скоростей кровотока.

3. Использование электромагнитной терапии в комплексном лечении хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе обеспечивает восстановление репродуктивного здоровья, позволяет снизить частоту угрозы прерывания беременности в I, II и III триместрах, самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки, осложнений в родах, послеродовых осложнений, увеличить частоту рождения здоровых детей.

Апробация работы и публикации

Основные результаты диссертационной работы представлены на III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы и перспективы развития медицины» (г. Омск, 2016 г.), XIII Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (г. Белгород, 2016 г.), III Международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 2016г.), III Всероссийской 14-й межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (г. Н. Новгород, 2017 г.), IV Международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 2017 г.), XVII International conference on European science and technology. (Munich, Germany, 2017).

Публикации: по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу кабинета «Стандарт здоровья» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» г. Нижнего Новгорода.

Личное участие автора

Автор самостоятельно проводил отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения, клиническое и ультразвуковое обследование женщин с последующим наблюдением за течением беременности, а также систематизацию, статистико-математическую обработку данных, анализ и описание полученных результатов; сформулировал выводы, практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация работа изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 230 литературных источников (в том числе 151 отечественных и 79 зарубежных). Работа проиллюстрирована 31 таблицей.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность проблемы воспалительных заболеваний органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний в современной гинекологии и представляют собой одну из наиболее серьезных проблем для здоровья женщин фертильного возраста.

ВЗОМТ оказывает существенное негативное влияние на качество жизни и репродуктивное здоровье женщины [5,34,72,93,101,136,137]. Большое значение в последние годы имеет тенденция роста распространенности воспалительные заболевания гениталий [130,145,147,148]. По заключению экспертов ООН, группа ВЗОМТ входит в пятерку заболеваний, которые чаще всего заставляют взрослое население обращаться за медицинской помощью. В развитых странах частота ВЗОМТ составляет 10-20 случаев на 1000 женщин репродуктивного возраста, в странах Юго-Восточной Азии и Африки отмечается очень высокая частота осложнений и хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза [1,2,148]

В США ежегодно обращается около 2,5 млн. женщин с ВЗОМТ, причем, около 1 млн. случаев диагностируется впервые. Затраты на лечение данных пациенток составляют около 4 млрд. долларов в год.

В Европе показатель заболеваемости ВЗОМТ за последние 10 лет у пациенток 18- 24 лет повысился в 1,5 раза, а у пациенток 25-29 лет – в 1,8 раза [210, 217]. В России ВЗОМТ встречаются с частотой 28-34% случаев и не имеют тенденции к снижению. Частота пациенток с ВЗОМТ составляет 60-65% от общего числа женщин, обратившихся в женскую консультацию и 30% пациенток, направленных на стационарное лечение.

По данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации частота сальпингоофоритов в России на 2013 год составила 1237 случаев на 100 тыс.

женского населения [39,145]. В Нижегородской области показатель заболеваемости ВЗОМТ с 2011 г. по 2015 г. увеличился в среднем с 36,4% до 48 % случаев. В Нижнем Новгороде за тот же период времени динамика заболеваемости увеличилась с 31,3% до 45% случаев от общего числа женщин, обратившихся в женскую консультацию. Пик заболеваемости приходится на возраст 17-28 лет, и четко сопоставим с активной сексуальной жизнью и отсутствием барьерных методов контрацепции [145].

На сегодняшний день к факторам возникновения ВЗОМТ относят: сексуальное поведение, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, наличие ИППП в анамнезе, инструментальные внутриматочные манипуляции, медицинские аборт, введение внутриматочных контрацептивов, оперативные вмешательства на органах малого таза [120,139].

Особенностью ВЗОМТ на современном этапе является атипичное течение воспаления со «стертой» клинической симптоматикой, что является следствием самостоятельного и бесконтрольного приема антибактериальных препаратов [2,38,40,41,56]. Отсутствие ранней диагностики заболевания связано с несвоевременным обращением женщины за помощью, что приводит к хронизации воспалительного процесса [87,90,124,125,149]. После перенесенного ВЗОМТ остаются серьезные последствия: синдром хронических тазовых болей в 24-30% случаев, обострение воспалительного процесса в 43% случаев, эктопическая беременность в 5% случаев, невынашивание беременности в 45%, первичное и вторичное бесплодие в 40% случаев [21,85,104,144,202].

В последние годы, в связи с увеличением частоты репродуктивных потерь, возрос интерес исследователей в отношении отдельной нозологии, относящейся к ВЗОМТ – хронического эндометрита (ХЭ), что объясняется наличием целого спектра проблем, касающихся особенностей этиопатогенеза, диагностических критериев и подходов к терапии данной патологии [96].

1.2 Этиология хронического эндометрита

ХЭ, как отдельная нозологическая форма, был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975г.

Этому событию предшествовала почти полувековая дискуссия о возможности существования, с точки зрения классической патологии, хронического воспаления ткани, подвергающейся циклической трансформации с ежемесячной десквамацией функционального слоя. В 1977 г. был положен конец научным спорам, так как было доказано, что в воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой эндометрия [71,177].

Хронический эндометрит – это клинико – морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционными агентами возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки [143].

ХЭ встречается с частотой от 0,2% до 66,3% случаев у женщин фертильного возраста (24-35 лет) и в 82% случаев является причиной невынашивания беременности и неудачных попыток ЭКО [16,32,152,164,206,207,225]. Такой широкий диапазон частоты связан с отсутствием специфических клинических проявлений и единого мнения о критериях диагностики ХЭ [44,186].

На современном этапе выделен ряд факторов риска, способствующих развитию ХЭ. Раннее и беспорядочное ведение половой жизни, высокая частота половых контактов, приводят к широкому распространению инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и, как следствие, возникновению ВЗОМТ [42,47].

Клинически доказано, что 49% женщин с ХЭ имели в анамнезе ИППП: уреаплазмы – 36%, трихомонады – 35%, вирус простого герпеса – 36%, хламидии – 25%, цитомегаловирус – 12% [97,123,138]. Большое значение в развитии ХЭ отводится различным лечебно-диагностическим внутриматочным

вмешательствам (ГС, ВПМ, ЭКО, аспирационная биопсия, ГСГ, инсеминация) [4,19].

Особую роль приобретают внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне не диагностированной инфекции, что может привести к нарушению целостности защитных барьеров генитального тракта, способствуя и осложняя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии [12,120,131]. По мнению Радзинского В.Е. и соавт. [2015г.], сюда же можно отнести и проведение медицинских абортов, которыми заканчиваются 40% всех первых беременностей, что увеличивает в два раза риск развития осложнений при последующей беременности.

У женщин, использующих внутриматочные спирали (ВМС), как метод контрацепции, ХЭ встречается в 6-8% случаев [34]. Если ВМС используются более 5 лет, этот показатель увеличивается в три раза [81].

Основными классификациями ХЭ являются:

- 1) По этиологическому фактору.
- 2) По морфологическим признакам.

С учетом ведущего этиологического фактора ХЭ делят на [60,143]:

- специфический (вызываемый хламидиями, гонококками, туберкулезными палочками, микоплазмами, вирусами, грибами, простейшими, паразитами);
- неспецифический (вызываемый условно-патогенными микроорганизмами-кишечными палочками, стрептококками, фекальными энтерококками, стафилококками, протейями, а так же на фоне бактериального вагиноза, иммунодефицита, ВМС, после лучевой терапии).
- отдельно выделяют саркоидоз эндометрия.

Ведущим этиологическим фактором является наличие инфекционного агента в эндометрии [162].

По данным зарубежных авторов [190,192] развитие ХЭ обусловлено моноинфекционным поражением хламидийной инфекцией (*Chlamydia trachomatis*).

По данным отечественных авторов [71,86] этиологическим фактором развития ХЭ является ассоциация микроорганизмов (в 90,3% случаев), причем считается, что контаминировать эндометрий может любая флора, находящаяся во влагалище. Доказано, что у 66% женщин с ХЭ в биоптате эндометрия определяются два и более возбудителя, смешанная микобактериально-вирусная флора у 81,4% женщин [96]. Наиболее распространенная комбинация инфекционных агентов – это хламидийно-микоплазменная инфекция, в сочетании с цитомегаловирусом.

Моноинфицированию хламидиями, в отличие от зарубежной литературы, отдается всего лишь 2,7% случаев [119,122]. Некоторые авторы вообще исключают присутствие хламидий в эндометрии [97].

При нормальном состоянии микроэкологии вагинального тракта патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, как правило, не приводят к развитию инфекционно-воспалительного процесса [15,17]. Дисбиотические же состояния становятся благоприятным фоном для возникновения и развития воспаления, а так же персистенции микроорганизмов в эндометрии.

Установлена тесная прямая связь между изменениями вагинального биоценоза и выявлением условно-патогенной микрофлоры в биоптате эндометрия [65,219]. В исследованиях Гомболевской Н.А. [2012г.] условно-патогенные микроорганизмы в эндометрии выявляли у каждой второй пациентки с ХЭ.

Таким образом, было доказано, что у подавляющего большинства женщин (до 58%) с длительно текущим дисбиозом влагалища выявляется ХЭ [25]. В 1/3 случаев при гистологически верифицированном ХЭ получают неинформативные, так называемые стерильные посеы эндометрия, что так же может свидетельствовать о важной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса и недостаточной детекции возбудителя [71].

1.3 Патогенез хронического эндометрита

Механизмы инфицирования эндометрия могут быть разными. Наиболее часто инфекционный агент проникает в полость матки восходящим путем, реже отмечаются гематогенный, лимфогенный и контактный пути распространения из других очагов инфекции.

Особенностью патогенеза хронического эндометрита является волнообразный, прогрессирующий характер патологического процесса, протекающий во всех слоях эндометрия: функциональном и базальном [143].

Главную роль в патогенезе ХЭ играет так называемый постинфекционный аутоиммунный синдром, для которого характерна инфильтрация эндометрия CD 16+, CD 56+, В - клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR, нарушение экспрессии стромальных и эпителиальных клеток к половым гормонам в эндометрии [86].

При постоянном присутствии инфекционного агента не происходит регенерации, как завершающего этапа воспалительной реакции, нарушаются процессы тканевого гомеостаза и развивается целый ряд вторичных повреждений [95].

Детекция инфекционного агента на местном уровне осуществляется за счет распознавания его мембранными Toll-like (TLRs) рецепторами, находящимися в половых органах и препятствующие микробной колонизации эндометрия [53,54,213,215]. Всего известно 11 типов рецепторов. Считается, что противомикробная защита осуществляется при повышении экспрессии TLRs 2-4 и 9 типов [55,163,203]. Уровни экспрессии данных типов рецепторов меняются в зависимости от фазы менструального цикла. Так, в перименструальный период отмечаются максимальные уровни защиты, в перiovуляторный период степень защиты снижается и предотвращает нежелательный воспалительный ответ эндометрия [99,118,166, 200].

Длительная и часто бессимптомная персистенция микроорганизмов приводит к активации клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, увеличению концентрации Т-

лимфоцитов, натуральных киллеров (CD 16+), макрофагов (CD 68+), больших гранулярных клеток (CD 56+) [7,128,132,190,195,198].

В результате иммунопатологических процессов появляются очаговые воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, экспрессирующих CD56+, CD16+, макрофагов (CD68+), плазматических клеток (CD138) [83,98,229]. Активация Т-лимфоцитов и макрофагов эндометрия приводит к активному синтезу провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α) и является медиаторами действия эстрогенов на тканевые рецепторы, причем некоторые из них могут самостоятельно влиять на рецепторы даже в отсутствии эстрогена [9,30,156,157]. Повышение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 изменяет синтез стероидной сульфатазы, что отражается на экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, с последующим нарушением пролиферации и циклических превращений ткани [35,146,166,196].

В ходе исследования видов провоспалительных цитокинов было впервые доказано, что любой воспалительной реакции предшествует сборка в клетках иммунной системы специфических молекулярных структур – инфламмасом (телец воспаления). Инфламмасома — цитоплазматическое супрамолекулярное образование. Основу инфламмасомы составляют протеины NLR (nucleotide oligomerization domain receptor), участвующие в распознавании патогенов. Вся инфламмасома формируется на особой белковой платформе для рекрутирования и активации фермента каспазы-1. И происходит это только при поступлении в клетку микробного антигена, который расценивается иммунной системой как патоген. Как только инфламмасомы накапливают на своей поверхности достаточное количество прокаспазы-1, возникает их аутовозбуждение, прокаспаза-1 преобразуется в каспазу-1, а та в свою очередь, запускает трансформацию про-интерлейкинов (про-ИЛ-1 β и др.) в интерлейкины, а те обеспечивают воспалительный ответ. Процесс идет в течение очень короткого времени, и затем собранные комплексы «разбираются» на составные части. При нарушении этапов сборки или дезинтеграции инфламмасом «неразобранные» комплексы продолжают функционировать и генерировать воспалительную

реакцию, что приводит к повреждению окружающих тканей и хронизации воспалительного процесса [18,102,223] .

Хронический эндометрит может быть представлен 3 вариантами: полный симптомокомплекс, неполная форма с очаговой или рассеянной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами, неполная форма с фиброзированием стромы эндометрия. При всех вариантах повышается экспрессия м-РНК генов ИЛ-1В, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12А, TNF- α , ИЛ-10, TLR9, LIF, VEGFA [22]. Отмечается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, поэтому рекомендуется выделять индексы отношения экспрессии генов м-РНК генов. Чувствительность и специфичность данной методики составляет 93,3% [211].

При хроническом воспалении происходит нарушение рецепторной функции эндометрия [96,153,172]. Экспрессия рецепторов (эстрогеновых ER α и прогестероновых PR) к стероидным гормонам снижается, причем степень выраженности воспалительного процесса обратно пропорциональна уровню экспрессии [209,184,190,228]. Уровень экспрессии так же зависит от фазы менструального цикла. Экспрессия ER α и PR увеличивается в раннюю фазу пролиферации, а к 19-22 дню экспрессия PR резко снижается, в то время как экспрессия ER α остается неизменной [50]. По данным Казачкова Е.Л. и соавт. [2013 г.] нарушение рецепторной функции эндометрия включает в себя повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки полости матки, нарушению созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора (LIF). Было отмечено повышение экспрессии рецепторов к эстрогену в клетках эпителия и стромы и снижение экспрессии прогестероновых рецепторов [51]. Коэффициент экспрессии (соотношение прогестероновых и эстрогеновых рецепторов) у пациенток с ХЭ составляет в среднем 1,6, в то время как для нормальной имплантации он должен быть в пределах от 2 до 4 [62,63]. Уровень экспрессии LIF снижен практически в 4 раза, что характеризует значительные нарушения рецептивности эндометрия и может приводить к неудачной имплантации [62,63,176,221,228].

В регуляции адгезии и имплантации эмбриона так же важную роль играет сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), который участвует в регуляции иммунной системы матери, смещая баланс от Th-1 ответа в сторону Th-2 [35]. Повышение активности цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF α) и низкомолекулярных ЦИК способствуют угнетению Th-2 типа иммунного ответа, с активацией Th-1 типа для реализации механизма антителозависимой цитотоксичности [36]. По данным иностранных авторов [157,189] у бесплодных женщин с ХЭ отмечаются отклонения в содержании лимфоцитов по сравнению с женщинами, страдающими необъяснимым бесплодием. Неблагоприятным диагностическим признаком для наступления (или уже имеющейся) беременности является повышение титров макрофагов эндометрия CD14+ и больших гранулярных лимфоцитов CD56+ [7, 229]. В норме во время беременности большие гранулярные клетки под воздействием прогестерона мигрируют в эндометрий и экспрессируют рецепторы, связанные с молекулами локуса HLA-G. Это взаимодействие подавляет цитотоксическую активность CD56+. Находящиеся в ткани эндометрия NK-клетки продуцируют INF- γ (интерферон- γ) необходимый для локальной перестройки сосудистого русла при беременности. Прогестерон, продуцируемый во время беременности, связывается с рецепторами клеток CD8+, что приводит к выработке прогестерон индуцированного блокирующего фактора (PIBF). Данный фактор, воздействуя на большие гранулярные клетки, реализует иммунный ответ матери, направленный на эмбрион, в сторону менее активных NK-клеток [76]. При физиологической беременности иммунный ответ реализуется за счет Th-2, продуцирующий ряд цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) [114]. У женщин с аутоиммунным ХЭ происходит изменение иммунорегуляторного индекса. Снижаются уровни цитотоксических Т-лимфоцитов, повышаются уровни Т-хелперов, что приводит к реализации иммунного ответа по Th-1 типу [35,185,205,212,218]. Поскольку, при ХЭ снижена активность рецепторов прогестерона, снижается подавление цитотоксической активности NK-клеток и уменьшается выработка PIBF [52]. В связи с этим, в иммунном ответе матери, направленном на эмбрион, участвуют

лимфокинактивированные киллеры (LAK), несущие маркеры CD56+, CD16+ [77]. Под воздействием данных факторов происходит активация эмбриотоксического ответа по Th-1 типу, с выработкой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α) [86,197,211]. Во время беременности избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы и образованию тромбозов [20]. В результате развиваются инфаркты трофобласта, способствующие отслойке плаценты, что ведет к самопроизвольному выкидышу в первом триместре беременности. Если беременность удалось сохранить, то в последующем развивается первичная фетоплацентарная недостаточность (ФПН) [126,197].

Согласно данным отечественных авторов одной из причин невынашивания является дисбаланс эндометриальных белков [74,108]. Наиболее изученным из них – альфа-2-микроглобулин фертильности (АМГФ), вырабатываемый эпителиоцитами маточных желез на 5-й день после овуляции. По данным Посисеевой Л.В. [1997г.] АМГФ является маркером секреторной трансформации эндометрия, показателем функциональной активности эндометриальных желез, обладает мощной иммуносупрессивной активностью, чем обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. Количество белка возрастает во время формирования «окна имплантации» и сохраняется на высоком уровне до начала менструации, после чего выработка его временно прекращается [112]. При наступлении физиологической беременности уровень АМГФ остается высоким. Концентрация гликопротеина напрямую зависит от уровня ЛГ в перивуляторном периоде и величине прогестерона в периферической крови женщины [68]. Снижение уровня АМГФ является неблагоприятным прогностическим признаком нарушения процессов эмбриогенеза на этапе планирования беременности [86].

В генезе репродуктивных потерь важную роль играет нарушение созревания пиноподий к моменту формирования «окна» имплантации, который соответствует 20-24 дню менструального цикла [115]. «Окно» имплантации – это период, в течение которого эндометрий сохраняет свою рецептивность и

способность к инвазии бластоцисты. Активизация «окна» характеризуется значительными структурными изменениями эпителиальных эндометриальных клеток [117].

В этот период плазменные мембраны эпителиоцитов теряют микроворсинки и апикальные части формируют куполообразные выпячивания – пиноподии. Пиноподии проходят 3 стадии развития: развивающиеся, развитые и регрессирующие. На момент имплантации в норме эндометрий должен содержать только развитые пиноподии [144]. По данным авторов [154,155], всего лишь 54,7% женщин с ХЭ на момент имплантации имеют развитые пиноподии и их количество в 1,9 раза снижено, по сравнению с нормой, 31% женщин имеют развивающиеся пиноподии, у 53% в эндометрии имелись участки, на которых пиноподии полностью отсутствовали. Особенностью пиноподий у больных ХЭ является так же мозаицизм по форме и размеру. Данные факторы неблагоприятно влияют на фертильность пациенток и циклы ЭКО [158,167,226]. У женщин с ХЭ и репродуктивными потерями отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и как следствие, снижение уровня всех классов иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G), по сравнению со здоровыми пациентками [68]. Специфические антитела играют большую роль в противовирусной защите при первичном попадании их на слизистые (Ig A) или на этапе проникновения их в клетки-мишени через входные ворота (Ig M, Ig G) [179]. Антитела защищают от повторного инфицирования. Снижение уровня секреторного Ig A способствует нарушению защитного противомикробного механизма в эндометрии и персистенции возбудителя [191].

Длительное персистирующее воспаление способствует активизации фибробластов с нарастанием активности фиброцитов и развитию коллагена III типа в тканях и сосудах эндометрия [141]. У 70% женщин с ХЭ данные изменения влекут за собой нарушение гемодинамики в сосудах матки и малого таза. Это проявляется дефицитом капиллярных сетей и извилистостью сосудов, и как следствие, повышением сопротивления кровотоку [179]. Далее происходит фиброзирование стромы со склерозом стенок спиральных артерий и

формирование большого количества сосудов капиллярного типа [140,189]. За счет снижения микроциркуляции развивается ишемия и гипоксия тканей, которая приводит в свою очередь к активации процессов перекисного окисления липидов. Гиперпродукция свободнорадикальных форм ведет к повреждению ими клеточных мембран и нарушению функции антиоксидантной защиты. У женщин с ХЭ происходит накопление продуктов окисления процесса липопероксидации с сопряженными двойными связями, кетодиенов и сопряженных триенов в 1,4 раза, малонового диальдегида - в 1,3 раза, по сравнению со здоровыми [29]. В системе антиоксидантной защиты происходит снижение антиокислительной активности в 1,5 раза, ретинола и супероксиддисмутазы – в 1,8 раза, а так же увеличение окисленного глутатиона до 10%, по отношению к восстановленному [58].

Таким образом, при ХЭ отмечается значительный дисбаланс в системе антипероксидазной защиты, что в свою очередь способствует прогрессии патологических изменений в эндометрии. [178].

1.4 Клиника хронического эндометрита

Клинические проявления ХЭ не являются патогномоничными и в 80% случаев воспалительный процесс изначально имеет стертое течение и определяется как первично-хронический [143,225].

Согласно данным Алимовой О.А. [2011г.], к основным клиническим проявлениям хронического эндометрита относятся: нарушения репродуктивной функции эндометрия (63%), боли внизу живота (45,4%), расстройства секреторной функции (43,8%) и менструального цикла (32,3%), около 15-20% женщин отмечают бессимптомное течение ХЭ.

По мнению Краснопольского В.И. и соавт. [2014г.] клиническая картина ХЭ характеризуется перименструальными кровянистыми выделениями (до 70%), болями внизу живота (38%), диспареунией (30%), слизисто-гнойными выделениями из половых путей (29%), невынашиванием (54%), бесплодием (46%).

Исследования Шуршалиной А.В. [2011 г.] показывают, что на первое место выходят различные нарушения репродуктивной функции (80%), перименструальные кровянистые выделения и стойкий болевой синдром. Наиболее выраженная клиническая картина наблюдается при ассоциации микроорганизмов: 2/3 пациенток имеют боли, патологические выделения из влагалища и зуд; каждая вторая – бесплодие и невынашивание беременности; каждая третья – диспареунию; у 90% выявляются различные нарушения менструального цикла [143]. Смешанная инфекция утяжеляет течение воспалительного процесса и лишает его специфичности [138].

ХЭ часто сочетается с другой гинекологической патологией: с фибромиомой матки (16%), аденомиозом (6%), хроническим сальпингоофоритом (98%), эндо и экзоцервицитами (20%) [137]. В этом случае в клинической картине на первый план может выходить симптоматика того заболевания, которое было диагностировано параллельно с ХЭ [209, 220].

На современном этапе, в связи с изменением социально-экономических и нравственных норм в обществе, классический ХЭ приобрел ряд особенностей [131]:

- скудность симптоматики, с преобладанием «стертых» форм и атипичного течения (критерии ВЗОМТ определяются не более чем в 33% случаев);
- изменение этиологической структуры с увеличением значимости условно-патогенной и вирусной флоры;
- преимущественно ассоциативный характер патогенной флоры;
- рост резистентности к традиционным методам лечения;
- несоответствие клинических проявлений и данных осмотра морфологическим изменениям в органе;
- серьезность последствий для репродуктивной сферы в виде формирования синехий и склерозирования полости матки, нарушения менструального цикла, предпосылок для развития гиперпластических процессов эндометрия, невынашивания беременности и бесплодия, неудач ЭКО;

- снижение качества жизни в виду расстройств менструального цикла, хронических тазовых болей, диспареуний, белей и т.д.;
- длительные сроки лечения и его высокая стоимость.

1.5. Диагностика хронического эндометрита

С учетом отсутствия выраженности клинической картины ХЭ складываются определенные проблемы в его диагностике, что может явиться причиной неадекватного и несвоевременного обследования и отсроченного начала лечения [26,73,129,183].

Морфологическое исследование эндометрия

Абсолютное большинство авторов «золотым стандартом» диагностики ХЭ считают морфологическое исследование эндометрия [6,94,131]. Забор биоптата эндометрия проводится с помощью отдельного лечебно-диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала [72,86]. Учитывая высокую травматичность данной процедуры, в настоящее время предпочтение отдается более щадящему методу аспирационной биопсии кюреткой «Pipell de Cornie» [6].

Существуют общепринятые морфологические критерии диагностики ХЭ [7]:

- 1) Наличие воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно (54,6%). Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя;
- 2) Наличие плазматических клеток (68-100%). Плазматические клетки, плазмоциты — основные клетки, продуцирующие антитела в организме человека. Являются конечным этапом развития В-лимфоцита. Плазматические клетки имеют овальную или округлую форму, диаметр в среднем 15-20 мкм. Они

участвуют в гуморальном иммунном ответе, вырабатывая антитела. Каждый плазмоцит секретирует иммуноглобулины только одного изотипа (класса). Основным мембранным маркером, на котором основана детекция плазмоцитов — белок синдекан- 1 (CD138);

- 3) Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки (34,5%);
- 4) Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющихся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике (46,4%).

Морфологическими признаками ХЭ с аутоиммунным характером воспалительного процесса, по данным исследований Ахметова Х.Б. [2012г.], Овчарук Э.А. [2013г.] являются:

- 1) Очаговое скопление лимфоцитов по типу «лимфоидных фолликулов»;
- 2) Фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия, ее значительный фиброз и атрофия;
- 3) Отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов;
- 4) Существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций.

По мнению Зароченцевой Н.В. и соавт.[2013 г.] для точной постановки диагноза ХЭ должно быть сочетание не менее трех признаков с обязательным присутствием плазматических клеток. Сочетание одного или двух признаков характеризуется как «малая форма хронического эндометрита».

Выделяют три морфологических типа ХЭ:

- 1) гипертрофический (31,2%), если слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии;
- 2) атрофический (21,9%), при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;
- 3) кистозный (46,9%), если фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается, образуются кисты [6,86,92,127,193].

Наличие плазматических клеток в биоптате эндометрия является практически 100% маркером ХЭ [45]. Несмотря на это, некоторые авторы считают, что плазматические клетки можно выявить у 12% - 48,3% здоровых женщин. К тому же, обильные плазматические инфильтраты могут быть характерны для больных с фибромиомой и лимфомой матки [23].

Некоторые зарубежные авторы [68] предлагают диагностировать эозинофилы в биоптате эндометрия, как маркера ХЭ. В настоящее время данная гипотеза пока не имеет широкого практического применения и находится в стадии изучения.

Гистероскопическое исследование

При подозрении на ХЭ гистероскопия важна для исключения всего спектра внутриматочной патологии (гиперпластический процесс, синехии, миома, эндометриоз, аномалии развития и т.д.) [48,171,186,224,227]. Ряд авторов [91,93,116] считают, что она позволяет достаточно точно идентифицировать хронический воспалительный процесс в полости матки. Чувствительность ГС в диагностике ХЭ составляет 46,2%, специфичность – 78,6%, ложноотрицательные результаты – в 53,8% случаев, ложноположительные – в 17,5% случаев [60,165,175,180,224]. Согласно Шуршалиной А.В. [2011г.], чувствительность ГС доходит до 60%, специфичность до 90% случаев. При этом, предпочтение отдается офисной ГС, как наименее травматичному методу исследования.

Макроскопические изменения эндометрия при ХЭ не имеют специфической картины. Тем не менее, наиболее частыми признаками ХЭ при ГС являются: неравномерность толщины (32%) и окраски эндометрия (26,7%), гиперемия (25,3%) и точечные кровоизлияния (6,7%), полипы (17,3%), очаговая гипертрофия слизистой оболочки (12%), синдром Ашермана: фиброз, облитерация, синехии полости матки (30%) [60, 90,116,204]. Согласно исследованиям Петрова Ю.А. [2012 г.] сочетание и частота данных признаков зависит от морфологического варианта ХЭ. Гиперпластический вариант ХЭ характеризуется бледно-розовым, равномерно окрашенным эндометрием с участками гипертрофии(62%), с

отсутствием выраженности сосудистого рисунка (32%). Очаговая (46%) или диффузная (61,3%) гиперемия часто сочетается с отеком стромы (54%). Внутриматочные синехии встречаются примерно у 10% женщин. Наиболее диагностически значимым критерием для данного варианта ХЭ является сочетание отека стромы, гиперемии слизистой с микрополипами (82%). Для гипопластического варианта ХЭ характерна бледная, тускло-белесоватого цвета слизистая (45%), неравномерно утолщенная, с преобладанием атрофии (57,1%). Сосудистый рисунок не выражен (22,8%), отек стромы (14,3%) в комбинации с гиперемией слизистой встречается в 17,1% случаев. Внутриматочные синехии встречаются у 62% женщин. Смешанный (или кистозный) вариант ХЭ характеризуется бледно-розовой слизистой, неравномерной окраски (49,4%) и толщины (77,3%), с чередованием неизмененных участков эндометрия с истонченными, а так же очаговой или диффузной гиперемией (61,3%), синехиями (26,7%) и полиповидными разрастаниями слизистой (62,7%). Наиболее часто встречается сочетание полипов с отеком стромы и гиперемией слизистой (74,7%).

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимия (ИГХ) — это метод, применяющийся для выявления точной локализации антигена, благодаря его реакции с мечеными антителами. Впервые меченые флюоресцеином антитела были применены в диагностике Альбертом Кунсом в 1941г. В 1970 г. Ludwig Sternberger изобрел пероксидаза-антипероксидазный метод, а в 1975 г. Georges Kohler и Milstein впервые добились слияния короткоживущих лимфоцитов, продуцирующих антитела, и постоянно растущих клеток плазмцитомы и полученные, теоретически «бессмертные», культивируемые клоны гибридных клеток позволили получать разнообразные моноклональные антитела в больших количествах, за что были удостоены Нобелевской премии в 1984 г. Однако большая сложность получения антител, их визуализации с низкой воспроизводимостью результатов ограничила распространение метода. В1990-х гг. было обнаружено, что возможен поиск

нереактивных антигенов в тканях, фиксированных формалином и заключенных в парафин путем их нагрева в буферных растворах. Это расширило возможности метода и повысило его чувствительность [57].

Иммуногистохимическое исследование эндометрия (ИГХ) проводится параллельно с морфологическим исследованием. Определяется маркер плазматических клеток CD138 (синдекан-1), что повышает точность диагностики ХЭ на 25-30% [68,184]. При иммунофенотипировании клеток эндометрия отмечаются повышенные уровни моноцитов/макрофагов (CD14+), NK-клеток с фенотипом CD56+, NK-клеток с фенотипом CD16+, макрофагов (CD68+), HLA-DR (II) + , что характеризует интенсивность воспалительного процесса в ткани [57,98].

С целью выбора тактики лечения, определяются уровни экспрессии стероидных гормонов в эпителии и строме эндометрия на 21-24 дни менструального цикла (ER α и PR). Для анализа результатов иммуногистохимии используют метод гистологического счета H-score по формуле: $HS = 1a + 2b + 3c$, где a – процент слабо окрашенных клеток, b – процент умеренно окрашенных клеток, c – процент сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии ER α и PE-рецепторов расценивают: 0–10 баллов – отсутствие экспрессии, 11–100 баллов – слабая экспрессия, 101–200 баллов – умеренная экспрессия, 201–300 баллов – выраженная экспрессия. Дополнительно определяется коэффициент экспрессии (PE /ER α). В норме, на период «окна имплантации», он составляет от 2 до 4 [50].

Изучение экспрессии Toll-like рецепторов 2, 4, 9 типов в срезах биоптата эндометрия проводится с помощью специфических моноклональных антител. Результаты реакций оценивались по проценту позитивно окрашенных клеток в баллах: 0 баллов - отсутствие окрашенных клеток; 2 балла – до 20% окрашенных клеток; 4 балла – 20-40% окрашенных клеток; 6 баллов – более 40% [188,194].

Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование характеризует состояние общего и местного иммунитета при ХЭ, проявляющийся повышением интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α) в периферической крови, а так же ИЛ-6 и АМГФ из менструальной крови на 2-3 день менструального цикла [67,214,222].

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводят дважды в течение менструального цикла: на 5-7 и 22-23 дни. Ультразвуковые критерии ХЭ впервые были разработаны Демидовым В.Н. (1993г):

- изменение структуры эндометрия (появление участков различной эхогенности),
- в проекции базального слоя эндометрия - четкие единичные или множественные гиперэхогенные образования, размером 1-3 мм, представляющие собой очаги фиброза, кальциноза;
- 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;
- несоответствие размеров М-эха фазе менструального цикла;
- синехии в полости матки в виде гипер- или изоэхогенного столбика;
- расширение полости матки за счет жидкостного содержимого.

У каждой второй больной с ХЭ отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков. Чувствительность метода составляет 78,1%, специфичность - 82% [143,230]. По мнению Буланова М.Н. [2012 г.], визуализация только 1-2 критериев недостаточно для достоверного заключения о наличии воспаления в полости матки. В связи с этим автором предложена бальная система для ультразвуковой диагностики ХЭ:

- толщина эндометрия 6 мм и менее до 12 дня менструального цикла – 1балл;

- неровный наружный контур эндометрия – 1балл;
- неровность смыкания листков эндометрия – 1балл;
- неравномерное повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу – 1балл;
- гиперэхогенные включения в проекции базального слоя – 2 балла;
- неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу – 1 балл;
- синехии в полости матки – 2 балла;
- расширение вен миометрия >3 мм – 1 балл.

Сумма баллов 4 и более позволяет говорить о наличии ХЭ в полости матки.

Дополнительно проводится доплерометрическое исследование (совместно с энергетическим доплером) сосудов матки и малого таза с определением углонезависимых индексов маточных артерий (RI, S/D, PI, Vmax, Vmin) на 22-23 дни менструального цикла [95,181].

Описано 4 типа визуализации сосудов матки:

- 0 – сосуды визуализируются только в зоне миометрия;
- 1 – сосуды проникают за гиперэхогенный край эндометрия;
- 2 – сосуды достигают внутреннего гиперэхогенного края;
- 3 – сосуды достигают внутреннего края эндометрия.

Согласно данным Мальцевой Л.И. и соавт. [2012 г.], типичным для больных ХЭ является расширение аркуатных вен матки, которое обнаружено у 80% женщин. Причем, оно коррелируется с обнаружением инфекционного фактора в эндометрии, тогда как варикоз параметрия – с длительностью течения процесса. Установлена прямая связь между повышением индекса резистентности и расширением аркуатных вен. Нарушение перфузии на уровне базальных и спиральных артерий является неблагоприятным прогностическим признаком для будущей беременности.

Иммуноферментный анализ

Метод иммуноферментного анализа (ИФА), основанный на определении антител к возбудителям с определением специфических иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, может быть использован как дополнительный, так как он указывает исключительно на присутствие антител, а не на наличие возбудителя, который может обладать низкой иммуногенностью [68].

1.6 Лечение хронического эндометрита

Лечение ХЭ должно быть комплексным и учитывать все звенья патогенеза. На первом этапе, согласно данным большинства авторов [43,66,69,80,84,89,103,106,134,135,201], необходимо элиминировать повреждающий агент, согласно его чувствительности к антибактериальным препаратам. При наличии хламидийной инфекции наиболее часто используют сочетания пенициллинов с доксициклином, пенициллинов с макролидами [105]; при гонорейной инфекции цефтриаксоны III поколения с доксициклином [109,111]. При неспецифическом ХЭ целесообразно применение фторхинолонов с метронидазолами. Лечение должно начинаться с первого дня менструального цикла и продолжаться не менее 10-14 дней [104,160,161].

Для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза рекомендовано применять офлоксацин (400мг 2 раза в день). Затрудняет терапию основного воспалительного процесса наличие бактериального вагиноза и сопутствующей анаэробной микрофлоры, поэтому целесообразно применение противопрозоидных препаратов в течение 7-10 дней (метронидозол) [113,182].

Рекомендуемые схемы лечения смешанных инфекций в амбулаторных условиях [60]:

Таблица 1

Схемы антибактериальной терапии хронического эндометрита

Режимы	Сочетание препаратов
--------	----------------------

Первоочередный	Препарат №1		Препарат №2		Препарат №3
	Для эрадикации <i>N. gonorrhoeae</i> –цефтриаксон 0,25 г однократно внутримышечно или цефотаксим 0,5 г однократно внутримышечно	+	Азитромицин 1 г внутрь в 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в день (или спирамицин)		Метронидазол 0,5 г 3 раза в день
	Амоксициллин/клавуланат 0/625 г 3 раза в день или 1,0г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутрь на 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в день (или спирамицин)		
Альтернативный	Офлоксацин 0,4 г 2 раза в день	+	Метронидазол 0,5 г 3 раза в день		
	Ципрофлоксацин 0,5 г 2 раза в день	+	Азитромицин 1 г внутрь в 1-й и 8-й день или Доксициклин 0,1 г 2 раза в день или Эритромицин 0,5 г 4 раза в день (или спирамицин)	+	Метронидазол 0,5г 3 раза в день

Таблица 2

Спектр действия антибактериальных препаратов, применяемых при лечении ВЗОМТ

МНН	Мокси- флоксацин	Джоза- мицин	Офлок- сацин	Метро- нидазол	Аммокси- циллина клавулат	Доксицик- лин
Группа	Фторхино- лон	Макролид	Фторхи- нолон II	Нитрои- мидазол	Ингибитор- защ.пени циллины	Тетрацик- лин
Форма выпуска	таблетки 400 мг №5	Таблетки 500 мг №10, (сол ют.) табл. 1000мг №10	таблетки 200 мг №10	таблетки 250 мг №20	таблетки 625 мг №15	таблетки 100 мг №10 (солютаб)
Действие	Бактери- цидное	Бактерио- статич.	Бактери- цидное	Бактерио- статич.	Бактери- цидное	Бактерио- статич.
Микроб- ный агент	Грам+, грам- атипичные м/о, анаэробы	Грам+, атипич- ные м/о, некото- рые грам - и анаэробы	Грам+, грам -, меньшая активность в отношении атипичных МО	Анаэробы Простей- шие(трих омонады)	Грам+, грам -, анаэробы	Грам+, грам-, меньшая актив- ность в отноше- нии и атипич- ных МО и анаэробов
Режим и дозировка	1 табл. 400мг 1 раз/день	1 табл 500мг 3 раза/день	2 табл 200 мг 2 раза/день	2табл 250 мг 3 раза/день	1 табл 625 мг 3 раза/день	1 табл 100 мг 2 раза/день.

По данным Европейского руководства по лечению ВЗОМТ от 2015 года, следует использовать следующие схемы антибактериальной терапии:

1. Основные режимы:

- для эрадикации *N. gonorrhoeae* – цефтриаксон или цефотаксим с последующим приемом доксицилина или макролидов (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазола или линкозамидов (линкомицин или клиндамицин);
- амоксициллин/клавулат в сочетании с доксициклином или с макролидами

(азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин).

2. Альтернативные режимы:

- офлоксацин в сочетании с метронидазолом или с линкозамидами (линкомицин или клиндамицин);

- ципрофлоксацин в сочетании с доксициклином или макролидами (азитромицин однократно, эритромицин, кларитромицин или спирамицин) и метронидазолом или с линкозамидами (линкомицин или клиндамицин).

Существует мнение, что при наличии стерильных посевов из полости матки и влагалища [96], следует практиковать рутинное эмпирическое назначение антибактериальных препаратов. Но такая тактика, может привести к формированию стертых или бессимптомных форм ХЭ, что еще больше затруднит его диагностику [92]. Поэтому современные исследователи рекомендуют назначение противомикробной терапии только в случае специфического характера воспаления или при появлении признаков обострения [71,100].

По данным Гомболевской Н.А. и соавт [2015 г.] при включении в лечение препаратов НПВС, наблюдается восстановление морфологической картины эндометрия в 94,7% женщин, частота наступления беременности в 63,2%. С этой целью из ряда препаратов НПВС целесообразнее использовать селективные ингибиторы ЦОГ – 2: нимесулид, мелоксикам, целекоксиб.

Учитывая, что при диагностике ХЭ в большинстве случаев выявляется ассоциация анаэробной условно-патогенной флоры (70–80%), к лечению необходимо добавлять препараты метронидазола в течение 10 дней [143].

Данусевич И.Н. [2012 г.] в своих работах доказала нарушение микробиоценоза влагалища у женщин с ХЭ. Все женщины (n=40) в анамнезе имели проблемы в репродуктивной сфере. У 50% пациенток бактериологическим методом и методом ПЦР была обнаружена уреоплазменная инфекция, у 23% - грамтрицательные микроорганизмы. У 35% женщин при исследовании урогенитальных мазков имело место нарушение микрофлоры влагалища. В содержимом влагалища преобладала мелкая кокковая, дрожжеподобная флора, ключевые клетки и

лейкоцитоз до 30-40 в поле зрения, значительное снижение количества лактобактерий. Таким образом, доказана необходимость применения местных противомикробных препаратов, для более эффективной эрадикации возбудителя. С этой целью чаще применяются комплексные препараты: свечи тержинан, полижинакс, нео-пенотран по 1 свече на ночь в течение 10-14 дней. Для лечения вагинального кандидоза, дополнительно целесообразно назначать системные противогрибковые препараты (производные флуконазола) на 6 и 12 дни лечения. На 2-м этапе необходимо восстановление нормальной флоры влагалища с использованием эубиотиков и пробиотиков: бактериальный концентрат лактобактерий (*L. plantarum* и *L. fermentum*), лиофилизированная культура лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* по 1 капс. 2 раза в день 7 дней, *Lactobacillus acidophilus* 5-6 доз 1 раз в сутки 7-10 дней вагинально и/или перорально [94].

При выявлении вирусной инфекции методом ПЦР необходимо назначать противовирусные препараты: ацикловир 200-400 мг 4-5 раз в сутки; валацикловир 500мг 2 раза в сутки, длительностью от 14 дней до 1-3 месяцев [131].

Ряд авторов [86,94,151] считают, что одно из ведущих мест в патогенезе ХЭ занимает постинфекционный аутоиммунный синдром, который характеризуется повышением в сыворотке крови аутоантител к белкам эндометрия, провоспалительных цитокинов и увеличением инфильтрации эндометрия НК-клетками, В-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR+. При включении в комплекс лечения иммуномодулирующих препаратов было получено снижение уровня эндометриальных лимфоцитов у 80%, восстановление секреторной трансформации у 75% женщин [110]. На сегодняшний день применяют такие иммуномодулирующие препараты, как: инозинт пранобекс 500 мг 3 раза в день 10 дней; комплекс дезоксирибонуклеата натрия с железом 1,5%-5 мл в/м №10 через день, интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 500 000 МЕ 2 раз в сутки ректально 10 дней [133].

Второй этап лечения ХЭ направлен на коррекцию метаболических нарушений, восстановлению гемодинамики и рецепторного аппарата эндометрия

[59,159,169,216]. В схему лечения рекомендовано включать: дипиридамола 25 мг по 1 таб. 3 раза в день в течение 1 месяца; альфа-токоферола ацетат 400 мг по 1 капсуле 1 раз в сутки 2-3 недели; метионин 250 мг по 1 таб. 3 раза в день 10 дней; инозин 2% 10 мл внутривенно капельно через день в течение 10 дней; актовегина концентрат (400 мг) 10 мл внутривенно, затем по 1 драже 2 раза в сутки 3-4 недели [31,92,131].

При ИГХ исследовании эндометрия доказано значительное снижение экспрессии эстрогеновых и, в большей степени, прогестероновых рецепторов, что приводит к нарушению его полноценной трансформации, репродуктивным потерям, бесплодию. Поэтому, с целью улучшения рецепторного аппарата и восстановления эндометрия, важным этапом является назначение низкодозированных монофазных комбинированных оральных контрацептивов на 3 месяца. При неполноценной трансформации и несоответствии размеров эндометрия фазе менструального цикла применяют заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Трансдермальный путь введения эстрадиола (на переднюю брюшную стенку или наружную поверхность бедра в количестве 1 дозы 1 раз в день) обеспечивает его устойчивый уровень и исключает пассаж через печень. Но при этом необходимо учитывать, что эстрогены являются мощным провоспалительным фактором за счет активации матриксных металлопротеиназ и циклооксигеназ. Таким образом, пролиферация эндометрия в ответ на поступление экзогенных эстрогенов может сопровождаться избыточной воспалительной реакцией. Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов исключает данный побочный эффект от применения «чистых» эстрогенов. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты назначаются с первого дня менструального цикла по 1 табл. 1 раз в сутки в непрерывном режиме. Длительность ЗГТ зависит от величины эндометрия (≥ 7 мм) в перивуляторную фазу [187,199].

Альтернативой ЗГТ у женщин с тонким эндометрием может являться применение гидролизата плаценты [64], силденафила и филграстима [173].

Кузнецова И.В. и соавторы [2013 г.] в лечении дисфункции эндометрия использовали гидролизат плаценты в виде препарата лаеннек для внутривенного введения у пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции. Он обладает иммуномодулирующим действием, что помогает росту эндометрия, за счет подавления в нем избыточной воспалительной реакции. Препарат вводился внутривенно капельно в количестве 6 мл в 250 мл физиологического раствора 2 раза в неделю. Курс терапии составлял 10 капельниц в течение 5 недель. После проведенного лечения у пациенток в течение 6 мес. наблюдалось достоверное улучшение менструальной функции, уменьшение болей и увеличение величины М-эхо. В 77,8% случаев зафиксировано наступление беременности, в 66,7% случаев – благоприятное течение и завершение беременности. У пациенток, которым не проводилось лечение лаеннеком, показатели репродуктивной функции составили 66,7% и 50% соответственно.

Американские ученые наблюдали 105 пациенток в возрасте до 40 лет, у которых были две неудачные попытки ЭКО в анамнезе, и наблюдали неадекватный ответ эндометрия на стимуляцию. Во время следующей попытки овариальной стимуляции пациенткам был назначен силденафил в дозе 25 мг 4 раза в день вагинально в виде свечей. У 73 пациенток толщина эндометрия составила 9 мм и более, в 45% случаев наблюдалось наступление беременности, в 29% случаев – имплантация. У 32 пациенток эндометрий был менее 9 мм, в этой группе наступила одна беременность, которая закончилась выкидышем.

Так же, с целью увеличения частоты наступления беременности у пациенток с тонким эндометрием известен опыт применения препарата филграстим, содержащего рекомбинантный гранулоцит колонестимулирующий фактор роста. У пациенток наблюдалось увеличение толщины эндометрия при однократном внутриматочном введении филграстима. У всех 4 пациенток наступила беременность, 3 — в полости матки и 1 — эктопическая [174].

Данные методы лечения пока не получили достаточно широкого применения в терапии больных с ХЭ и находятся в стадии исследования.

Хирургическое лечение ХЭ проводится в случае наличия эндометриальных полипов или внутриматочных синехий. Используют метод гистерорезектоскопии на 5-7 день менструального цикла, с последующим морфологическим исследованием материала, для определения дальнейшей тактики лечения [19].

Наряду с метаболической и гормональной терапией, на восстановительном этапе широко применяются различные физиотерапевтические методы лечения ХЭ, а именно: магнитотерапия [27,28], ультразвук [10,75], бактериофаготерапия [8,11,37,61,78,79,88], лазеротерапия, СКЭНЭР-терапия [101], озонотерапия [13,70,121], орошение полости матки газовой смесью [142].

Башмаков Н.В и соавторы [2012 г.], предложили новый метод санации эндометрия – кавитационное орошение полости матки физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата. Кавитационное орошение полости матки осуществлялось физиологическим раствором с помощью ультразвукового аппарата АК100 фирмы "Фотек" с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на третий день после прерывания регрессирующей беременности. У пациенток с хроническим эндометритом орошение полости матки проводилось на 7—9 день менструального цикла. Курс кавитационного орошения полости матки составлял 5 процедур длительностью 3—5 минут. Женщин с хроническим эндометритом частота восстановления гистологической картины до полного соответствия фазе менструального цикла без признаков воспалительной реакции стромы составила 34,1%, в 20,7 % отмечались лимфоидная инфильтрация стромы, картина атрофического эндометрита выявлена в 16,7% наблюдений, картина кистозного эндометрита в 7,14% случаев, гипертрофический эндометрит сохранялся у 21,4% женщин. Недостатком данного метода является его преимущественное влияние на облигатные анаэробы (*Atopobium vaginae* и *Peptostreptococcus spp*), в то время, как остальная флора полости матки и влагалища остается без изменений.

Мотовилова Т.М. и соавторы [2013 г.] в лечении ХЭ используют внутриматочное введение препарата бактериофага в сочетании с инфракрасной лазеротерапией. Преимуществом бактериофагов является их высокая

чувствительность и специфичность в отношении гомологичных микроорганизмов, в том числе, устойчивых к антибиотикам. Бактериофаги не оказывают общего токсического воздействия, не нарушают микрофлору и могут сочетаться с другими лекарственными препаратами. Совместное применение низкоинтенсивного лазерного воздействия оказывает дополнительный бактерицидный эффект, улучшает микроциркуляцию и репаративную активность тканей, положительно воздействует на рецепторный аппарат. Лечение начинают на 5-7 день менструального цикла. В полость матки вводят 4-7 мл жидкого препарата поливалентного пибактериофага (трижды, через день), в задний свод влагалища вводят тампон, смоченный в этом же растворе. Затем проводят сеанс лазерной терапии (7-10 сеансов) инфракрасным спектром, с длиной волны 0,89 мкм, частотой 80-1500 Гц, мощностью 5 Вт, наложив лазерные излучатели на низ живота (на 7-10 мин), кубитальные ямки и яремные вырезки (2-3 мин). После окончания лечения все женщины отмечали уменьшение белей, у 84,4% нормализовалась менструальная функция, у 78,2% отмечалась положительная динамика по УЗИ, в 71,8% случаев отмечалось снижение ИЛ-6 в цервикальной слизи. Данная методика находится в стадии разработки и является избирательной, так как применяется только для лечения неспецифического ХЭ.

С целью коррекции иммунологической недостаточности при ХЭ используется методика СКЭНАР-терапии (терапии с помощью самоконтролируемого энергонеуроадаптивного регулятора). Принцип действия аппарата «СКЭНАР» - воздействие на кожу низкочастотными электрическими импульсами, инициирующее восстановление утраченных функций за счет активизации собственных резервов организма. Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект электроимпульсной терапии был доказан ранее другими исследователями: при невынашивании беременности (Колобова С.О. 2009 г.), после операции по поводу трубно-перитонеального бесплодия (Холмогорова И.Е. 2009 г.) Воздействие аппаратом проводится в зонах общего воздействия (позвоночник по ходу остистых отростков, две паравертебральные линии, на расстоянии ширины электрода до позвоночника, шесть точек - места

выхода тройничного нерва на лице, шейно-воротниковую зону) и в зонах местного воздействия (надлобковую, крестцово-поясничную, область печени и др.). Лечение проводится в постоянном и индивидуально-дозированном режимах с учетом признаков малой асимметрии. Курс лечения составляет 8-10 процедур, длительностью 20- 40 мин. [101]

В комплексном лечении ХЭ широко используется методика озонотерапии. Множество публикаций доказывает многогранное положительное воздействие озона на иммунитет, эндокринную систему, антиоксидантный и противовоспалительный эффект. Лечение следует проводить в 1 фазу менструального цикла через день внутривенно капельной инфузией 400 мл физиологического раствора с необходимой концентрацией (2,5-3,5 мг/л) в течение 20 мин со скоростью 8-10 мл/мин. На курс требуется 5-6 процедур. Парентеральное введение должно сопровождаться местным применением озона, при котором вагинальные инстилляции проводятся ежедневно физиологическим раствором с концентрацией озона 8-10 мг/л. Курс локальной терапии должен включать не менее 10 процедур. После проведенного лечения восстановление влагалищного микробиоценоза наблюдается у 87% женщин, улучшение показателей ПОЛ – у 66,2-85,9%, нормализация Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета, значительно снижаются послеродовые осложнения (до 5,3 раза) [13,70,121].

В настоящее время широкое распространение получила общая магнитотерапия. Данный метод оказывает обезболивающий, иммуномодулирующий, регенераторный эффекты, улучшает микроциркуляцию, оказывает противоотечное и седативное действие. Все эти клинические эффекты были подробно описаны еще в 2007г. в методических рекомендациях под редакцией Кулешовой Т.В. Применение общей магнитотерапии в гинекологии было изучено Калининым В.В. в 2008г. Методика применения магнитотерапии у больных с ХЭ заключается в проведении сеансов с использованием магнитотерапевтической импульсной трехфазной установки с тремя соленоидами в конфигурации «Призма». Данная установка создает импульсы затухающего переменного

магнитного поля с вариациями индукции 3,5-32 мТл. Курс лечения составляет 14 процедур. Сеансы проводились в положении больной, лежа на кушетке, установки длительностью 20 мин, с частотой воздействия 100Гц. В результате проведенного лечения было отмечено, что восстановление нормоценоза влагалища наблюдалось у 82% женщин, толщина эндометрия увеличивалась на 35,7%, снижение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) в 2,4 раза, повышение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам - до 35% [27,28].

Шнейдерман М.Г. и соавторы [2015 г.] предложили методику предгравидарной подготовки «тонкого» эндометрия, как альтернативу гормональному лечению. В исследовании участвовало 65 женщин. Пациенткам основной группы (n=35) проводилось трехкратное орошение эндометрия газовой смесью (CO₂ и N₂) на 7-й, 9-й, 11-й дни менструального цикла. Газовая смесь под давлением 1,3 атм. в объеме 5–6 см³ вводилась с помощью катетеров для переноса эмбрионов, соединенных с газовым баллончиком. Данный метод проводился в качестве подготовки перед программой ЭКО. После трехкратного введения газовой смеси наблюдалось увеличение толщины эндометрия в основной группе по сравнению с контрольной (средняя толщина 9,18±1,23 мм и 5,98±0,66 мм, p<0,05). Ни в одном случае введения газовой смеси у пациенток появления побочных явлений не наблюдалось.

Несмотря на большой арсенал средств, и схем лечения ХЭ, эффективность его лечения до настоящего времени не превышает в среднем 58-67% [7,92]. Это побуждает к поиску более эффективных методов лечения.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация работы и объем исследования

Научная работа выполнена на базе кабинета «Стандарт здоровья» ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А Семашко» г.Н.Новгорода (главный врач Зайцев Р.М.) и женской консультации ГБУЗ НО «Городская больница № 33» г.Н.Новгорода (главный врач Зубеев П.С.). Отбор пациенток, УЗИ проводилось на базе женской консультации ГБУЗ НО «Городская больница №33» г.Н. Новгорода (заведующая консультацией Трифонова Е.А.) и в кабинете «Стандарт здоровья» ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», госпитализации пациенток осуществлялись в ГБУЗ НО «Родильный дом №4» г.Н.Новгорода (главный врач Мануйленко О.В.). Лабораторные исследования методом ПЦР, бактериальные посевы, ИФА менструальной крови проводились в лаборатории клиники «Садко» (главный врач Пономарева И.В.). Морфологическое и ИГХ исследование эндометрия, проводилось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России (заведующий кафедрой Кузнецов С.С.).

На каждую пациентку заводилась специально разработанная статистическая карта, в которую заносились данные из медицинской карты гинекологической больной, индивидуальной карты беременной, истории родов, истории развития новорожденного.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 110 женщин, с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности, с целью подготовки их к деторождению. Всем пациенткам было проведено общепринятое клиническое обследование, а именно: изучение анамнестических данных, в том числе перенесенных общесоматических и гинекологических заболеваний, становления менструальной и реализации репродуктивной функций.

Подробно собирался акушерско-гинекологический анамнез: характер менструального цикла, перенесенные воспалительные заболевания органов

малого таза, неудачные попытки беременности, наличие в анамнезе различных лечебно-диагностических вмешательств на органах малого таза. При выявлении экстрагенитальной патологии проводилось необходимое обследование у соответствующих специалистов.

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее в себя выявление инфекционных факторов ХЭ в цервикальном канале шейки матки, пайпель биопсия эндометрия с морфологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим и ПЦР исследованием состояния эндометрия, ИФА менструальной крови, УЗИ исследование органов малого таза с доплерометрией маточных артерий.

По современной классификации МКБ X, хронический эндометрит относится к шифру: Хронические воспалительные болезни матки (N.71.1).

Критериями включения в группы являлись:

- репродуктивный возраст женщины от 18 до 45 лет;
- наличие в анамнезе 2 и более случая самопроизвольного прерывания беременности в сроки до 21 недели 6 дней;
- наличие инфекционного агента в эндометрии и цервикальном канале;
- морфологически подтвержденный ХЭ.

Критериями исключения из исследования были: отрицательные посевы и ПЦР исследования эндометрия и содержимого цервикального канала; внутренний и наружный генитальный эндометриоз; коагулопатии (антифосфолипидный синдром); первичное или вторичное бесплодие; синдром поликистозных яичников; доброкачественные и злокачественные новообразования матки; наличие трансплантируемого органа и имплантируемого электрокардиостимулятора; эпилептические приступы; врожденные пороки центральной нервной системы, тяжелая экстрагенитальная патология; моче и желчекаменная болезнь; аномалии развития женских половых органов.

В зависимости от метода лечения хронического эндометрита все пациентки были разделены на 2 группы:

- I группа (основная) – 60 женщин с невынашиванием беременности и морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, в прегравидарной подготовке которых, наряду с традиционной терапией, дополнительно применялся метод низкочастотной электромагнитной терапии;
- II группа (сравнения) – 50 женщин с невынашиванием беременности и морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, которым на прегравидарном этапе проводилась стандартная противовоспалительная терапия.

2.2. Методы исследования

Материалом для исследования у пациенток служили: эндометрий, содержимое цервикального канала, менструальная кровь.

Забор материала для выявления *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, CMV, Herpes simplex 1, 2, а так же условно-патогенной флоры осуществлялся согласно общепринятым методикам.

Особенности взятия материала из цервикального канала

Перед взятием материала ватным тампоном удалялась слизь с поверхности цервикального канала. Забор материала производился в пробирку типа «Эппендорф» с соответствующей транспортной средой. Клинический материал получали стерильной одноразовой цитощеткой типа «Cytobrush». При введении и извлечении щетки полностью исключалось ее касание стенок влагалища. Цитощетку с биоматериалом тщательно прополаскивали в транспортной среде. Пробирку плотно закрывали крышкой, маркировали индивидуальным штрих - кодом.

Время от взятия материала до начала исследования не должно было превышать 24 часов. Транспортировка и хранение образцов до начала исследования осуществлялась при температуре 2-8 °С.

Биопсия эндометрия для бактериологического, ПЦР, морфологического и иммуногистохимического исследований проводилась на 21 – 24 дни менструального цикла.

При заборе эндометрия влагалище и шейку матки дважды обрабатывали с помощью ватного тампона, смоченного в антисептическом растворе (0,02% спиртовой раствор хлоргексидина). Забор проводился атравматической аспирационной кюреткой «Pipell de Cornie» («Laboratoire C.C.D», Франция) в амбулаторных условиях.

Женщинам накануне обследования запрещалось водить какие-либо вагинальные свечи, а так же проводить туалет половых органов и спринцевание. Для получения наиболее объективного результата исследуемый материал должен был содержать как можно большее количество эпителиальных клеток, с минимальным содержанием слизи и примеси крови.

ПЦР диагностика

ПЦР диагностика содержимого цервикального канала и биоптата эндометрия в режиме Real-Time осуществлялась с помощью стандартной тест-системы «Фемофлор-скрин» («ДНК-технология», Россия) на ДНК - амплификаторе «I-Cycler IQ5» («BIO-RAD Laboratory», США).

Бактериологические методы исследования

Бактериологическое обследование содержимого цервикального канала и биоптата эндометрия для выявления патогенных и условно-патогенных возбудителей проводилось с использованием набора стандартных питательных сред.

Для культивирования факультативных анаэробов использовался: кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Плоскирева, среда Эндо, агар Сабуро сахарный бульон для обогащения (Россия). Строгие анаэробы культивировали на

тиогенемалеовой среде (Индия). *Lactobacillus* spp. культивировали на среде Лактобакагар (Россия). Видовую идентификацию возбудителя с определением чувствительности к антибиотикам проводили на автоматическом анализаторе «Sensititr» (США).

Бактериологическое обследование для выявления *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* проводили с помощью тест- системы «Mycoplasma DUO» («BIO RAD», США).

При бактериальных посевах условно-патогенной флоры на чувствительность к антибиотикам было выявлено, что наибольшую тропность данные возбудители имели к препаратам группы пенициллина клавулата и тетрациклинам.

Иммунологические методы исследования

Иммунологическое исследование уровня цитокина интерлейкина - 6 (ИЛ-6) в менструальной крови проводилось на 2-3 дни менструального цикла. Менструальную кровь для исследования забирали в самый обильный день менструации. Пациентка размещалась на гинекологическом кресле, вводилось вагинальное зеркало по общепринятой методике, исключая контакт внутренней его поверхности с вагинальным отделяемым. Кровь изливалась самопроизвольно, скапливаясь в ложке зеркала, затем ее аккуратно сливали или аспирировали с помощью пипетки, помещали в пластиковую пробирку Эппендорфа и доставляли в ИФА-лабораторию. После стойкой ретракции сгустка пробирку центрифугировали при 10000-6000 об/мин в течение 15 мин. (MINISKRIN PLUS EPENDORF). Если образца было недостаточно для постановки (например, в случае скудных менструальных выделений), его предварительно разводили 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия, а затем при расчете результата учитывали дополнительное разведение. Для тестирования на ИЛ-6 использовался твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный метод «сэндвич» с моноклональными мышиными антителами к интерлейкину-6 на приборе

IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). Чувствительность метода составила 80,4%, специфичность — 60%.

Иммуногистохимический метод исследования

В эндометрии определялись уровни NK-клеток с фенотипом CD56+ и CD16+, В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+) проводилось с использованием моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания), путем подсчета их в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x 400 с определением среднего значения.

Морфологический метод исследования

Материал для морфологического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, обезжовивался и заливался в парафин. Время обработки составляло 48 часов. Далее были изготовлены серийные парафиновые срезы (не менее 12), сделанные с трех уровней блока, толщина которых составила 4-5 микрон. Срезы депарафинизировались и окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван Гизон, альциановым синим. Обезжовенные срезы просветлялись и заключались в бальзамин. Гистологические препараты исследовались в световом микроскопе при увеличении от x50 до x400. Оценивались морфологические признаки ХЭ, а именно: наличие и характер воспалительных клеточных инфильтратов, плазматических клеток, склеротические изменения стромы и стенок кровеносных сосудов.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось двукратно на аппарате LOGIQ P6 (GE, США) с использованием мультисекторного трансвагинального датчика с частотой 4 – 11 МГц на 5-7 и 22-23 дни менструального цикла. Оценивались размеры и строение матки, структура и толщина эндометрия, структуру яичников, наличие овуляции и полноценность

желтого тела. При ультразвуковой диагностике хронического эндометрита использовали критерии, разработанные Демидовым В.Н. в 1993 году: повышение эхогенности и неровный контур эндометрия, неравномерное расширение полости матки, неоднородная структура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, газообразные пузырьки в полости матки, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия более 3мм и параметрия более 5мм. Допплерометрическое исследование сосудов матки проводилось во вторую фазу менструального цикла в период «окна имплантации» (на 22-23 дни). Оценивались кривые кровотока правой и левой маточных артерий по следующим показателям: индекс резистентности ($IR=$ до $0,83\pm 0,01$), пульсационный индекс ($PI=$ до $2,31\pm 0,8$), систоло-диастолический индекс ($S/D=$ до $4,8\pm 0,5$), максимальная и минимальная скорости кровотока ($V_{max}=13,2-54,7$ см/сек и $V_{min}= 0,2-11,0$ см/сек).

2.3 Лечение хронического эндометрита у пациенток с невынашиванием беременности

На основании ранее проведенных исследований на первом этапе лечения ХЭ пациенткам основной группы и группы сравнения проводилась антибактериальная терапия с использованием комбинации препаратов группы тетрациклинов и пенициллинов. Лечение начиналось в 1 день менструального цикла. Применяли доксициклин моногидрат 100 мг 2 раза в день и амоксициллина клавулат 875/125 мг 2 раза в день в течение 14 дней. Местно использовали свечи клиндамицин 100 мг 7 дней по 1 свече во влагалище на ночь, затем – пробиотики: ацидофильные лактобактерии по 1 капс. 2 раза 14 дней. Назначались системные противогрибковые препараты: флуконазол 150 мг на 6 и 13 дни лечения.

Пациенткам основной группы, совместно с антибактериальной терапией, проводили курс ЭМТ аппаратом «Биомедис М» в количестве 6 процедур с использованием стандартных программ для *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и детоксикационной программы. Выбор необходимой программы проводился в соответствии с наличием у пациентки какого-либо из вышеперечисленных возбудителей. Так как ЭМТ не оказывает отрицательного влияния на овуляцию, лечение аппаратом начиналось с 7 дня менструального цикла.

На втором этапе лечения, сразу после окончания курса антибактериальной терапии, при наличии генитального герпеса пациенткам основной группы и группы сравнения назначался валацикловир гидрохлорид 500 мг 2 раза в день 10 дней, при цитомегаловирусной инфекции – дезоксирибонуклеат натрия с железом 1,5% раствор 5 мл в/м 10 дней через день.

Женщинам основной группы, параллельно с противовирусной терапией, проводили курс ЭМТ аппаратом «Биомедис М» в количестве 6 процедур с использованием стандартных программ для CMV и Herpes simplex I – II типов, а так же дезинтоксикационной программы. Выбор необходимой программы мы проводили с учетом вида выявленного вирусного агента у обследуемой пациентки.

Пациенткам основной группы, для исключения противопоказаний к ЭМТ, проводилось УЗИ органов брюшной полости и электрокардиограмма.

Контрольное обследование бактериально-вирусной флоры цервикального канала, а так же морфологическое, иммуногистохимическое, бактериологическое и ПЦР исследование биоптата эндометрия проводилось на 21-24 дни менструального цикла через 1 месяц после окончания лечения. При наличии инфекционной флоры в цервикальном канале и эндометрии у пациенток после лечения, проводилась повторная антибактериальная и противовирусная терапия. Применяли препарат группы макролидов джозамицин 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Пациенткам основной группы проводили повторный курс ЭМТ аппаратом «Биомедис М» в количестве 6 процедур.

Противовирусная терапия проводилась назначением повторного курса валацикловира гидрохлорида 500 мг 2 раза в день 10 дней при наличии генитального герпеса. При цитомегаловирусной инфекции применяли дезоксирибонуклеат натрия с железом 1,5% раствор 5 мл в/м 10 дней через день. Основной группе обследуемых пациенток проводили повторный курс лечения аппаратом «Биомедис М» в количестве 6 процедур.

Контрольное определение уровней ИЛ-6 проводилось на 2-3 день, УЗИ с доплерометрией маточных артерий – на 5 – 7 и 22 – 23 дни менструального цикла через 1 месяц после окончания лечения.

В дальнейшем, в течение 3 месяцев, за женщиной проводилось динамическое наблюдение. При отсутствии жалоб на слизисто-гнойные выделения из влагалища, периодические боли внизу живота, диспареунию, восстановлении менструальной функции пациенткам рекомендовали беременность. Наблюдение за наступлением беременности осуществлялось в течение 6 последующих месяцев.

Оценка эффективности лечебных мероприятий проводилась на основании анализа частоты и сроков наступления беременности, характера течения беременности, ее исходов, оценки состояния здоровья новорожденных.

При наступлении беременности в течение 6 мес. все женщины вставали на диспансерный учет по беременности в женские консультации. Клиническое наблюдение и обследование на протяжении всей беременности проводилось согласно Приказу МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»". Всем беременным с реактивацией инфекционного агента проводилось лечение в сроки 16-18 недель беременности с учетом вида возбудителя.

Состояние ФПК у всех беременных изучали при помощи ультразвукового сканирования на аппарате LOGIQ P6 (GE, США) с использованием конвексного датчика с частотой 2 – 6 МГц. В сроки 11,5-13,5 недель проводили измерения копчико-теменного размера плода по общепринятой методике, а также оценивали

воротниковое пространство и носовую кость, как маркеры хромосомных нарушений. В 18-21 и 30-34 недели беременности регистрировались фетометрические показатели: бипариетальный размер и окружность головки плода, длина бедра, окружность живота, предполагаемый вес плода. Показатели сравнивались с нормативными значениями для данного срока беременности. Особое значение уделялось выявлению пороков развития и маркеров внутриутробной инфекции. При ультразвуковой плацентометрии определяли локализацию, толщину, степень зрелости плаценты. При изучении околоплодных вод учитывали их количество, прозрачность и наличие взвеси. Допплерометрическое исследование в системе «мать-плацента-плод» проводилось всем женщинам в 18-21 и 30-34 недели беременности. Были изучены кривые скоростей кровотока в обеих маточных артериях и артерии пуповины.

Оценка течения родов, послеродового периода и раннего неонатального периода проводилась путем анализа истории родов и новорожденного.

Проведена оценка течения беременности у 110 женщин, родов и послеродового периода у 92 женщин и оценка состояния у 92 новорожденных.

Методика проведения низкочастотной электромагнитной терапии

В нашем исследовании лечение женщин проводилось с использованием аппарата низкочастотной электромагнитной терапии «Биомедис М» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03495 от 17.09.2013 ООО НПК «Биомедис» г. Москва). Аппарат «Биомедис М» представляет собой портативный прибор серо-белого цвета, массой 0,15 кг, размерами 79 x 42 x 11 мм. Прибор генерирует и излучает электромагнитное поле слабой интенсивности, с амплитудной модуляцией несущей частоты. Частота и форма сигнала модуляции задается программно (согласно выбранному алгоритму работы) с помощью синтезатора. Благодаря этому достигается высокая точность установки модулирующей частоты. Прибор снабжен графическим TFT дисплеем 1.77".

Манипуляции с прибором осуществляются посредством клавиатуры с тактильной обратной связью.

Питание прибора осуществляется от встроенного LiPol аккумулятора емкостью 300 мАч., который может быть заряжен через mini USB порт прибора. Аккумулятор обеспечивает непрерывную работу прибора в течение 15 часов. Для связи с ПК прибор снабжен USB-портом (используется для загрузки программ и лечебных комплексов с компьютера при наличии соответствующего программного обеспечения).

Параметры сигнала терапии на разъеме внешнего интерфейса: амплитуда сигнала не более 3В; форма сигнала - любая; частотный диапазон – 0,01 – 20000,00 Гц с шагом 0,01 Гц.

Параметры сигнала для бесконтактной терапии: несущая частота - 24 МГц \pm 1%; напряженность электрического поля на расстоянии 10 см от прибора не более 10В/м; вид модуляции - амплитудная модуляция.

Механизм действия электромагнитной терапии

Общеизвестно, что биохимические реакции и все проявления материальной жизнедеятельности связаны с переносом заряженных частиц (ионов, электронов), то есть, — с электрическим током. Спектроскопический анализ показывает, что каждой молекулярной структуре соответствует уникальная частотная комбинация, которая, в свою очередь, соответствует сумме всех частот химических связей. На них накладываются частоты, характерные для функций живого организма. Каждый живой организм обладает уникальным, свойственным только ему спектром частот.

Микроорганизмы также обладают собственным уникальным спектром колебаний. Увеличивая интенсивность излучения частоты, которая резонировала бы с ним и усиливала естественные колебания спектра, можно вызвать гибель определенного вида микроорганизмов. При этом используется амплитуда сигнала не более 8 В, форма сигнала – синусоидальная, частотный диапазон – 0 – 900000

Гц с шагом 0,01 Гц, несущая частота – 20 – 30 МГц, напряженность электрического поля на расстоянии 10 см от прибора не более 10 В/м, вид модуляции – амплитудная, частотный диапазон модулирующих сигналов 0 - 900000 Гц с шагом 0,01 Гц.

На аппарате устанавливалась программа с учетом возбудителя. Пациентка располагалась сидя, аппарат устанавливался на уровне малого таза женщины на расстоянии не более 50см (максим длина распространения волны). Излучающая антенна расположена на лицевой стороне прибора.

Курс ЭМТ состоял из 12 процедур (6 антибактериальных и 6 противовирусных). Каждая процедура состояла из основных программ, подобранных для каждого конкретного вида возбудителя (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex I* и *II* типа, CMV) и дополнительной детоксикационной программы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (США).

Были использованы методы описательной статистики с определением среднего арифметического, вычисления 95% доверительного интервала. Учитывая то, что распределение признаков отличалось от нормального, использовались непараметрические методы статистики.

Для сравнения двух зависимых групп по количественному признаку использован критерий Вилкоксона, для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении двух независимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий χ^2 по Пирсону, при сравнении двух зависимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий Макнемара. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки вероятности обсемененности эндометрия в зависимости от уровня ИЛ-6 в менструальной крови был проведен корреляционный анализ методом логистической регрессии.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Под нашим наблюдением находилось 110 женщин с невынашиванием беременности и морфологически подтвержденным ХЭ. Все пациентки, в зависимости от метода лечения, были разделены на 2 группы: основная группа (n=60) и группа сравнения (n=50). Пациентки основной группы получали комплексное лечение ХЭ, с применением метода ЭМТ. Пациенткам группы сравнения проводили традиционную медикаментозную терапию ХЭ.

3.1. Медико-социальный статус обследуемых женщин

Для оценки эффективности лечения пациенток с ХЭ нами взяты группы больных, однотипных по своей клинической характеристике. Сравнительная характеристика возрастного состава, семейного положения, социального статуса, данных акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии у женщин этих 2-х групп представлена ниже в таблицах.

Таблица 3

Возрастной состав женщин обследуемых групп

Возраст	Основная группа, n=60 (медикам. леч +ЭМТ)		Группа сравнения n,=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
20-25 лет	8	(13,3%)	6	(12%)
26-30 лет	25	(41,7%)	25	(50%)
31-36 лет	19	(31,7%)	14	(28%)
Старше 36 лет	8	(13,3 %)	5	(10%)
Среднее значение	30,16±3,96		30,2±4,18	

(M±m)		
-------	--	--

Анализ клинико-anamнестических данных показал, что возраст обследуемых пациенток колебался в пределах от 26 до 36 лет (табл. 3). Статистический анализ не выявил достоверных возрастных различий в обеих группах ($p > 0,05$) и составил в I группе – $30,16 \pm 3,96$ лет, во II группе – $30,2 \pm 4,18$ лет ($p > 0,05$).

Таблица 4

Социальный статус женщин обследуемых групп

Семейное положение	Основная группа, n=60 (медикам. леч +ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Замужем	51	(85%)	43	(86%)
Одинокие	9	(15 %)	7	(14%)

При анализе семейного положения пациенток обеих групп (табл.4) было установлено, что большинство женщин в основной группе и группе сравнения были замужем –85% и 86% соответственно ($p > 0,05$). Одинокие женщины в основной группе и группе сравнения наблюдались в 15% и 14% случаев соответственно без достоверных различий ($p > 0,05\%$).

Таблица 5

Характеристика менструальной функции обследуемых пациенток в анамнезе

Показатель	Основная группа, n=60	Группа сравнения, n=50
------------	-----------------------	------------------------

	(медикам. леч +ЭМТ)		(медикам. леч)	
Средний возраст менархе (M±m)	13,47 ±0,18		13,12± 0,15	
Раннее менархе (до 11 лет)	Абс.	%	Абс	%
	2	(3,3%)	1	(2%)
Позднее менархе (после 16 лет)	3	(5%)	2	(4%)
Менструальная функция не нарушена	4	(6,7%)	2	(4%)
Нарушение менструальной функции:				
-Гиперполименорея	31	(51,7%)	24	(48%)
-Олигоменорея	16	(26,7%)	12	(24%)
-Альгодисменорея	11	(18,3%)	8	(16%)

При анализе становления менструальной функции обследуемых пациенток (табл. 5) средний возраст менархе в основной группы составил $13,47 \pm 0,18$, в группе сравнения – $13,12 \pm 0,15$ лет ($p > 0,05$). Раннее менархе (до 11 лет) наблюдалось в 3,3% и 2%, позднее (после 16 лет) – в 5% и 4% случаев соответственно в основной и группе сравнения ($p > 0,05$).

Менструальный цикл был не нарушен у 6,7% женщин основной группы и у 4% – группы сравнения ($p > 0,05$). У остальных пациенток обеих групп наблюдались различные нарушения менструальной функции. Гиперполименорея в основной группе и группе сравнения встречалась в 51,7% и 48%, олигоменорея – в 26,7% и 24%, альгодисменорея – в 18,3% и 16% случаев соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 6

Начало половой жизни женщин обследуемых групп

Возраст	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
До 18 лет	42	(70%)	36	(72%)
19-23 лет	18	(30%)	14	(28%)
Средний возраст (M±m)	17,1±0,66		17,12±0,62	

Средний возраст начала половой жизни у обследованных женщин в основной группе и группе сравнения (табл. 6) составил 17,1±0,66 и 17,12±0,62 лет, соответственно ($p>0,05$). Пациентки с ранним началом половой жизни (до 18 лет) в основной группе и группе сравнения встречались в 70% и 72%, с началом половой жизни в 19-23 года – в 30% и 28% соответственно ($p>0,05$).

Таблица 7

Методы контрацепции у пациенток основной группы и группы сравнения в анамнезе

Метод	Основная группа n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Прием КОК	11	(18,3%)	9	(15%)
Барьерный метод	21	(35%)	17	(34%)
Прерванный половой контакт	28	(46,7%)	24	(48%)

По данным таблицы 7, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) принимало 18,3% женщин основной группы и 15% женщин группы сравнения ($p>0,05$). Барьерный метод контрацепции (презерватив) использовало 35% и 34% женщин основной группы и группы сравнения соответственно ($p>0,05$).

Прерванный половой контакт у пациенток основной группы и группы сравнения встречался в 46,7% и 48% случаев соответственно, без достоверных различий ($p>0,05$).

Таблица 8

**Оценка экстрагенитальной патологии пациенток
основной группы и группы сравнения**

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания нервной системы:	33	(55%)	25	(50%)
- НЦД по гипотоническому типу	14	(23,3%)	10	(20%)
- НЦД по гипертоническому типу	4	(6,7%)	5	(10%)
- НЦД по смешанному типу	15	(25%)	10	(20%)
Заболевания ССС:	33	(55%)	26	(52%)
-артериальная гипертензия	12	(20%)	8	(16%)
-варикоз вен н/конечностей	21	(35%)	18	(36%)
Заболевания ЛОР органов:				
- хронический тонзиллит	9	(15%)	3	(6%)
Заболевания щитовидной железы:	24	(40%)	17	(34%)
- эутиреоз	16	(36,7%)	11	(22%)
- гипотиреоз	6	(10%)	4	(8%)
- гипертиреоз	2	(3,3%)	1	(2%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта:				

-хр. гастродуоденит	13	(21,7%)	10	(20%)
Заболевания мочевыделительной системы:	27	(45%)	23	(46%)
- хр. пиелонефрит	10	(16,7%)	8	(16%)
- хр. цистит	17	(28,3%)	15	(30%)
Миопия	13	(21,6%)	10	(20%)
Анемия I степени	3	(5%)	2	(4%)
Ожирение I степени	14	(23,3%)	12	(24%)
Экстрагенитальные операции	8	(13,3%)	11	(22%)

При анализе перенесенных общесоматических заболеваний установлено (табл. 8), что заболевания нервной системы имели место у 55% и у 50% женщин основной группы и группы сравнения соответственно ($p>0,05$). Достоверных различий между группами не выявлено и в частоте заболеваний сердечно-сосудистой системы – 55% и 52%, ЛОР – органов – 15% и 6%, щитовидной железы – 40% и 34%, желудочно-кишечного тракта – 21,7% и 20% случаев соответственно ($p>0,05$). При сравнении заболеваний мочевыделительной системы достоверных различий между обследованными основной группой и группой сравнения также выявлено не было – 45% и 46% случаев соответственно ($p>0,05$). Миопия встречалась с частотой 21,6% и 20% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно ($p>0,05$). Пациентки с анемией I степени встречались в основной группе в 5% , в группе сравнения – в 4%, ожирение I ст. – в 23,3% и 24% случаев соответственно ($p>0,05$). Экстрагенитальные операции наблюдались у 13,3% женщин основной группы и у 22% женщин группы сравнения ($p>0,05$).

Таблица 9

Характеристика генитальной патологии обследуемых пациенток

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Без гинекологической патологии	5	(8,3%)	3	(6%)
Хронический сальпингоофорит	27	(45%)	20	(40%)
Синдром хронических тазовых болей	7	(11,7%)	5	(10%)
Спаечный процесс малого таза	15	(25%)	11	(22%)
Хронический эндометрит, ранее диагностированный	16	(26,7%)	10	(20%)
Хронический эндоцервицит	48	(80%)	39	(78%)
Хронический экзоцервицит:				
- с эрозией	54	(90%)	45	(90%)
- с эктропионом	35	(58,3%)	28	(56%)
	19	(31,7%)	17	(34%)
Эктопия шейки матки	42	(70%)	34	(68%)
ИППП	41	(63,3%)	32	(64%)
Кандидозный кольпит	6	(10%)	9	(18%)

Анализ перенесенных ранее гинекологических заболеваний у обследуемых пациенток (табл. 9) показал, без гинекологической патологии было 8,3% женщин в основной группе и 6% – в группе сравнения ($p>0,05$). Хронический сальпингоофорит наблюдался в 45% и 40%, синдром хронических тазовых болей – в 11,7% и 10%, спаечный процесс малого таза – в 25% и 22% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно ($p>0,05$). Хронический эндометрит без лечения ранее был диагностирован у 26,7% пациенток основной и 20% у группы

сравнения ($p>0,05$). Хронический эндоцервицит был отмечен в 80% и 78% случаев, хронический экзоцервицит с эрозией – в 58,3% и 56%, хронический экзоцервицит с эктропионом – в 31,7% и 34%, эктопии шейки матки – в 70% и 68%, ИППП– в 63,3% и 64% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно и достоверных различий не имели ($p>0,05$).

Кандидозный кольпит в основной группе встречался – в 10%, в группе сравнения – в 18% случаев ($p>0,05$).

3.2. Репродуктивный анамнез обследуемых женщин

У всех обследуемых пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности наблюдались различные нарушения репродуктивной функции. Репродуктивный анамнез в основной группе и группе сравнения был сопоставим. Среднее количество беременностей на 1 женщину у пациенток основной группы и группы сравнения составило $3,55\pm 0,57$ и $3,2\pm 0,59$ случаев ($p>0,05$).

Таблица 10

Акушерский анамнез обследуемых пациенток

Признак	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Повторнобеременные	60	(100%)	50	(100%)
Первородящие	12	(20%)	9	(18%)
Своевременные роды в анамнезе	7	(11,7%)	5	(10%)
Преждевременные роды в анамнезе	5	(8,3%)	4	(8%)
Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки (до 12 нед.)	48	(80%)	39	(78%)

Самопроизвольное прерывание беременности в поздние сроки (13-21 нед 6 дн)	16	(26,7%)	12	(24%)
Привычное невынашивание беременности	54	(90%)	43	(86%)
Внематочная беременность	2	(3,3%)	1	(2%)
Медицинские аборт	27	(45%)	19	(38%)
Среднее количество беременностей на 1 женщину (M±m)	3,55±0,57		3,2±0,59	

При сравнении акушерского анамнеза пациенток (табл.10) основной группы и группы сравнения все женщины являлись повторнобеременными. В основной группе и группе сравнения первородящие встречались в 20% и 18% случаев соответственно ($p>0,05$). Своевременные роды в анамнезе встречались в 11,7% в основной и 10% случаев в группе сравнения ($p>0,05$). Преждевременные роды в анамнезе (в сроке 22-36 недель) были диагностированы в 8,3% случаев в основной группе и в 8% случаев в группе сравнения ($p>0,05$). Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки (до 12 недель) в основной группе и группе сравнения встречалось в 80% и 78%, самопроизвольное прерывание беременности в поздние сроки (с 13 до 21 нед. 6 дн.) – в 26,7% и 24% случаев соответственно ($p>0,05$). Привычное невынашивание беременности в основной группе составило 90%, в группе сравнения – 86% случаев ($p>0,05$). Внематочная беременность в основной группе встречалась в 3,3% случаев, в группе сравнения – 2 % случаев ($p>0,05$). Частота медицинских абортов в основной группе составила 45%, в группе сравнения – 38% случаев ($p>0,05$).

Таблица 11

Анализ послеродовых осложнений у пациенток с ХЭ в анамнезе

Признак	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ручное обследование полости матки	4	(6,7%)	5	(10%)
Послеродовый метроэндометрит	6	(10%)	8	(16%)
Без осложнений	50	(83,3%)	37	(74%)

Согласно таблице 11, ручное обследование полости матки, по поводу плотного прикрепления последа, встречалось в 6,7% случаев в основной и в 10% случаев в группе сравнения ($p>0,05$). Послеродовый эндометрит в основной группе и группе сравнения составил 10% и 16% случаев соответственно ($p>0,05$). У 83,3% женщин основной группы и 74% группы сравнения осложнений в послеродовом периоде не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 12

Оперативные и диагностические вмешательства в анамнезе у пациенток с хроническим эндометритом

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Операции на яичниках	2	(3,3%)	4	(8%)
Кесарево сечение	3	(5%)	4	(8%)
Лечебно-диагностические выскабливания полости матки	53	(88,3%)	47	(94%)
Пайпель биопсия эндометрия	7	(11,7%)	3	(6%)

Анализируя оперативные и диагностические вмешательства обследуемых пациенток (табл.12) нами установлено, что операции на яичниках с помощью лапароскопии были проведены у 3,3% женщин в основной группе и 8% – в группе сравнения ($p>0,05$). Операция кесарева сечения в основной группе наблюдалась в 5% , в группе сравнения – в 8% случаев ($p>0,05$). Показаниями для кесарева сечения являлись: слабость родовой деятельности – 67 %, клинически узкий таз – 21%, ЗРП – 12%. Лечебно-диагностические выскабливания полости матки в анамнезе в основной группе и группе сравнения составили 88,3% и 94%, пайпель биопсии – 11,7% и 6% случаев соответственно и достоверных различий не имели ($p>0,05$).

Таблица 13

**Бактериально-вирусная флора цервикального канала
обследуемых пациенток до лечения**

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Staphylococcus spp. (титр $\leq 10^3$)	17	(28,3%)	10	(20%)
Enterococcus(титр $\leq 10^3$)	14	(23,3%)	8	(16%)
E. coli(титр $\leq 10^3$)	13	(21,7%)	9	(18%)
Streptococcus spp. (титр $\leq 10^3$)	8	(13,3%)	5	(10%)
Candida spp. (титр $\leq 10^3$)	4	(6,7%)	3	(6%)
Herpes simplex I и II типа	26	(43,3%)	16	(32%)
CMV	28	(46,7%)	21	(42%)
Chlamydia trachomatis	12	(20%)	9	(18%)
Mycoplasma genitalium	25	(41,7%)	20	(40%)

Ureaplasma urealiticum (титр >10*4)	42	(70%)	35	(70%)
Mycoplasma hominis (титр >10*4)	36	(60%)	27	(54%)

При сравнении микробной флоры цервикального канала до лечения у женщин основной группы и группы сравнения (табл. 13) достоверных различий не наблюдалось ($p>0,05$).

У пациенток основной группы Staphylococcus spp. (титр $\leq 10^3$) встречался в 28,3%, Enterococcus (титр $\leq 10^3$) – в 23,3%, E. coli (титр $\leq 10^3$) – в 21,7%, Streptococcus spp. (титр $\leq 10^3$) – в 13,3%, Candida spp. (титр $\leq 10^3$) – в 6,7%, Herpes simplex I и II типа – в 43,3%, CMV – в 46,7%, Chlamydia trachomatis – в 20%, Mycoplasma genitalium – в 41,7%, Ureaplasma urealiticum (титр >10*4) – в 70%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 60% случаев ($p>0,05$).

У пациенток группы сравнения Staphylococcus spp. встречался в 20%, Enterococcus – в 16%, E. coli – в 18%, Streptococcus spp. – в 10%, Candida spp. – в 6%, Herpes simplex I и II типа – в 32%, CMV – в 42%, Chlamydia trachomatis – в 18%, Mycoplasma genitalium – в 40%, Ureaplasma urealiticum (титр >10*4) – в 70%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 54 % случаев ($p>0,05$).

Таблица 14

**Количественная характеристика микробной флоры
цервикального канала обследуемых пациенток**

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Моноинфекция	1	(1,7%)	0	(0%)
Бактериально-вирусные ассоциации	59	(98,3%)	50	(100%)

Согласно данным таблицы 14, моноинфекционное поражение цервикального канала шейки матки встречалось только у пациенток основной группы всего в 1,7% случаев ($p > 0,05$). У абсолютного большинства женщин обеих групп присутствовала сочетанная флора. У пациенток основной группы бактериально-вирусные ассоциации составили 98,3%, в группе сравнения – 100% случаев ($p > 0,05$). В 65% случаев встречалось сочетание условно-патогенной флоры (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E. coli*) микоплазмами (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) и цитомегаловирусной инфекцией.

Таблица 15

**Бактериально-вирусная флора эндометрия
обследуемых пациенток до лечения**

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Staphylococcus spp.</i> (титр $\leq 10^3$)	24	(40%)	16	(32%)
<i>Enterococcus</i> (титр $\leq 10^3$)	20	(33,3%)	15	(30%)
<i>E. coli</i> (титр $\leq 10^3$)	10	(16,7%)	12	(24%)
<i>Streptococcus spp.</i> (титр $\leq 10^3$)	11	(18,3%)	7	(14%)
<i>Candida spp.</i> (титр $\leq 10^3$)	2	(3,3%)	1	(2%)
Herpes simplex I и II типа	23	(38,3%)	17	(34%)
CMV	32	(53,3%)	25	(50%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	30	(50%)	24	(48%)
<i>Ureaplasma urealiticum</i> (титр $> 10^4$)	45	(75%)	32	(64%)

Mycoplasma hominis (титр >10*4) абс, %	24	(40%)	19	(38%)
---	----	-------	----	-------

При сравнении обсемененности эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения (табл.15) достоверных различий не наблюдалось ($p>0,05$).

У пациенток основной группы Staphylococcus spp. (титр $\leq 10^3$) встречался в 40%, Enterococcus (титр $\leq 10^3$) – в 33,3%, E. coli (титр $\leq 10^3$) – в 16,7%, Streptococcus spp. (титр $\leq 10^3$) – в 18,3%, Candida spp. (титр $\leq 10^3$) – в 3,3%, Herpes simplex I и II типа – в 38,3%, CMV – в 53,3%, Mycoplasma genitalium – в 50%, Ureaplasma urealiticum (титр >10*4) – в 75%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 40% случаев ($p>0,05$).

У пациенток группы сравнения Staphylococcus spp. встречался в 32% случаев, Enterococcus – в 30%, E. coli – в 24%, Streptococcus spp. – в 14%, Candida spp. – в 2%, Herpes simplex I и II типа – в 34%, CMV – в 50%, Mycoplasma genitalium – в 48%, Ureaplasma urealiticum (титр >10*4) – в 64%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 38% случаев ($p>0,05$).

Таблица 16

**Количественная характеристика микробной флоры эндометрия
обследуемых пациенток**

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Моноинфекция	4	(6,7%)	3	(6%)
Бактериально- вирусные ассоциации	56	(93,3%)	47	(94%)

Как видно из таблицы 16, моноинфекция в эндометрии обследуемых женщин составила 6,7% в основной группе и 6% в группе сравнения ($p>0,05$). В большинстве случаев флора эндометрия представлена различными сочетаниями

инфекционных агентов. Бактериально-вирусные ассоциации у пациенток основной группы были выявлены в 93,3%, в группе сравнения – в 94% случаев ($p>0,05$). В 60% случаев встречалось сочетание условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*) с микоплазмами (*Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*) и цитомегаловирусной инфекцией.

Таблица 17

Сравнительная характеристика жалоб пациенток основной группы и группы сравнения до лечения

Жалобы	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	Абс.	%	Абс.	%
Периодические боли внизу живота	26	(43,3%)	19	(38%)
Слизисто-гнойные выделения из влагалища	48	(80%)	41	(82%)
Диспареуния	18	(30%)	14	(28%)

При оценке жалоб пациенток (табл. 17) выявлено, что периодические боли внизу живота встречались в 43,3% и 38%, слизисто-гнойные выделения из влагалища – в 80% и 82%, диспареуния – в 30% и 28% случаев соответственно ($p>0,05$).

3.3. Характеристика бактериально-вирусной флоры цервикального канала и эндометрия обследуемых женщин после лечения

Контрольное обследование инфекционной флоры цервикального канала и биоптата эндометрия проводилось через 1 месяц после окончания лечения на 21-24 дни, менструального цикла.

Таблица 18

**Бактериально-вирусная флора цервикального канала
обследуемых пациенток после лечения**

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^χ
	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	
Staphylococcus spp. (титр ≤10*3)	17 (28,3%)	4 (6,7%)	0,002	10 (20%)	6 (12%)	0,275	0,551
Enterococcus (титр≤10*3)	14 (23,3%)	2 (3,3%)	0,001	8 (16%)	5 (10%)	0,372	0,504
E.coli. (титр ≤10*3)	13 (21,7%)	1 (1,7%)	0,0006	9 (18%)	5 (10%)	0,372	0,112
Streptococcus spp. (титр≤10*3)	8 (13,3%)	2 (3,3%)	0,04	5 (10%)	2 (4%)	0,24	0,852
Candida spp. (титр≤10*3)	4 (6,7%)	0 (0%)	0,04	3 (6%)	1 (2%)	0,307	0,271
Chlamidia trachomatis	12 (20%)	0 (0%)	0,00001	9 (18%)	5 (10%)	0,338	0,041
Mycoplasma genitalium	25 (41,7%)	1 (1,7%)	0,00001	20 (40%)	9 (18%)	0,002	0,013
Ureaplasma urealiticum (титр>10*4)	42 (70%)	3 (5%)	0,00001	35 (70%)	14 (28%)	0,0001	0,0006
Mycoplasma hominis (титр >10*4)	36 (60%)	1 (1,7%)	0,00001	27 (54%)	11 (25%)	0,001	0,0007
Herpes simplex I и II типа	26 (43,3%)	2 (3,3%)	0,00001	16 (32%)	8 (16%)	0,035	0,01

CMV	28 (46,7%)	2 (3,3%)	0,00001	21 (42%)	9 (18%)	0,001	0,017
-----	---------------	-------------	----------------	-------------	------------	--------------	--------------

p*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения ($p < 0,05$);

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Согласно данным таблицы 18, частота обсемененности условно-патогенной флорой цервикального канала у пациенток основной группы достоверно снизилась после комплексного лечения и составила в *Staphylococcus spp.* 6,7% ($p=0,002$), *Enterococcus* – 3,3% ($p=0,001$), *E.coli* – 1,7% ($p=0,0006$), *Streptococcus spp.* – 3,3% ($p=0,04$). *Candida spp.* после проведенной терапии в цервикальном канале обследуемых пациенток не встречалась ($p=0,04$).

В основной группе после применения метода низкочастотной ЭМТ *Chlamydia trachomatis* не выявлялась ($p=0,00001$), *Mycoplasma genitalium* встречалась в 1,7% ($p=0,00001$), *Ureaplasma urealiticum* (титр $>10^4$) – в 5% ($p=0,00001$), *Mycoplasma hominis* (титр $>10^4$) – в 1,7% ($p=0,00001$), *Herpes simplex I* и *II* типа и CMV – в 3,3% ($p=0,00001$) случаев.

В группе сравнения, после проведения традиционной антибактериальной терапии, снижение частоты выявления условно-патогенной флоры, в виде *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E.coli*, *Streptococcus*, *Candida spp.* произошло без достоверных различий ($p > 0,05$). Достоверного изменения частоты встречаемости такого возбудителя, как *Chlamydia trachomatis*, так же не наблюдалось ($p > 0,05$).

После проведенной антибактериальной терапии достоверно снизилась частота выявления инфекционных агентов: *Mycoplasma genitalium* – до 18% ($p=0,002$), *Ureaplasma urealiticum* – до 28% ($p=0,0001$), *Mycoplasma hominis* – до 25% ($p=0,001$), *Herpes simplex I* и *II* типа – до 16% ($p=0,035$), CMV – до 18% ($p=0,001$) случаев.

Нами установлено, что максимальный эффект от проведенного противовоспалительного лечения в комплексе с ЭМТ на этапе прегравидарной подготовки наблюдался у пациенток основной группы преимущественно в отношении таких инфекционных агентов, как: *Chlamydia trachomatis* ($p=0,041$), *Mycoplasma genitalium* ($p=0,013$), *Ureaplasma urealyticum* ($p=0,0006$), *Mycoplasma hominis* ($p=0,0007$), а так же Herpes simplex I и II типа ($p=0,01$) и CMV ($p=0,017$), по сравнению с группой медикаментозного лечения.

Таблица 19

**Бактериально-вирусная флора эндометрия
обследуемых пациенток после лечения**

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^z
	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	
<i>Staphylococcus</i> spp. (титр $\leq 10^3$)	24 (40%)	0 (0%)	0,00001	16 (32%)	8 (16%)	0,061	0,006
<i>Enterococcus</i> (титр $\leq 10^3$)	20 (33,3%)	0 (0%)	0,0001	15 (30%)	7 (14%)	0,05	0,003
<i>E. coli</i> (титр $\leq 10^3$)	10 (16,7%)	0 (0%)	0,001	12 (24%)	5 (10%)	0,062	0,041
<i>Streptococcus</i> spp. (титр $\leq 10^3$)	11 (18,3%)	0 (0%)	0,002	7 (14%)	5 (10%)	0,338	0,041
<i>Candida</i> spp. (титр $\leq 10^3$)	2 (3,3%)	0 (0%)	0,314	1 (2%)	0 (0%)	0,313	-
<i>Mycoplasma genitalium</i>	30 (50%)	1 (1,7%)	0,00001	24 (48%)	12 (24%)	0,012	0,0003

Ureaplasma urealiticum (титр>10*4)	45 (75%)	4 (6,7%)	0,00001	32 (64%)	15 (30%)	0,0007	0,002
Mycoplasma hominis (титр>10*4)	24 (40%)	1 (1,7%)	0,00001	19 (38%)	9 (18%)	0,026	0,024
Herpes simplex I и II типа	23 (38,3%)	2 (3,3%)	0,00001	17 (34%)	9 (18%)	0,067	0,03
CMV	32 (53,3%)	3 (5%)	0,00001	25 (50%)	13 (26%)	0,001	0,0001

p* - критерии достоверности разности результатов до и после лечения ($p < 0,05$);

p χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 19, условно-патогенная флора, а именно: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. (титр $\leq 10^3$) в эндометрии пациенток основной группы после лечения не выявлялась ($p < 0,05$).

После комплексной терапии достоверно снизились такие инфекционные агенты, как: *Mycoplasma genitalium* – 1,7% ($p = 0,00001$), *Ureaplasma urealiticum* (титр $> 10^4$) – 6,7% ($p = 0,00001$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – 1,7% ($p = 0,00001$), *Herpes simplex* I и II типа – 3,3% ($p = 0,00001$), *CMV* – 5% ($p = 0,00001$) случаев.

У пациенток группы сравнения достоверных различий в изменении условно-патогенной флоры эндометрия, а именно: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. после проведенной терапии не наблюдалось ($p > 0,05$). Достоверно снизились такие инфекционные агенты, как: *Mycoplasma genitalium* – 24% ($p = 0,012$), *Ureaplasma urealiticum* (титр $> 10^4$) – 30% ($p = 0,0007$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – 18% ($p = 0,026$), *CMV* – 26% ($p = 0,001$) случаев. Динамика *Herpes simplex* I и II типа у пациенток группы сравнения произошла без достоверных различий ($p > 0,05$).

Нами установлено, что максимальный терапевтический эффект от проведенного комплексного лечения на этапе прегравидарной подготовки

наблюдался преимущественно у пациенток основной группы, где применялся метод ЭМТ ($p < 0,05$). После проведенного лечения произошло достоверное снижение частоты встречаемости: *Staphylococcus* spp. ($p = 0,006$), *Enterococcus* ($p = 0,003$), *E. coli* ($p = 0,041$), *Streptococcus* spp. ($p = 0,041$). Наибольшую положительную динамику мы наблюдали в отношении: *Mycoplasma genitalium* ($p = 0,0003$), *Ureaplasma urealiticum* ($p = 0,002$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,024$), *Herpes simplex* I и II типа ($p = 0,03$) и CMV ($p = 0,0001$) в отличии от группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электромагнитная терапия у пациенток основной группы снижает обсемененность эндометрия, преимущественно за счет уменьшения частоты *Mycoplasma genitalium* на 22,3%, *Ureaplasma urealiticum* (титр $> 10^4$) на 23,3%, *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) на 16,3%, *Herpes simplex* I и II типа на 16,3%, CMV на 21% случаев, по сравнению с традиционной терапией. Традиционное медикаментозное лечение оказывалось не достаточно эффективным при лечении женщин с бактериально-вирусной инфекцией.

Низкочастотная ЭМТ, воздействуя на бактериально-вирусную флору пациенток с ХЭ, позволяет элиминировать возбудителя из цервикального канала и биоптата эндометрия за счет бактерицидного и противовирусного механизмов действия. Все микроорганизмы обладают собственным уникальным спектром действия. Все микроорганизмы обладают собственным уникальным спектром электромагнитных колебаний. Электромагнитная волна, генерируемая аппаратом «Биомедис М», увеличивает интенсивность излучения частоты возбудителем, резонирует с ним и усиливает естественные колебания спектра, вызывая гибель микроорганизмов, за счет разрушения клеточной стенки бактерий и капсидной оболочки вирусов.

Таким образом, сочетание медикаментозного лечения и ЭМТ позволило достичь практически полной элиминации у женщин возбудителей сочетанной инфекции в 93 % наблюдений, тогда как при применении только традиционной

медикаментозной терапии положительный эффект был достигнут в 65% наблюдений ($p < 0,05$), что было подтверждено методом ПЦР. Комплексное лечение с использованием ЭМТ эффективно при лечении женщин с микст-инфекцией, способствует снижению лекарственной нагрузки на организм, уменьшению аллергизации пациенток.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ, ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

4.1. Влияние традиционного лечения и ЭМТ на толщину и структуру эндометрия пациенток с ХЭ

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 5 – 7 день менструального цикла на аппарате LOGIQ P6 с помощью мультисекторного трансвагинального датчика с частотой 4 – 11 МГц.

Оценивались ультразвуковые критерии ХЭ: гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, 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. Контрольное УЗИ проводилось на 5 – 7 день менструального цикла через 1 месяц после окончания лечения.

Таблица 20

**Динамика толщины эндометрия у пациенток основной группы и
группы сравнения**

Показатель (мм) M±m	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^z
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
М-эхо I фаза-5-7 д. м.ц. (N=5-7мм)	5,0±0,26	6,6±0,22	0,012	5,1±0,24	5,4±0,27	0,843	0,031

М-эхо II фаза-22- 23 д. м.ц. (N=8- 14мм)	9,86±0,24	12,3±0,54	0,002	9,74±0,31	10,1±0,46	0,115	0,001
--	-----------	-----------	--------------	-----------	-----------	-------	--------------

p*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения (p<0,05);

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 20, в I фазу менструального цикла после применения метода ЭМТ у пациенток основной группы толщина эндометрия достоверно изменилась и составила 6,6±0,22 мм (p=0,012), во II фазу менструального цикла – 12,3±0,54 мм (p=0,002).

У женщин группы сравнения после проведенного традиционного лечения ХЭ толщина эндометрия в I фазу менструального цикла составила 5,4±0,27 мм, во II фазу – 10,1±0,46 мм и достоверных различий не имела (p>0,05).

Согласно выше перечисленным данным (табл. 19) наилучший эффект после применения метода ЭМТ мы получили у пациенток основной группы. Показатель толщины эндометрия после комплексного лечения был достоверно выше как в I фазу (p=0,031), так и во II фазу (p=0,001) менструального цикла, в отличие от группы сравнения.

Таблица 21

Динамика структуры эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^χ
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
	абс,%	абс,%		абс,%	абс,%		

Гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия	17 (28,3%)	2 (3,3%)	0,0002	14 (28%)	9 (18%)	0,086	0,011
Неровность линии смыкания и асимметрия эндометрия передней и задней стенок матки	21 (35%)	1 (1,7%)	0,0001	12 (24%)	8 (16%)	0,317	0,0006
Газообразные пузырьки в полости матки	11 (18,3%)	0 (0%)	0,0005	6 (12%)	3 (6%)	0,298	0,079
Диффузноочаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия	27 (45%)	5 (8,3%)	0,00001	25 (50%)	16 (18%)	0,057	0,002
Расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм	22 (36,7%)	3 (5%)	0,00001	20 (40%)	11 (22%)	0,052	0,008

p* - критерии достоверности разности результатов до и после лечения (p<0,05);

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 21, все показатели структуры эндометрия, а именно: гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, 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 достоверно снизились в основной группе после проведения комплексного лечения ХЭ, обусловленного инфекционными агентами с применением метода ЭМТ на этапе прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности (p<0,05). В группе сравнения после

медикаментозного лечения достоверного изменения показателей структуры эндометрия не произошло ($p > 0,05$).

Наиболее достоверно после комплексного лечения изменились следующие показатели структуры эндометрия: гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия ($p = 0,011$), неровность линии смыкания и асимметрия эндометрия передней и задней стенок матки ($p = 0,0006$), диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия ($p = 0,002$), расширение вен миометрия > 3 мм и параметрия > 5 мм ($p = 0,008$), в отличие от группы сравнения, где проводилась традиционная антибактериальная терапия.

Таким образом, применение ЭМТ на прегравидарном этапе у пациенток с ХЭ, обусловленного бактериально-витрусной флорой и невынашиванием беременности позволяет восстановить ультразвуковую структуру эндометрия, за счет снижения количества гиперэхогенных включений в базальном слое эндометрия, неровностей линий смыкания и асимметрии эндометрия передней и задней стенок матки, диффузно-очаговых и кистозных изменений в субэндометриальной зоне миометрия, расширения вен миометрия > 3 мм и параметрия > 5 мм.

4.2. Влияние традиционных методов лечения и ЭМТ на показатели цветного доплеровского картирования (ЦДК) и спектральную доплерометрию правой и левой маточных артерий

ЦДК и спектральная доплерометрия правой и левой маточных артерий (ПМА и ЛМА) проводилась на 22 – 23 дни менструального цикла на аппарате LOGIQ P6 с помощью мультисекторного трансвагинального датчика с частотой 4 – 11 МГц. Оценивались кривые кровотока правой и левой маточных артерий по следующим показателям: индекс резистентности ($IR = 0,83 \pm 0,01$), пульсационный индекс ($PI = 2,31 \pm 0,8$), систоло-диастолический индекс ($S/D = 4,8 \pm 0,5$),

максимальная и минимальная скорости кровотока ($V_{\min}=0,2-11,0$ см/сек и $V_{\max}=13,2-54,7$ см/сек.).

Контрольное исследование доплерометрических показателей проводилось на 22-23 дни менструального цикла через 1 месяц после окончания лечения.

Таблица 22

**Динамика показателей спектральной доплерометрии ПМА
у пациенток основной группы и группы сравнения**

Показатель (M±m)	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^χ
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
IR (N= до 0,83±0,01)	0,87±0,11	0,70±0,12	0,041	0,86±0,19	0,83±0,17	0,585	0,043
PI (N=до 2,31±0,8)	2,8±0,15	2,0±0,18	0,01	2,75±0,16	2,56±0,2 1	0,304	0,01
S/D (N= до 4,8±0,5)	6,21±0,12	4,6±0,1	0,005	6,54±0,12	5,81 ±0,18	0,212	0,003
Vmin (N=0,2-11,0 см/сек)	2,5±0,17	3,4±0,19	0,001	2,51±0,17	2,8 ±0,21	0,201	0,042
Vmax (N=13,2- 54,7 см/сек)	12,25±0,2	14,6±0,16	0,041	12,1±0,19	12,52±0,2	0,590	0,043

p*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения (p<0,05);

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 22, все показатели кровотока по ПМА, а именно: IR, PI, S/D, V min, Vmax у пациенток основной группы достоверно изменились после проведенного комплексного лечения (p<0,05). IR в основной группе снизился на

20% ($p=0,041$), PI – на 28% ($p=0,01$), S/D – на 26% ($p=0,005$), V min повысилась на 36% ($p=0,001$), Vmax – на 20% ($p=0,041$).

Динамика показателей кровотока (IR, PI, S/D, V min, Vmax) после традиционной терапии в группе сравнения достоверных различий не имела ($p>0,05$). IR снизился на 3,5% ($p=0,585$), PI – на 6,9 % ($p=0,304$), S/D – на 11,2% ($p=0,212$), V min повысилась на 11,6% ($p=0,201$), Vmax – на 3,47% ($p=0,590$).

Лучший результат от проводимой прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности мы получили в основной группе, где применялся метод ЭМТ. У пациенток данной группы после лечения произошло достоверное изменение гемодинамических показателей по ПМА за счет снижения IR до $0,70\pm 0,12$ ($p=0,043$), PI – до $2,0\pm 0,18$ ($p=0,01$), S/D – до $4,6\pm 0,1$ ($p=0,003$), повышения V min – до $3,4\pm 0,19$ см/сек ($p=0,042$), Vmax – до $14,6\pm 0,16$ см/сек ($p=0,043$), в отличие от пациенток группы сравнения.

Таблица 23

**Динамика показателей спектральной доплерометрии ЛМА
у пациенток основной группы и группы сравнения**

Показатель (M±m)	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)			p ^z
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
IR (N=до $0,83\pm 0,01$)	$0,87\pm 0,12$	$0,71\pm 0,11$	0,038	$0,86\pm 0,18$	$0,81\pm 2,3$	0,627	0,043
PI (N=до $2,31\pm 0,8$)	$2,82\pm 0,14$	$2,05\pm 0,18$	0,001	$2,88\pm 0,13$	$2,61\pm 0,19$	0,317	0,044
S/D (N=до $4,8\pm 0,5$)	$6,16\pm 0,11$	$4,58\pm 0,12$	0,02	$6,51\pm 0,18$	$5,9\pm 0,38$	0,314	0,005
Vmin (N=0,2-11,0 см/сек)	$2,6\pm 0,13$	$3,5\pm 0,21$	0,002	$2,49\pm 0,17$	$2,7\pm 0,37$	0,340	0,041

Vmax (N=13,2-54,7 см/сек)	12,22±0,2	14,58±0,15	0,043	12,1±0,19	12,6 ±0,18	0,707	0,04
-----------------------------------	-----------	------------	--------------	-----------	------------	-------	-------------

p*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения (p<0,05);

p^x - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05).

По данным таблицы 23, IR в основной группе снизился на 18,4% (p=0,038), PI – на 27,3% (p=0,01), S/D – на 25,6%(p=0,02), V min повысилась на 34,6%(p=0,002), Vmax – на 19,3% (p=0,043).

В группе сравнения динамика доплерометрических данных произошла незначительно (p>0,05). У пациенток группы сравнения IR снизился на 5,8% (p=0,627), PI – на 9,3 %(p=0,317), S/D – на 9,4%(p=0,314), V min повысилась на 8,43%(p=0,340), Vmax – на 4,3% (p=0,707).

Наибольший положительный эффект от проводимой прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности мы получили в основной группе, где проводилось комплексное лечение. У пациенток данной группы после применения низкочастотной ЭМТ произошло достоверное изменение показателей кровотока по ЛМА, в отличие от пациенток группы сравнения, а именно: снижение IR – до 0,71±0,11 (p=0,043), PI – до 2,05±0,18 (p=0,044), S/D –до 4,58±0,12 (p=0,005), повышения V min – до 3,5±0,21 см/сек (p=0,041) , Vmax – до 14,6±0,16 см/сек (p=0,04).

Таким образом, нами установлено, что ЭМТ в комплексном лечении ХЭ, обусловленного инфекционными агентами у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе способствует нормализации всех показателей кровотока, а именно: IR, PI, S/D, V min, Vmax.

4.3. Влияние традиционного лечения и ЭМТ на интерлейкин-6 менструальной крови

Забор менструальной крови на определения уровня ИЛ-6 в менструальной крови проводился на 2 – 3 день менструального цикла. Референтные значения концентрации ИЛ-6 составили 177-3000 пг/мл.

Контрольное исследование уровня ИЛ-6 проводили через 1 месяц после окончания лечения.

Таблица 24

**Динамика ИЛ-6 в менструальной крови у пациенток
основной группы и группы сравнения**

Показатель (M±m)	Основная группа, n=60 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения, n=50 (медикам. леч)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-6 (N=177-3000 пг/мл)	25718,7±5972,63	4386,2±1926,47* **	26488,6±5592,22	9840,4±6723,8*

*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения ($p<0,05$);

* ** - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p<0,05$).

Как видно из таблицы 24, уровень ИЛ-6 в менструальной крови у пациенток основной группе достоверно снизился после лечения на 82,9% и составил 4386,2±1926,47 пг/мл ($p<0,05$).

В группе сравнения так же наблюдалось достоверное снижение величины ИЛ-6 в менструальной крови на 62,8%, что соответствовало 9840,4±6723,8 пг/мл ($p<0,05$).

Более эффективное снижение уровня ИЛ-6 в менструальной крови (на 20 %) мы получили в основной группе после проведения комплексной терапии на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности, в отличие от пациенток группы сравнения ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИЛ-6 является одним из основных провоспалительных цитокинов, вырабатываемым макрофагами в ответ на присутствие возбудителя. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в реализации воспалительной реакции в эндометрии и процессе имплантации эмбриона.

Таким образом, при использовании метода ЭМТ на прегравидарном этапе у пациенток с ХЭ, обусловленного бактериально-вирусной флорой и невынашиванием беременности происходит уменьшение степени обсемененности эндометрия и цервикального канала, стихание воспалительных реакций в эндометрии, что способствует снижению уровня ИЛ-6 в менструальной крови и вынашиванию последующей беременности.

4.4. Корреляционная взаимосвязь вероятности обсемененности эндометрия инфекционными агентами от уровня ИЛ-6 в менструальной крови

Для установления взаимосвязи между вероятностью обсемененности эндометрия инфекционными агентами и уровнем ИЛ-6 в менструальной крови и был проведен корреляционный анализ.

Была разработана программа, которая на основе данных выдавала коэффициенты формулы логистической регрессии.

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

x_1 - ИЛ6

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

$b = -0,4247$

На вход формулы подавались анализы больного (x_1 - ИЛ6), а на выходе была представлена вероятность инфицирования эндометрия бактериально-вирусными агентами.

Был определен так называемый предполагаемый порог заболеваемости, указывающий на присутствие инфекции в эндометрии (47,42%). При наличии возбудителя в эндометрии уровень ИЛ-6 в менструальной крови соответствовал 7000 пг/мл.

Таким образом, если величина ИЛ-6 в менструальной крови составляет 7000 пг/мл и более, предполагается присутствие инфекционного агента в эндометрии, что требует проведения дополнительных методов исследования, для идентификации возбудителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ЭМТ у пациенток с бактериально-вирус ассоциированным ХЭ, за счет стихания воспалительных реакций в эндометрии, приводит к уменьшению периваскулярного отека, фиброзированию стромы и склерозирования стенок спиральных артерий. За счет этого происходит снижение сопротивляемости кровотока в маточных артериях, что способствует восстановлению гемодинамики в сосудах малого таза.

Применение ЭМТ на прегравидарном этапе у пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности на фоне улучшения микроциркуляции и оксигенации в базальной пластинке позволяет восстановить ультразвуковую структуру эндометрия, за счет снижения количества гиперэхогенных включений в базальном слое эндометрия, неровностей линий смыкания и асимметрии эндометрия передней и задней стенок матки, диффузно-очаговых и кистозных изменений в субэндометриальной зоне миометрия, расширения вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм.

С целью определения обсемененности эндометрия инфекционными агентами и оценки эффективности лечения нами предложен способ определения уровня интерлейкина-6 в менструальной крови.

	абс, %	абс, %		абс, %	абс, %		
Лимфоидные инфильтраты	59 (98,3%)	4 (6,7%)	0,00001	48 (96%)	15 (30%)	0,00001	0,001
Плазматические клетки	56 (93,3%)	3 (5%)	0,00001	45 (90%)	13 (26%)	0,00001	0,002
Склероз стенок спиральных артерий	26 (43,3%)	6 (10%)	0,0001	25 (50%)	12 (15%)	0,007	0,069

p^* - критерии достоверности разности результатов до и после лечения ($p < 0,05$);

p^x - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 25, у пациенток основной группы после проведенного комплексного лечения произошло достоверное уменьшение частоты встречаемости всех морфологических признаков ХЭ. Лимфоидные инфильтраты наблюдались в 6,7% ($p = 0,00001$), плазматические клетки в 5% ($p = 0,00001$), склероз стенок спиральных артерий – в 10% ($p = 0,0001$) случаев.

В группе сравнения, после проведения антибактериальной терапии, частота встречаемости лимфоидных инфильтратов составила 30% ($p = 0,00001$), плазматических клеток – 26% ($p = 0,00001$), склероз стенок спиральных артерий – в 15% ($p = 0,007$) случаев.

Наилучший эффект от проведенной терапии у пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности наблюдался в основной группе, где применялся метод низкочастотной ЭМТ. В данной группе достоверно, в отличие от группы сравнения, уменьшилась частота выявления лимфоидных инфильтратов ($p = 0,001$) и плазматических клеток ($p = 0,002$). Достоверной динамики частоты встречаемости склероза стенок спиральных артерий после проведенного лечения между группами не наблюдалось ($p = 0,069$).

Таким образом, применение метода ЭМТ в комплексном лечении ХЭ, обусловленного инфекционными агентами, у женщин с невынашиванием

CD 16+ (0 - 10 в п/зр)	30,1±2,97	12,23±0,75	0,01	29,9±0,75	24,74±0,4	0,107	0,004
CD 20+ (0 - 3 в п/зр)	9,35 ±0,9	2,25±1,93	0,02	10,6±1,2	8,98±1,5	0,068	0,0002
CD 138+ (0 в п/зр)	6,32±0,3	1,01±0,1	0,00001	7,0±0,39	5,91 ±0,23	0,071	0,0005

p* - критерии достоверности разности результатов до и после лечения ($p < 0,05$);

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 26, у пациенток основной группы после проведенного лечения произошло достоверное снижение количественного состава всех фракций лимфоцитов ($p < 0,05$), а именно: NK-клетки с фенотипом CD56+ снизились на 60,3% ($p = 0,001$), NK-клетки с фенотипом CD16+ – на 59,4% ($p = 0,01$), В-лимфоциты (CD20+) – на 75,9% ($p = 0,02$), плазматические клетки (CD138+) – на 84% ($p = 0,00001$).

В группе сравнения динамика снижения лимфоцитов в эндометрии наблюдалась без достоверных различий ($p > 0,05$): NK-клетки с фенотипом CD56+ снизились на 16,6% ($p = 0,08$), NK-клетки с фенотипом CD16+ – на 17,4 % ($p = 0,107$), В-лимфоциты (CD20+) – на 15,3 % ($p = 0,068$), плазматические клетки (CD138+) – на 15,6% ($p = 0,071$).

Анализируя таблицу 26, мы выяснили, что наилучший результат после проведенного лечения был в основной группе, где применяли комплексное лечение с использованием метода низкочастотной ЭМТ. У пациенток данной группы произошло достоверное, по отношению к группе сравнения, снижение количественного состава лимфоцитов эндометрия с фенотипом CD56+ ($p = 0,001$), CD16+ ($p = 0,004$), CD20+ ($p = 0,0002$), CD138+ ($p = 0,0005$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЭМТ в комплексном лечении ХЭ, обусловленного инфекционными агентами у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе достоверно снижает в эндометрии уровни NK-клеток с фенотипом CD56+, NK-клеток с фенотипом CD16+, В-лимфоцитов (CD20+), плазматических клеток (CD138+), что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и снижению активности воспалительных реакций в эндометрии.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

6.1. Характеристика репродуктивной функции женщин с ХЭ с после проведенного лечения

После проведенного лечения ХЭ у всех пациенток основной группы (n=60) и группы сравнения (n=50) в течение 6 месяцев наступила беременности.

Течение беременности и родов было оценено у 56 женщин основной группы и 36 женщин группы сравнения. У 4 пациенток основной группы и 14 - группы сравнения в сроке до 12 недель произошло самопроизвольное прерывание беременности.

Таблица 27

**Сравнительная характеристика течения беременности
у пациенток основной группы и группы сравнения после лечения**

Течение беременности	Основная группа, n=56 (медикам. леч +ЭМТ)		Группа сравнения, n=36 (медикам. леч)		p ^z
	Абс.	%	Абс.	%	
Угроза прерывания беременности:					
- I триместр;	11	(19,6%)	29	(80,6%)	0,00001
- II триместр;	5	(8,9%)	25	(69,4%)	0,00001
- III триместр;	6	(10,7%)	18	(50%)	0,001
Нарушение					

маточно-плодово-плацентарного кровотока I А степени (по данным доплерометрии)	2	(3,6%)	12	(33,3%)	0,003
Преждевременное созревание плаценты (по данным УЗИ)	3	(5,4%)	12	(33,3%)	0,004
Маловодие (по данным УЗИ)	1	(1,8%)	6	(16,7%)	0,03
Многоводие (по данным УЗИ)	0	(0%)	1	(2,8%)	0,822

χ^2 -критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Течение беременности у женщин основной группы и группы сравнения было различным, в зависимости от метода лечения ХЭ.

Согласно данным таблицы 27, угроза прерывания беременности в основной группе, где применялась низкочастотная ЭМТ, в I, II и III триместрах беременности была достоверно ниже, при сопоставлении с группой сравнения, где проводилась традиционная терапия ХЭ, и составила 19,6% и 80,6% ($p = 0,00001$), 8,9% и 69,4% ($p = 0,00001$), 10,7% и 50% ($p = 0,001$) случаев соответственно.

Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока IA степени (по данным доплерометрии), преждевременное созревание плаценты (по данным УЗИ) и маловодие (по данным УЗИ) встречались в основной группе достоверно реже, в отличие от группы сравнения и составили 3,6% и 33,3% ($p = 0,003$), 5,4% и 33,3% ($p = 0,004$), 1,8% и 16,7% ($p = 0,03$) случаев соответственно.

Многоводие (по данным УЗИ) было диагностировано только у пациенток группы сравнения у 2,8% женщин ($p > 0,05$).

Таблица 28

**Сравнительная характеристика исходов беременности
у пациенток основной группы и группы сравнения после лечения**

Показатель	Основная группа n=60 (медикам. леч+ЭТМ)		Группа сравнения n=50 (медикам. леч)		p ^χ
	Абс.	%	Абс.	%	
Своевременные роды	56	(93,3%)	33	(72%)	0,0003
Преждевременные роды (в сроке 34-36 нед.)	0	(0%)	3	(6%)	0,054
Самопроизвольное прерывание беременности:					
- в ранних сроках	4	(6,7%)	11	(36,3%)	0,001
- в поздних сроках	0	(0%)	3	(9,1%)	0,118
Роды без осложнений	45	(75%)	16	(32%)	0,00001
Роды через естественные родовые пути	53	(88,3%)	29	(58%)	0,0006
Кесарево сечение:					
- плановая операция	3	(5%)	4	(8%)	0,887
- экстренная операция	0	(0%)	3	(6%)	0,118

p^χ - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 28, у пациенток основной группы, где проводилось комплексное лечение ХЭ, с применением метода ЭМТ частота своевременных родов была достоверно выше и составила 93,3% случаев, что достоверно выше по отношению к группе сравнения – 72% случаев (p<0,05).

Преждевременных родов у женщин основной группы не наблюдалось, в группе сравнения их частота составила 6% случаев ($p>0,05$).

Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки в основной группе наблюдалось достоверно реже, в отличие от группы сравнения – 6,7% и 36,3% случаев соответственно ($p=0,001$). Достоверных различий самопроизвольного прерывания беременности в поздние сроки между группами не было ($p>0,05$).

Роды без осложнений встречались достоверно чаще у женщин основной группы и составили 75%, у женщин группы сравнения – 32% случаев ($p<0,05$).

Роды через естественные родовые пути у женщин основной группы и группы сравнения наблюдались в 88,3% и 58% случаев соответственно ($p<0,05$).

Роды путем планового кесарева сечения (по поводу рубца на матке) у женщин основной группы и группы сравнения составили 5% и 8% случаев соответственно ($p>0,05$). Экстренного оперативного родоразрешения у женщин основной группы не было. У пациенток группы сравнения экстренная операция кесарева сечения (по поводу острой гипоксии плода) встречалась у 6% женщин ($p>0,05$).

Таблица 29

Осложнения в родах у пациенток основной группы и группы сравнения

Осложнения родов	Основная группа n=56 (медикам.леч+ЭМТ)		Группа сравнения n=36 (медикам. леч)		p ^χ
	Абс.	%	Абс.	%	
Преждевременное излитие околоплодных вод	8	(14,3%)	18	(50%)	0,0002
Слабость родовой деятельности	7	(12,5%)	20	(55,6%)	0,00001
Плотное прикрепление плаценты	1	(1,8%)	5	(13,9%)	0,06

χ^2 -критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Согласно данным таблицы 29, осложнения в родах были достоверно реже у пациенток в основной группе, где на этапе прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности проводилось комплексное лечение ХЭ с использованием ЭМТ.

Преждевременное излитие околоплодных вод достоверно реже наблюдалось в основной группе, в отличие от группы сравнения и составило 14,3% и 50% случаев соответственно ($p = 0,002$).

Частота слабости родовой деятельности была так же ниже в основной группе и встречалась в 12,5%, в группе сравнения – в 55,6 % случаев ($p = 0,00001$).

Плотное прикрепление плаценты наблюдалось без достоверных различий и составило в основной группе 1,8% , в группе сравнения –13,9% случаев ($p = 0,06$).

Таблица 30

**Характер послеродовых осложнений у пациенток
основной группы и группы сравнения**

Виды осложнений	Основная группа n=56 (медикам. леч+ЭМТ)		Группа сравнения n=36 (медикам. леч)		χ^2
	Абс.	%	Абс.	%	
Субинвалюция матки	3	(5,4%)	14	(38,9%)	0,0001
Послеродовый эндометрит	0	(0%)	7	(19,4%)	0,003

χ^2 -критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

Согласно данным таблицы 30 , наименьшая частота послеродовых осложнений наблюдалась в основной группе, где мы применяли метод ЭМТ.

Субинволюция матки в основной группе встречалась в 5,4%, что достоверно ниже, в отличие от группы сравнения, где данное осложнение составило 38,9% случаев ($p=0,0001$).

Послеродовый эндометрит встречался только у пациенток группы сравнения у 19,4% пациенток ($p=0,003$).

Таким образом, комплексное лечение пациенток с ХЭ, обусловленного бактериально-вирусной флорой и невынашиванием беременности на прегравидарном этапе снижает частоту угрозы невынашивания в I, II и III триместрах, уменьшает количество самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки и частоту встречаемости осложнений в родах и послеродовом периоде.

6.2. Характеристика состояния новорожденных от пациенток с ХЭ, в зависимости от метода лечения

Средняя масса новорожденных, рожденных от пациенток основной группы и группы сравнения составила $3377 \pm 12,2$ гр. и $3114 \pm 12,1$ гр. ($p > 0,05$), средний рост новорожденных составил $52,75 \pm 2,5$ см и $51,3 \pm 2,25$ см соответственно без достоверных различий ($p > 0,05$).

Таблица 31

Состояние новорожденных от матерей основной группы и группы сравнения после лечения

Показатель	Основная группа n=56 (медикам.леч+ЭМТ)		Группа сравнения n=36 (медикам. леч)		p ^х
	Абс.	%	Абс.	%	

Новорожденные:					
- живорожденные	56	(100%)	36	(100%)	-
- мертворожденные	0	(0%)	0	(0%)	-
- доношенные	56	(100%)	33	(91,7%)	0,111
- недоношенные	0	(0%)	3	(8,3%)	0,111
Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте (баллы):					
- 7-8 баллов (без признаков асфиксии)	54	(96,4%)	22	(61,1%)	0,005
- 4-6 баллов (умеренная асфиксия)	2	(3,6%)	14	(38,9%)	0,00001
Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте (баллы):					
- 7-10 баллов (без признаков асфиксии)	56	(100%)	28	(77,8%)	0,00001
- 4-6 баллов (умеренная асфиксия)	1	(1,8%)	8	(22,2%)	0,001
Диагноз ребенка при рождении					
Без перинатальной патологии	54	(96,4%)	21	(58,3%)	0,00001
Перинатальная патология	2	(3,6%)	15	(41,7%)	0,00001
Недоношенность I степени 34-36 недель	0	(0%)	3	(8,3%)	0,111
ЗРП I степени	0	(0%)	5	(13,9%)	0,004
Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза	2	(3,6%)	6	(16,7%)	0,05
Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза, в т.ч. ВЖК, САК	0	(0%)	1	(2,8%)	0,293

p^x - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и группой сравнения ($p < 0,05$).

У женщин основной группы все дети родились живыми и доношенными (табл. 31). У новорожденных группы сравнения недоношенность I степени выявлялась в 8,3% ($p>0,05$), случаев мертворождения не было ($p>0,05$). Недоношенность II-IV степени не выявлялась ни у одного новорожденного в обеих группах ($p>0,05$).

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте выявлено, что дети без признаков асфиксии (7-8 баллов) рождались достоверно чаще у пациенток основной группы – в 96,4% случаев, в отличие от группы сравнения – в 61,1% случаев, на 5 минуте – в 100% и 77,8% случаев соответственно ($p<0,05$).

В состоянии умеренной асфиксии по шкале Апгар (4-6 баллов) на 1 минуте у женщин основной группы родилось всего 3,6% детей, в отличие от группы сравнения, где частота умеренной асфиксии новорожденных была достоверно выше – 38,9% случаев ($p<0,05$). На 5 минуте частота умеренной асфиксии по шкале Апгар (4-6 баллов) у пациенток основной группы составила 1,8%, в группе сравнения – 22,2% случаев ($p<0,05$).

В основной группе родилось 96,4% здоровых детей, в группе сравнения – 58,3% случаев ($p<0,05$). Частота перинатальной патологии в основной группе была достоверно ниже и составила 3,6%, в группе сравнения – 41,7% случаев ($p<0,05$). ЗРП I степени у детей основной группы не встречалась, в отличие от новорожденных группы сравнения, где данная патологии была отмечена в 13,9% случаев ($p<0,05$). Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза у новорожденных основной группы и группы сравнения составило 3,6% и 16,7% случаев ($p>0,05$). Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза, в т.ч. ВЖК, САК в группе сравнения встречалось 2,8% случаев, по сравнению с новорожденными основной группы, где данная патология не наблюдалось ($p>0,05$). Детей с ЗРП II-III степени не было ни в одной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексное лечение ХЭ, обусловленного бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе с использованием метода ЭМТ приводит к увеличению частоты рождения здоровых детей до 96,4%.

В то же время, использование только медикаментозной терапии в реабилитации репродуктивного здоровья позволяет завершить последующую беременность с рождением здорового потомства всего лишь в 58,3% случаев.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический эндометрит встречается с частотой от 0,2% до 66,3% случаев [32] у женщин фертильного возраста (24 -35 лет) и является одной из основных причин невынашивания беременности.

На современном этапе выделен ряд факторов риска, способствующих развитию ХЭ. Раннее и беспорядочное ведение половой жизни, высокая частота половых контактов, приводят к широкому распространению инфекций передающихся половым путем и, как следствие, возникновению ВЗОМТ [143]. Клинически доказано, что 49% женщин с ХЭ имели в анамнезе ИППП: уреаплазмы -36%, трихомонады- 35%, вирус простого герпеса- 36%, хламидии- 25%, цитомегаловирус – 12% [34,96]. Большое значение в развитии ХЭ отводится различным лечебно-диагностическим внутриматочным вмешательствам (ГСС, ВМС, ЭКО, аспирационная биопсия, ГСГ, инсеминация). Особую роль приобретают внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне не диагностированной инфекции, что может привести к нарушению целостности защитных барьеров генитального тракта, способствуя и осложняя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии [12,120]. Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, использование альтернативных методов лечения, до сих пор не удается до конца преодолеть антибиотикорезистентность и эффективно элиминировать возбудитель из эндометрия, что приводит к снижению репродуктивного здоровья женщины и невынашиванию беременности. С этой целью мы впервые предложили метод низкочастотной электромагнитной терапии аппаратом «Биомедис М».

В нашем исследовании участвовало 110 женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых в течение 3 месяцев было выскабливание полости матки, по поводу неразвивающейся беременности в сроки до 12 нед. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, медико-социальному, соматическому и акушерско-гинекологическому статусу.

Средний возраст обследуемых пациенток составил в основной группе – $30,16 \pm 3,96$ лет, в группе сравнения – $30,2 \pm 4,18$ лет ($p > 0,05$).

При анализе семейного положения пациенток обеих групп было установлено, что большинство женщин в основной группе и группе сравнения были замужем ($p > 0,05$).

При анализе становления менструальной функции обследуемых пациенток средний возраст менархе составил $13,47 \pm 0,18$ лет в основной группе и $13,12 \pm 0,15$ лет в группе сравнения ($p > 0,05$). Раннее менархе (до 11 лет) наблюдалось в 3,3% и 2%, позднее (после 16 лет) – в 5% и 4% случаев соответственно в основной и группе сравнения ($p > 0,05$).

При оценке характера менструальной функции пациенток основной группы и группы сравнения чаще встречались нарушения в виде гиперполименореи – в 51,7% и 48%, олигоменореи – в 48,3% и 44% случаев соответственно ($p > 0,05$).

Раннее начало половой жизни, как предрасполагающий фактор развития ХЭ, было выявлено у 70% и 72% женщин основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$), что сопоставимо с данными ряда авторов [34,96].

Из методов контрацепции наиболее часто пациентки основной группы и группы сравнения применяли прерванный половой контакт – в 46,7% и 48% и барьерный метод контрацепции (презерватив) – в 35% и 34% случаев соответственно ($p > 0,05$).

При анализе перенесенных общесоматических заболеваний установлено, что у пациенток основной группы и группы сравнения наиболее часто встречались заболевания нервной системы – в 55% и 50%, сердечно-сосудистой системы – 55% и 52%, мочевыделительной системы – в 45% и 46%, щитовидной железы – 40% и 34%, случаев соответственно ($p > 0,05$).

Анализ перенесенных ранее гинекологических заболеваний пациенток основной группы и группы сравнения показал, что наиболее часто встречались: хронический сальпингоофорит – в 45% и 40%, хронический эндоцервицит – в

80% и 78%, хронический экзоцервицит с эрозией – в 58,3% и 56%, хронический экзоцервицит с эктропионом – в 31,7% и 34%, эктопии шейки матки – в 70% и 68%, ИППП– в 63,3% и 64% случаев и достоверных различий не имели ($p>0,05$). Тем самым, мы подтверждаем данные ряда авторов, которые считают, что длительные дисбиотические состояния влагалища становятся благоприятным фоном для возникновения воспаления и персистенции микроорганизмов в эндометрии с развитием ХЭ [71,82,119]. Хронический эндометрит без лечения был ранее диагностирован у 26,7% пациенток основной и 20% у группы сравнения ($p>0,05$).

При сравнении акушерского анамнеза пациенток основной группы и группы сравнения мы установили, что все женщины были повторнобеременными. Первородящие в основной группе составили 20%, в группе сравнения – 18%, случаев ($p>0,05$). Своевременные роды в анамнезе в основной группе и группе сравнения встречались в 11,7% и 10%, преждевременные роды в анамнезе – в 8,3% и 8% случаев соответственно ($p>0,05$). Самопроизвольное прерывание беременности встречалось преимущественно в ранние сроки (до 12 недель) в 80% и 78%, самопроизвольное прерывание беременности в поздние сроки (с 13 до 21 нед. 6 дн.) – в 26,7% и 24 % случаев в основной группе и группе сравнения соответственно ($p>0,05$). Привычное невынашивание беременности в основной группе составило 90%, в группе сравнения – 86% случаев ($p>0,05$). Внематочная беременность в основной группе встречалась в 3,3%, в группе сравнения – 2%, медицинские аборт – 45% и 38% случаев соответственно ($p>0,05$). Среднее количество беременностей на 1 женщину у пациенток основной группы и группы сравнения составило $3,55\pm 0,57$ и $3,2\pm 0,59$ случаев ($p>0,05$).

При анализе послеродовых осложнений в анамнезе, мы выяснили, что в основной группе и группе сравнения ручное обследование полости матки наблюдалось в 6,7% и 10%, послеродовые метроэндометриты – в 13,3% и 10% случаев соответственно ($p>0,05$). Послеродовых осложнений в анамнезе не встречалось у 83,3% женщин основной группы и 74% – группы сравнения ($p>0,05$).

Мы установили, что из всех оперативных и диагностических вмешательств на органах малого таза у пациенток основной группы и группы сравнения наиболее часто встречались лечебно-диагностические выскабливания полости матки – в 88,3% и 94% случаев соответственно ($p > 0,05$).

При обследовании бактериально-вирусной флоры цервикального канала у пациенток основной группы и группы сравнения была выявлена условно-патогенная флора в виде *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. в титре $\leq 10^3$ ($p > 0,05$). В цервикальном канале наиболее часто встречались такие инфекционные агенты, как: *Herpes simplex* I и II типа – в 43,3% и 32%, *CMV* – в 46,7% и 42%, *Chlamydia trachomatis* – в 20% и 18%, *Mycoplasma genitalium* – в 41,7% и 40%, *Ureaplasma urealiticum* (титр $> 10^4$) – в 70% и 70%, *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – в 60% и 54% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$).

У абсолютного большинства женщин обеих групп в цервикальном канале присутствовало сочетание инфекционных агентов. У пациенток основной группы бактериально-вирусные ассоциации составили 98,3%, в группе сравнения – 100% случаев ($p > 0,05$). В 65% случаев встречалась комбинация условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*) с микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis*) и цитомегаловирусной инфекцией.

При обследовании бактериально-вирусной флоры биоптата эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения было выявлено, что условно-патогенная флора эндометрия не отличалась от условно-патогенной флоры цервикального канала. В эндометрии, так же как и в цервикальном канале, мы наиболее часто встречали: *Herpes simplex* I и II типа – в 38,3% и 34%, *CMV* – в 53,3% и 50%, *Mycoplasma genitalium* – в 50% и 48%, *Ureaplasma urealiticum* (титр $> 10^4$) – в 75% и 64%, *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – в 40% и 38% случаев в основной группе и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$). *Chlamydia trachomatis* в эндометрии обследуемых пациенток мы не выявили.

В большинстве случаев флора эндометрия, как и цервикального канала, представлена различными сочетаниями инфекционных агентов. Бактериально-вирусные ассоциации у пациенток основной группы были выявлены в 93,3%, в группе сравнения – в 94% случаев ($p>0,05$). В 60% случаев встречалось сочетание условно-патогенной флоры (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*) с микоплазмами (*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*) и цитомегаловирусной инфекцией.

При оценке жалоб пациенток основной группы и группы сравнения периодические боли внизу живота встречались в 43,3% и 38%, слизисто-гнойные выделения из влагалища – в 80% и 82%, диспареуния – в 30% и 28% случаев соответственно ($p>0,05$).

При УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток мы не выявили отклонений величины М-эхо. Показатели М-эхо в основной группе и группе сравнения были в пределах нормы и составили $5,0\pm 0,26$ и $5,1\pm 0,24$ мм на 5-7 дни и $9,86\pm 0,24$ и $9,74\pm 0,31$ мм соответственно на 22-23 дни менструального цикла ($p>0,05$). Структурные изменения эндометрия соответствовали общепринятым критериям постановки диагноза ХЭ, разработанным Демидовым В.Н. в 1993 г. Гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия основной группы и группы сравнения встречались в 28,3 и 28 %, неровность линии смыкания и асимметрия эндометрия передней и задней стенок матки – в 35 и 24%, газообразные пузырьки в полости матки – в 18,3 и 12%, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия – в 45% и 50%, расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм – в 36,7% и 40% случаев соответственно ($p>0,05$).

У пациенток основной группы и группы сравнения нами были выявлены изменения показателей кровотока по правой и левой маточным артериям при проведении доплерометрии на 22-23 дни менструального цикла, а именно: повышение IR, PI, S/D, снижение Vmin и Vmax. IR в основной группе и группе сравнения составил $0,87\pm 0,11$ и $0,86\pm 0,19$, PI – $2,8\pm 0,15$ и $2,75\pm 0,16$, S/D – $6,21\pm 0,12$ и $6,54\pm 0,12$ соответственно ($p>0,05$). Снижение Vmin в основной группе

составило $2,5 \pm 0,17$ и $2,51 \pm 0,17$, V_{\max} – $12,25 \pm 0,2$ и $12,1 \pm 0,19$ см/сек. ($p > 0,05$). Наши данные были сопоставимы с работами отечественных авторов Мальцевой Л.И и Краснопольского В.И. [2012,2014 гг.].

У пациенток с бактериально-вирусным ХЭ мы выявили изменения иммунологических показателей в менструальной крови (ИЛ-6). Согласно данным Каграмановой Ж.А. [2014 г.], уровень ИЛ-6 в менструальной крови в 3,3 раза выше (при норме 3000 пг/мл), чем в сыворотке крови, что характеризует выраженность воспалительного процесса эндометрия. Исследуя менструальную кровь у пациенток основной группы и группы сравнения, мы выявили достоверное повышение уровня ИЛ-6 на 2-3 день менструального цикла до $25718,7 \pm 5972,63$ и $26488,6 \pm 5592,22$ пг/мл ($p < 0,05$), без достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Нами установлено, что в структуре эндометрия у обследуемых пациенток присутствовали морфологические признаки, соответствующие общепринятым критериям постановки диагноза ХЭ, а именно: лимфоидные инфильтраты, плазматические клетки и склероз стенок спиральных артерий. Наличие воспалительных изменений в виде лимфоидных инфильтратов в 98,3% и 96% и плазматических клеток в 93,3% и 90% случаев у пациенток основной группы и группы сравнения соответственно, что подтверждает присутствие микробных агентов в эндометрии. Склеротические изменения, по сравнению с воспалительными изменениями, встречались практически в 1,5 – 2 раза реже ($p > 0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения мы выявили повышение в эндометрии всех фракций лимфоцитов, а именно: NK-клеток с фенотипом CD56+ повысился до $36,3 \pm 1,11$ и $35,65 \pm 1,1$, NK-клеток с фенотипом CD16+ – до $30,1 \pm 2,97$ и $29,9 \pm 0,75$, В-лимфоцитов (CD20+) – до $9,35 \pm 0,9$ и $10,6 \pm 1,2$ плазматических клеток (CD138+) – до $6,32 \pm 0,3$ и $7,0 \pm 0,39$ в п/зр ($p > 0,05$). Наши показатели подтверждаются работами Плясуновой М.П, Лызиковой Ю.А. и

другими авторами [2013, 2015 гг.], согласно которым, воспалительные изменения в эндометрии сопоставимы с повышением уровней лимфоцитов.

После проведенного обследования все пациентки, в зависимости от метода лечения, были разделены на 2 группы:

- I группа (основная) – 60 женщин с невынашиванием беременности и морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, в прегравидарной подготовке которых, наряду с традиционной терапией, дополнительно применялся метод низкочастотной электромагнитной терапии;
- II группа (сравнения) – 50 женщин с невынашиванием беременности и морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, которым на прегравидарном этапе проводилась стандартная противовоспалительная терапия.

Аппарат низкочастотной ЭМТ «Биомедис М» представляет собой портативный прибор генерирующий и излучающий электромагнитное поле слабой интенсивности, с амплитудной модуляцией несущей частоты. Частота и форма сигнала модуляции задается программно (согласно выбранному алгоритму работы) с помощью синтезатора. Благодаря этому достигается высокая точность воздействия электромагнитных колебаний на конкретный вид возбудителя.

В контрольном исследовании бактериально-вирусной флоры цервикального канала мы выяснили, что наилучший эффект наблюдался преимущественно в основной группе, где применялся метод ЭМТ на этапе прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности ($p < 0,05$). Условно-патогенная флора цервикального канала в виде *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. (титр $\leq 10^3$) достоверно снизилась в основной группе ($p < 0,05$), без достоверных различий, по отношению к группе сравнения ($p > 0,05$). Максимальный эффект у пациенток основной группы наблюдался преимущественно в отношении таких инфекционных агентов, как: *Chlamydia trachomatis* ($p = 0,041$), *Mycoplasma genitalium* ($p = 0,013$), *Ureaplasma urealyticum* ($p = 0,0006$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,0007$), а так же *Herpes simplex I* и *II* типа ($p = 0,01$) и *CMV* ($p = 0,017$), в отличие от группы сравнения.

Наиболее выраженный терапевтический эффект в отношении бактериально-вирусной флоры эндометрия, от проведенного комплексного лечения ХЭ на этапе прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности, наблюдался преимущественно у пациенток основной группы, где применялся метод ЭМТ ($p < 0,05$). После проведенного лечения условно-патогенная флора в виде *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, не выявлялась ($p < 0,05$). В основной группе лучший результат от проведенного лечения мы наблюдали в отношении таких инфекционных агентов, как: *Mycoplasma genitalium* ($p = 0,0003$), *Ureaplasma urealyticum* ($p = 0,002$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,024$), *Herpes simplex I* и *II* типа ($p = 0,03$) и *CMV* ($p = 0,0001$) в отличие от группы сравнения.

Мы выяснили, что при УЗИ органов малого таза в I фазу менструального цикла у пациенток основной группы толщина эндометрия после комплексного лечения была достоверно выше и составила $6,6 \pm 0,22$ мм, в отличие от группы сравнения, где проводилось только медикаментозная терапия – $5,1 \pm 0,24$ мм ($p < 0,05$). Во II фазу менструального цикла толщина эндометрия достоверно изменилась так же у пациенток основной группы и составила $12,3 \pm 0,54$ мм, в группе сравнения – $10,1 \pm 0,46$ мм ($p < 0,05$). Таким образом, лучшие результаты мы получили у пациенток основной группы, где применялся метод ЭМТ. Показатель толщины эндометрия был достоверно выше как в I фазу ($p = 0,031$), так и во II фазу ($p = 0,001$) менструального цикла, по отношению к группе сравнения.

В ходе проведенного исследования мы выявили, что максимальная динамика показателей структуры эндометрия, от проведенной терапии на прегравидарном этапе у пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности, наблюдалась в основной группе, где применялся метод низкочастотной ЭМТ ($p < 0,05$). Наиболее достоверно после комплексного лечения изменились такие показатели как: гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия ($p = 0,011$), неровность линии смыкания и асимметрия эндометрия передней и задней стенок матки ($p = 0,0006$), диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия ($p = 0,002$), расширение вен миометрия > 3 мм и параметрия > 5

мм ($p=0,008$), по отношению к группе сравнения, где проводилась традиционная антибактериальная терапия.

Мы установили, что при доплерометрическом исследовании нормализация гемодинамических показателей по ПМА и ЛМА произошла преимущественно у пациенток основной группы, где проводилась комплексная терапия с применением ЭМТ ($p<0,05$). У пациенток данной группы достоверное изменение гемодинамических показателей по ПМА и ЛМА произошло за счет снижения IR до $0,70\pm 0,12$ ($p=0,043$) и $0,71\pm 0,11$ ($p=0,043$); PI – до $2,0\pm 0,18$ ($p=0,01$) и $2,05\pm 0,18$ ($p=0,044$); S/D – до $4,6\pm 0,1$ ($p=0,003$) и $4,58\pm 0,12$ ($p=0,005$); повышения V min – до $3,4\pm 0,19$ см/сек ($p=0,042$) и $3,5\pm 0,21$ см/сек ($p=0,041$); Vmax – до $14,6\pm 0,16$ см/сек ($p=0,043$) и $14,6\pm 0,16$ см/сек ($p=0,04$), в отличие от пациенток группы сравнения.

Нами было выявлено, что уровень ИЛ-6 в менструальной крови у пациенток основной группы снизился после лечения на 82,9% и составил $4386,2\pm 1926,47$ пг/мл, что достоверно ниже при сопоставлении с группой сравнения, где данный показатель уменьшился на 65,3% и составил $9185,4\pm 6723,8$ пг/мл ($p<0,05$).

После проведения корреляционного анализа для установления взаимосвязи между вероятностью обсемененности эндометрия инфекционными агентами и величиной ИЛ-6 в менструальной крови мы выяснили, что уровень ИЛ-6, равный 7000 пг/мл указывает на присутствие инфекционного агента в эндометрии пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности.

В контрольном исследовании биоптата эндометрия мы установили, что достоверные изменения частоты встречаемости морфологических признаков ХЭ после проведенной терапии у пациенток с ХЭ и невынашиванием беременности наблюдался в основной группе, где применялся метод низкочастотной ЭМТ ($p<0,05$). В данной группе достоверно, по отношению к группе сравнения, снизились такие морфологические признаки ХЭ, как лимфоидные инфильтраты ($p=0,001$) и плазматические клетки ($p=0,002$). Достоверной динамики частоты встречаемости склероза стенок спиральных артерий после проведенного лечения между группами не наблюдалось ($p=0,069$).

У пациенток основной группы после проведенного комплексного лечения с использованием метода низкочастотной ЭМТ произошло достоверное снижение в эндометрии количественного состава всех фракций лимфоцитов, а именно: NK-клетки с фенотипом CD56+ снизились до $14,4 \pm 0,95$ ($p=0,001$), NK-клетки с фенотипом CD16+ - до $12,23 \pm 0,75$ ($p=0,004$), В-лимфоциты (CD20+) - до $2,25 \pm 1,93$ ($p=0,0002$), плазматические клетки (CD138+) - до $1,01 \pm 0,1$ ($p=0,0005$), по отношению к группе сравнения.

После проведенного комплексного обследования и лечения наиболее благоприятное течение последующей беременности мы наблюдали преимущественно у женщин основной группы, где применялась низкочастотная ЭМТ. Угроза прерывания беременности в основной группе в I, II и III триместрах беременности была достоверно ниже, при сопоставлении с группой сравнения, где проводилась традиционная терапия ХЭ и составила 19,6% ($p=0,00001$), 8,9% ($p=0,00001$), 10,7% ($p=0,001$) случаев.

Осложнения течения последующей беременности в виде нарушения маточно-плодово-плацентарного кровотока I A степени (по данным доплерометрии), преждевременного созревания плаценты и маловодия (по данным УЗИ) встречались в основной группе достоверно реже, в отличие от группы сравнения и составили 3,6% ($p=0,003$), 5,4% ($p=0,004$), 1,8% ($p=0,03$) случаев.

При анализе исходов беременности мы выяснили, что у пациенток основной группы, где проводилось комплексное лечение ХЭ, с применением метода ЭМТ частота своевременных родов была достоверно выше и составила 93,3% случаев, ($p < 0,05$). Преждевременные роды произошли только у женщин в группе сравнения в 6% случаев ($p > 0,05$). Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки в основной группе наблюдалось достоверно реже, в отличие от группы сравнения и составило 6,7% случаев ($p=0,001$). Достоверных различий самопроизвольного прерывания беременности в поздние сроки между группами не было ($p=0,118$).

Роды без осложнений, через естественные родовые пути, встречались достоверно чаще у женщин основной группы и составили 75% и 88,3% случаев

соответственно ($p < 0,05$). Плановое кесарево сечение (по поводу рубца на матке) у женщин основной группы и группы сравнения достоверных различий не имело ($p > 0,05$). Экстренного оперативного родоразрешения у женщин основной группы не встречалось ($p > 0,05$).

Частота преждевременного излития околоплодных вод слабости родовой деятельности наблюдалась достоверно чаще в группе сравнения, где применялась традиционная терапия, в отличие от основной группы и составила 50% и 55,6% случаев соответственно ($p = 0,002$, $p = 0,00001$).

При анализе послеродового периода, мы выяснили, что наименьшая частота послеродовых осложнений наблюдалась в основной группе, где применялся метод ЭМТ. Субинволюция матки в основной группе встречалась в 5,4%, что достоверно ниже, в отличие от группы сравнения, где данное осложнение составило 38,9% случаев ($p = 0,0001$). Послеродовый эндометрит встречался только у пациенток группы сравнения в 19,4% случаев ($p = 0,003$).

При оценке состояния новорожденных нами обнаружено, что средняя масса новорожденных в основной группе и группе сравнения составила $3377 \pm 12,2$ гр. и $3114 \pm 12,1$ гр, средний рост – $52,75 \pm 2,5$ см и $51,3 \pm 2,25$ см соответственно и достоверных различий не имели ($p > 0,05$).

Нами установлено, что у женщин основной группы все дети родились живыми и доношенными. Недоношенность I степени выявлялась только у новорожденных группы сравнения в 8,3% случаев, мертворождения не наблюдалось ($p > 0,05$). Недоношенность II-IV степени не выявлялась ни у одного новорожденного в обеих группах.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте выявлено, что дети без признаков асфиксии (7-8 баллов) рождались достоверно чаще у пациенток основной группы – в 96,4% случаев ($p = 0,005$), по отношению к группе сравнения. На 5 минуте у новорожденных данной группы признаков асфиксии не наблюдалось ($p = 0,00001$).

В состоянии умеренной асфиксии по шкале Апгар (4-6 баллов) на 1 минуте у женщин основной группы частота рождения детей составила 3,6% ($p = 0,00001$),

на 5 минуте – 1,8% случаев ($p=0,003$), что достоверно ниже при сопоставлении с группой сравнения.

В основной группе родилось 96,4% здоровых детей, в группе сравнения – 58,3% случаев ($p<0,05$). Частота перинатальной патологии в основной группе была достоверно ниже и составила 3,6% случаев ($p=0,00001$). ЗРП I степени у детей встречалась преимущественно у новорожденных группы сравнения в 13,9% случаев ($p=0,004$). Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза у новорожденных наблюдалось без достоверных различий между группами ($p>0,05$). Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза, в т.ч. ВЖК, САК встречалось преимущественно в группе сравнения 2,8% случаев ($p> 0,05$). Детей с ЗРП II-III степени не было ни в одной группе.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным инфекционными агентами и невынашиванием беременности характерны: средний репродуктивный возраст 26-36 лет, в браке, ранний половой дебют, использование прерванного полового контакта в качестве контрацепции, наличие экстрагенитальной патологии преимущественно в виде нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу, хронического цистита, варикозной болезни, диффузного увеличения щитовидной железы без нарушения ее функции, нарушений менструальной функции по типу гиперполименореи, эктопий шейки матки и хронических цервицитов, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза.

2. Включение электромагнитной терапии в комплексное лечение женщин с хроническим эндометритом, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой и невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки у пациенток основной группы позволило снизить частоту встречаемости морфологических признаков хронического эндометрита, за счет снижения количества плазматических клеток и лимфоидных инфильтратов, без изменений частоты выявления склероза стенок спиральных артерий.

Электромагнитная терапия снижает обсемененность эндометрия, преимущественно за счет уменьшения частоты выявления *Mycoplasma genitalium* на 22,3%, *Ureaplasma urealyticum* (титр $>10^4$) на 23,3%, *Mycoplasma hominis* (титр $>10^4$) на 16,3%, *Herpes simplex* I и II типа – на 16,3 %, CMV на 21% случаев, по сравнению с традиционной терапией.

3. Применение электромагнитной терапии на прегравидарном этапе в комплексном лечении хронического эндометрита, обусловленного инфекционными агентами у пациенток с невынашиванием беременности снижает уровень интерлейкина-6 в менструальной крови, восстанавливает показатели кровотока в правой и левой маточных артериях в основной группе,

что проявляется снижением индекса резистентности, пульсационного индекса, систоло-диастолического отношения и повышением минимальных и максимальных скоростей кровотока.

4. Использование метода низкочастотной электромагнитной терапии на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным инфекционными агентами и невынашиванием беременности приводит к снижению в эндометрии уровня больших НК-клеток с фенотипом CD56+, НК-клеток с фенотипом CD16+, В-лимфоцитов (CD20+) и плазматических клеток (CD138+).

5. При последующей беременности после применения низкочастотной электромагнитной терапии у пациенток основной группы отмечено снижение частоты угрозы прерывания беременности в I, II и III триместрах и количества ранних привычных спонтанных абортов до среднепопуляционных цифр (до 6,7%), что позволяет повысить частоту доношивания беременности до своевременных родов (до 93,3%) и увеличить число родившихся здоровых детей (до 96,4%). В то же время использование медикаментозной терапии в лечении пациенток с хроническим эндометритом, обусловленным инфекционными агентами и невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки позволяет благоприятно завершить последующую беременность с рождением здорового потомства лишь в 53,8% случаев.

6. Использование электромагнитной терапии в комплексном лечении хронического эндометрита, обусловленного инфекционными агентами у женщин с невынашиванием беременности на прегравидарном этапе позволяет уменьшить частоту осложнений беременности (нарушений маточно-плацентарного кровотока I A степени, преждевременного созревания плаценты и маловодия), в родах (преждевременного излития околоплодных вод и слабости родовой деятельности), в послеродовом периоде (субинволюции матки и послеродового эндометрита).

Практические рекомендации

1. В комплексное обследование пациенток с хроническим эндометритом, обусловленного инфекционными агентами и невынашиванием беременности на прегравидарном этапе рекомендуется включать определение уровня интерлейкина-6 в менструальной крови. При определении уровня интерлейкина-6 в менструальной крови равного 7000 пг/мл и более показано обследование инфекционной обсемененности эндометрия.

2. У женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, ассоциированным бактериально-вирусными агентами, на этапе прегравидарной подготовки в комплексное лечение рекомендовано включать низкочастотную электромагнитную терапию. Каждая процедура должна состоять из основных программ, индивидуально подобранных для каждого конкретного вида возбудителя (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, Herpes simplex I и II типа, CMV) и дополнительной детоксикационной программы. Курс электромагнитной терапии должен состоять из 12 процедур: 6 антибактериальных и 6 противовирусных.

После окончания курса лечения рекомендуется повторное исследование менструальной крови на содержание интерлейкина-6. При снижении уровня интерлейкина-6 в менструальной крови менее 7000 пг/мл женщине рекомендовано планировать беременность.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМГФ – альфа-2 микроглобулин фертильности
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВМС – внутриматочная спираль
ВПП – выскабливание полости матки
ГСГ – гистеросальпингография
ГСС – гистеросальпингоскопия
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ИГХ – иммуногистохимия
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛМА – левая маточная артерия
м-РНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ПМА – правая маточная артерия
ПР – прогестероновые рецепторы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ППК – плодово-плацентарный коэффициент
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЭ – хронический эндометрит
ЦИК – циркулирующие иммунокомплексы
ЭР – эстрогеновые рецепторы
ЭМТ – электромагнитная терапия
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- CMV – цитомегаловирус
ER α – эстрогеновые рецепторы
HLA-G – лейкоцитарные антигены человека
Ig – иммуноглобулин

INF- α – интерферон альфа

LAK – лимфокинактированные киллеры

LIF – лейкемия-ингибирующий фактор

NK – натуральные киллеры

PI – пульсационный индекс

PIBF – прогестерон индуцированный блокирующий фактор

PR – прогестероновые рецепторы

RI – индекс резистентности

S/D – систоло-диастолическое соотношение

Th – Т-хелперы

TLRs – толл- подобные рецепторы

TNF α – фактор некроза опухоли

V_{min} – минимальная скорость кровотока

V_{max} – максимальная скорость кровотока

VEGF-A – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин, как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия / Н.В. Авраменко // Запорожский мед. журнал. – 2014. – № 4(85). – С. 63 – 66.
2. Азолина, Л.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л.А. Азолина, Н.Н. Праведников, Н.Р. Овсепян // Вестник Российского гос. университета. – 2013. – № 2. – С. 47 – 52.
3. Алимова, О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / О.А. Алимова. – Челябинск, 2011. – 26 с.
4. Анохова, Л.И. Профилактика послеоперационного эндометрита методом лазерного облучения крови / Л.И. Анохова, А.В. Патеюк, Д.А. Тарбаева, С.А. Иозефсон // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С.62 – 64.
5. Апресян, С.В. Медико-психологические аспекты бесплодия / С.В. Апресян, А.А. Абашидзе, В.Ф. Аракелян //Акушерство, гинекология и репродукция. - 2013. – Т. 7, № 1. – С. 8 – 9.
6. Ахметов, Х.Б. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита / Х.Б. Ахметов // Вестник КАЗГМУ. – 2012. – С. 1 – 4.
7. Базина, М.И. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.И. Егорова, А.К. Кириченко // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – № 2. – С.62 – 66.
8. Бактериофаги: биология и практическое применение: руководство / под ред. Э. Катер, А. Сулаквелидзе; пер. с англ.; науч. ред. А.В. Летаров. – М.: Научный мир, 2012. – 640 с.
9. Батрак, Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина //Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 10 – 14.
10. Башмакова, Н.В. Влияние метода кавитационного орошения полости матки на

состояние микробиоты половых путей у женщин с регрессирующей беременностью / Н.В. Башмакова, Д.В. Погорелко, М.Н. Тарасова, В.Ю. Брусницина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 11 (103), ноябрь. – С. 79 – 82.

11. Белопольская, Х.А. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции. / Х.А. Белопольская, И.С. Сидорова, Л.С. Шахгиреева, А.А. Белопольский // Трудный пациент. – 2014. – Сентябрь. – С. 6 – 9.

12. Боголепова, Н.Ю. Триггерные факторы развития воспалительных заболеваний матки / Н.Ю. Боголепова, М.В. Андреева, В.А. Андреев // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2. – С. 79 – 81.

13. Бойко, Е.Л. Эффективность озонотерапии в ранней реабилитации женщин после самопроизвольного прерывания беременности / Е.Л. Бойко, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, Е.В. Полюбина // Мед. альманах. – 2015. – № 4. – С. 108 – 112.

14. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций / М.Н. Буланов; 2-е изд., перераб. и доп. Ч. 1. – М.: Видар-М, 2012. – С. 398 – 412.

15. Бухарин, О.В. От персистенции к симбиозу микроорганизмов / О.В. Бухарин. // Журнал микробиологии, эпидемиологии, и иммунологии. – 2012. – № 4. – С. 4 – 9.

16. Вартанян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.Ю. Марти, К.А. Цатурова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 40 – 42.

17. Ведищев, С.И. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С.И. Ведищев, А.Ю. Прокопов, У.В. Жабина, Э.М. Османов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18, № 4 (1). – С. 1309 – 1312.

18. Виткина, О.А. Особенности морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с нарушениями репродуктивной функции / О.А. Виткина, Е.Б. Троиц, С.В. Прокофьева [и др.] // Материалы XII Росс. форума «Мать и дитя». – Москва, 2011. – С. 274 – 275.

19. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-метод. пособие / под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 80 с.
20. Газиева, И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: дисс....док. биолог. наук / М.А. Газиева. - Екатеринбург, 2014. - 199 с.
21. Гомберг, М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / М.А. Гомберг // Гинекология. – 2 – 13. – Т. 15, № 6. – С. 46 – 49.
22. Гомболевская Н.А. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н.А. Гомболевская, О.В. Бурменская, Т.А. Демура, Л.А. Марченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С.35 – 40.
23. 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.
24. Гомболевская, Н.А. Патогенетическое обоснование терапии хронического эндометрита / Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 78 – 85.
25. Гомболевская, Н.А Состав микрофлоры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом /Н.А. Гомболевская, Л.А. Марченко, В.В. Муравьева // Материалы XXV междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», 5-8 июня. – 2012. – 80 с.
26. Гомберг, М.А. Современные представления о лабораторной диагностике и лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / М.А. Гомберг // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 104 – 110.
27. Городецкая, О.С. Общая магнитотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита: автореф. дисс. ...канд. мед. наук / О.С. Городецкая. – Иваново, 2013. – 25 с.
28. Городецкая, О.С. Результаты комплексного лечения пациенток с хроническим эндометритом с использованием общей магнитотерапии / Н.А. Гомболевская, Р.

- Чандра -Д-Мелло, Г.О. Гречканев //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 34 – 36.
29. Городецкая, О.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных хроническим неспецифическим эндометритом / О.С. Городецкая, Р. Чандра -Д-Мелло // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С.150 – 151.
30. Гульмухаммедова, Д.Ч. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита /Д.Ч. Гульмухаммедова, Г.Ф. Тотчиев, Л.Р. Токтар и др.// Вестник Российского университета дружбы народов. – 2011. – № 5. – С. 261 – 267.
31. Гурбангельдиева, Д.Ч. Реабилитация женщин на этапе предгравидарной подготовки после неразвивающейся беременности: дисс....канд. мед. наук / Д.Ч. Гурбангельдиева. - М., 2015. - 18 с.
32. Данусевич, И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений/ И.Н. Данусевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 18 – 20.
33. Данусевич, И.Н. Нарушение микробиоценоза влагалища у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивной патологией /И.Н. Данусевич, Е.В. Батунова, Н.А. Неронова //Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С.96 – 98.
34. Данусевич, И.Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями / И.Н. Данусевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 4 (92). – С. 11 – 114.
35. Данусевич, И.Н. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии /И.Н. Данусевич, Л.С. Козлова, Л.В. Сутурина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. –2012. – № 3 (85). – С.72 – 75.
36. Данусевич, И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / И.Н. Данусевич // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №8. – 3. – С. 108 – 111.

37. Даниелян, Т.Ю. Использование бактериофагов в терапии воспалительных заболеваний половой сферы женщин / Т.Ю. Даниелян, А.П. Годовалов // *Материалы XXV междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*, 5 – 8 июня 2012 г. – С. 129.
38. Добрецова, Т.А. ВОЗ: мир вступил в постантибиотиковую эру / Т.А. Добрецова, С.А. Маклецова // *Status Praesens*. – 2014. – № 8. – С.11– 20.
39. Духин, А.О. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: контрарверсии сегодняшнего дня / А.О. Духин, В.А. Любешкина, Е.В. Тараскина // *Вестник РУДН*. – 2013. – № 5. – С. 201 – 209.
40. Ершов, Г.В. Краткосрочная эффективность эмпирической антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Г.В. Ершов // *Вестник Волгоградского государственного мед. университета*. – 2013. – № 1(45). – С. 28– 33.
41. Ершов, Г.В. Резистентность к антимикробным средствам возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / Г.В. Ершов, П.А. Крупнов // *Вестник Волгоградского государственного мед. университета*. – 2012. – № 4(44). – С. 21– 24.
42. Жуковская И.Г. Характеристика микробиоценоза влагалища, местного иммунитета у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями половой сферы и возможности комбинированной терапии / И.Г. Жуковская // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 6(19). – С. 118 – 121.
43. Загртдинова, Р.М. Оптимизация лечения урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин / Р.М. Загртдинова, А.Л. Боголюбская, Е.В. Димакова // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 9. – С. 103 – 107.
44. Зайнетдинова, Л.Ф. Сравнительная характеристика анамнестических данных женщин с разными формами неразвивающейся беременности / Л.Ф. Зайнетдинова, Е.Л. Куренков, Г.Р. Нигаметзянова // *Человек. Спорт. Медицина*. – 2015. – Т.15, № 2. – С.52 – 57.
45. Зароченцева, Н.В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика,

- лечение. / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршаян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21 – 25.
46. Зильберберг, Н.В. Сравнительная характеристика современных методов диагностики неспецифических инфекций нижних отделов половых путей у женщин / Н.В. Зильберберг, О.А. Воронова, Н.П. Евстигнеева // Практическая медицина. – 2011. – Т. 54, № 6. – С. 80 – 84.
47. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2014. – 160 с.
48. Исмаилова, М.К. Роль гистероскопии в повышении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий / М.К. Исмаилова, Ю.Д. Мендиева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 6. – С. 44 – 47.
49. Каграманова, Ж.А. Разработка и обоснование комплексной клинико-иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков: дисс. ...канд. мед. наук / Ж.А. Каграманова. – М., 2014. – 313 с.
50. Казачков, Е.Л. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, И.Г. Хелашвили и др. // Науч. ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – Т. 24, №25(168). – С.127 – 131.
51. Казачков, Е.Л. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? / Е.Л.Казачков, И.Г. Хелашвили, Е.А. Казачкова [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 5. – С. 21 – 23.
52. Кобаидзе, Е.Г. Нарушение функции эндометрия при хронических воспалениях матки / Е.Г. Кобаидзе, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 33, № 5. – С. 92 – 101.
53. Ковальчук, Л.В. Роль Toll - подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская, А.М. Мирошниченко [и др.] // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2012. – № 2. – С. 147 – 153.

54. Коган, Е.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т.74, вып. 3. – С. 15 – 27.
55. Коган, Е.А. Роль toll-like рецепторов 2,4,9 типов в патогенезе хронического эндометрита / Е.А.Коган, Н.А. Гомболевская, Т.А. Демура //Акушерство и гинекология. – 2015. – С. 81– 88.
56. Козлов, Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии / Р.С. Козлов // РМЖ. – 2014. – № 1. – С. 79 – 82.
57. Колмык, В.А. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита / В.А. Колмык, Р.А. Насыров, Г.Ф. Кутуисева, В.В. Петров // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 34 – 37.
58. Колесникова, Л.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями /Л.И.Колесникова, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова [и соавт.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 829 – 831.
59. Кочеровец, В.И. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: учеб. пособие /В.И. Кочеровец, Н.Д. Бунятян. – М.: Издательский дом «Актеон», 2011. – 72 с.
60. Краснопольский, В.И. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учебное пособие / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева [и др.]. – СПб., 2014. – 31 с.
61. Красильников, И.В. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников, К.А. Лыско, Е.В. Отрашевская, А.К. Лобастова // СМЖ (Томск). – 2012. – № 2 – 2. – С. 33 – 37.
62. Кузнецова, А.И. Подготовка к беременности женщин со сниженной фертильностью /А.И. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 15 – 21.

63. Кузнецова, И.В. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И.В. Кузнецова, Н.С. Землина, Т.Н. Рашидов, М.А. Коваленко // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 5. – С.42 – 49.
64. Кузнецова, И.В. Применение гидролизата плаценты человека Лаеннек в терапии недостаточной пролиферации эндометрия / И.В. Кузнецова, Т.В. Шевелева, О.С. Побединская [и др.] // *Гинекология*. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 44 – 48.
65. Кунгурцева, Е.А. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции / Е.А. Кунгурцева, О.Я. Лещенко, И.Н. Данусевич, С.М. Попкова [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – №2 (2). – С. 197 – 201.
66. Лебедев, В.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В.А. Лебедев, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // *Трудный пациент*. – 2012. – Т. 10. – № 5. – С. 38 – 43.
67. Лихачев, В.К. Неинвазивная диагностика состояния эндометрия в контроле качества предгравидарной подготовки у женщин / В.К. Лихачев, Л.Н. Семенюк, Е.А. Тарановская // *Мир медицины и биологии*. – 2014. – Т.10, № 3(45). – С. 68 – 69.
68. Лызикова, Ю.А. Хронический эндометрит, как причина нарушения репродуктивной функции у женщин / Ю.А. Лызикова // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 3 (45) – С.9 – 15.
69. Макаров, И.О. Особенности предгравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, Т.В. Овсянникова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 6 – 7.
70. Малышкина, А.И. Использование озонотерапии в предгравидарной подготовке супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе / А.И.Малышкина, О.Г. Ситникова, Е.Л. Бойко, А.С. Серебренников // *Мед.альманах*. – 2015. – № 4. – С. 35 – 38.
71. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л.И. Мальцева, Г.Р.

Смолина, Е.Ю. Юпатов // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2012. – Т. 6, вып. 3. – С. 23 – 27.

72. Манухин, И.Б. Перспективы использования комплексной оценки клинимоρφологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин, И.Г. Госгадзе, Л.Г. Госгадзе, Ю.Н. Пономарева // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 9. – С. 98 – 102.

73. Манкевич, Я.Б. К вопросу обследования при привычном невынашивании беременности / Я.Б. Манкевич, В.А. Аксененко, И.Г. Нежданов // *Материалы XXV междунар. конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*, 5 – 8 июня 2012 г. – С. 164.

74. Марченко, Л.А. Недостаточность лютеиновой фазы (критерии диагностики и методы коррекции) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // *Здоровье женщины*. – К.: Эксперт ЛТД, 2011. – № 2. – С.61 – 64.

75. Мелкозерова, О.А. Энергия низкочастотного ультразвука в восстановлении рецепторного поля эндометрия после неразвивающейся беременности / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, Д.В. Погорелко, М.А. Чистяков // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 7. – С. 61 – 67.

76. Михайлова, В.А. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности / В.А. Михайлова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 5. – С. 4 – 9.

77. Михалева, М.Н. Патология репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом / М.Н. Михалева, М.Н. Болтовская, Н.А. Старосветская, С.А. Михалев // *Успехи современного естествознания*. – 2011. – № 3. – С. 53 – 54.

78. Мотовилова, Т.М. Перспективы использования альтернативного этиопатогенетического подхода к лечению хронического неспецифического эндометрита / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина // *Вестник РУДН*. – 2013. – № 5. – С. 210 – 218.

79. Мотовилова, Т.М. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим

- неспецифическим эндометритом / Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Т.А. Аникина // Русский медицинский журнал. Акушерство, гинекология, педиатрия. – 2013. – № 14. – С. 751 – 755.
80. Мурашко, А.В. Современные подходы к терапии ВЗОМТ / А.В. Мурашко, А.А. Мурашко // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 103 –105.
81. Мухамедшина, В.Р. Влияние методов контрацепции на репродуктивное здоровье женщин / В.Р. Мухамедшина, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3 (1). – С.66 – 68.
82. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / Авт.-сост. В.Е.Радзинский и др., М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. – 48с.
83. Ниаури, Л.Д. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Л.Д. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 9. – С. 44 – 49.
84. Новахова, Ж.Д. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии / Ж.Д. Новахова, П.В. Буданов, А.Н. Стрижаков, А.А. Чурганова // Трудный пациент. – 2014. – № 12. – С. 36 –39.
85. Нурмагомедова, П.М. Особенности выбора критериев тяжести гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза с позиции синдрома системного воспалительного ответа / П.М. Нурмагомедова, З.А. Магомедова, М.М. Магомедов // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 115 – 117.
86. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит, как одна из причин нарушения репродуктивной функции / Э.А. Овчарук // Вестник новых мед. технологий (электронный журнал). – 2013. – № 1.
87. Ощепкова, О.В. Способ лечения осложненных форм воспалительных заболеваний придатков матки путем применения лимфотропного введения антибактериального препарата / О.В. Ощепкова, И.Н. Путалова, С.В. Баринов, Ш.С. Сабитов // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 – 108. – С. 115 –119.
88. Падруль, М.М. "Ренессанс" фаготерапии воспалительных процессов / М.М.

- Падруль, Е.Г. Кобаидзе, А.А. Олина, Г.К. Садыкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 – 1. – 13 с.
89. Пестрикова, Т.Ю. Антимикробная терапия в практике врача акушера-гинеколога / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // Справочник акушера гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 38 – 39.
90. Пестрикова, Т.Ю. Последствия неадекватной тактики проведения терапии антибиотиками у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2015. – С. 2 – 12.
91. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров //Казанский мед. журнал. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522 – 525.
92. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дисс. ...докт. мед. наук / Ю.А. Петров. – М., 2012. – 289 с.
93. Петров, Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях /Ю.А. Петров //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 85 – 88.
94. 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. LXI, № 2. – С. 52 – 55.
95. Плясунова, М.П. Эффекта комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: ультразвуковая и доплеровская оценка / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, Н.Л. Рева // Мед. альманах. – 2013. – № 6 (30). – С. 78 – 82.
96. Плясунова, М.П. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова //Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С.1 – 18.
97. Плясунова, М.П. Факторы риска при неразвивающейся беременности: медико-социальный аспект / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова // Вятский медицинский

вестник. – 2013. – № 4. – С. 23 – 26.

98. Плясунова, М.П. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: динамика активности воспалительного процесса / М.П. Плясунова, С.В. Хлыбова, А.А. Феоктистов, В.И. Шардаков // Мед. Иммунология. – 2014. – Т. 16, №6. – С.587 – 592.

99. Порошин, С.Н. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия / С.Н. Порошин, Р.И. Глушаков, П.Д.Шабанов // Гены и клетки. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 91 – 97.

100. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика // Материалы образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». – Информационный бюллетень под ред. В.Е. Радзинского. – 2014. – 24 с.

101. Радзинский, В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных с хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.А. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С.72 – 76.

102. 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. – 2016. – №2 (31). – С.1 – 8.

103. Рафальский, В.В. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза у женщин в Российской Федерации / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань, А.Н. Иванян, А.Н. Саврацкий // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 88 – 89.

104. Рафальский, В.В. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань // Врач. – 2011. – № 8. – С. 35 – 40.

105. Рищук, С.В. Презентация методических рекомендаций ВОЗ по хламидийной инфекции / С.В. Рищук, Л.Б. Важбин, Н.Р. Ахунова, А.А. Полянская // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2014. – № 4. С. 1 – 24.

106. Самсонов, А.А. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею / А.А. Самсонов, Е.Ю.

- Плотникова // Трудный пациент. Архив. – 2012. – Т. 10, № 6. – С. 12 – 15.
107. Сахаутдинова, И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности / И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С.96 - 98.
108. Селихова, М.С. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем?/ М.С. Селихова, Г.В. Дмитриенко, О.А. Кузнецова, С.В. Вдовин //Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. С. 303 – 305.
109. Сергеева, О.Н. Особенности лечения персистирующей смешанной хламидийно-герпетической инфекции при трубно-перитонеальном бесплодии / О.Н. Сергеева, Л.Д. Сидорова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 12. – С. 1004 – 1006.
110. Серов, В.Н. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ВЗОМТ / В.Н. Серов, М.А. Твердикова, А.А. Вересова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 20. – С. 1218.
111. Серов, В.Н. Современные принципы терапии урогенитального хламидиоза / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, Б.А. Ефимов, В.В. Зубков // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 20. – С.1244 – 1248.
112. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В.М. Сидельникова. – М.: ООО «МЕД пресс-информ», 2011. – 224 с.
113. Сидорова, И.С. Современные способы лечения инфекции нижнего отдела половых путей у женщин / И.С. Сидорова, Х.А. Белопольская // Вестник Российской академии медицинских наук. –2012. – № 4. – С. 4 – 10.
114. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18 – 41.
115. Стрижова, Т.В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика): автореф. дисс. ...канд. мед. наук / Т.В. Стрижова. – М., 2012. – 105 с.
116. Сыромятникова, С.А. Гистероскопия в программах вспомогательных

репродуктивных технологий / С.А. Сыромятникова, М.И. Базина, А.П. Егорова // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – № 1. – С.14 – 18.

117. Таболова, В.К. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева, А.Е. Данников, О.В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 74 – 78.

118. Таболова, В.К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В.К. Таболова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С.17 – 22.

119. 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.

120. Тарасенко, Ю.Н. Внутриматочные синехии: современный взгляд на проблему / Ю.Н. Тарасенко, И.Е. Рогожина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 593 – 598.

121. Тюнина А.В. Озонотерапия в профилактике осложнений медицинского аборта у больных бактериальным вагинозом / А.В. Тюнина, Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова [и др.] // Мед. альманах. – 2015. – № 4. – С. 43 – 45.

122. Уланян, А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А.Л. Уланян, Ю.М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 35 – 40.

123. Уланян, А.Л. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики / А.Л. Уланян, Е.С. Снарская, К.М. Ломоносов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т.17, № 5. – С. 59– 62.

124. Урсова, Н.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: Выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах / Н.И. Урсова // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 2. – С.22 – 28.

125. Уткин, Е.В. Рациональная антибактериальная терапия как профилактика

нарушений репродуктивной функции при воспалительных заболеваниях придатков матки неспецифической этиологии / Е.В. Уткин, Н.М. Подонина // Вестник РУДН. Сер. "Медицина. Акушерство и гинекология". – 2012. – № 5. – С. 421 – 428.

126. Фадеева, Н.И. Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита / Н.И. Фадеева, О.В. Ремнева, С.Д. Яворская, Т.И. Горбачева // Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2. – 135– 141.

127. Фэн, И. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом //И. Фэн, И.С. Сидорова, И.В. Станоевич [и др.] // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2012. – Т.6, № 1. – С. 31 – 33.

128. Хамадьянов, У.Р. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО / У.Р. Хамадьянов, Э.М. Камалов, Т.В. Саубанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 2, № 6. – С. 310 – 314.

129. Хашукоева, А.З. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева, Е.А. Цомаева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова // Гинекология Коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34 – 38.

130. Хаятова, З.Б. Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / З.Б. Хаятова, О.Г. Пекарев // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 4. – 18 с.

131. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и принципах лечения. Новые подходы к терапии: учебное пособие / Т.М. Мотовилова [и др.]; под ред. д.м.н. проф. Т.С. Качалиной. – Н.Н.: НГМА, 2015. – С. 6 – 73.

132. Цаллагова, Л.В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Залаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4 (146). – С. 131 – 136.

133. Царькова, М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / М.А. Царькова //Consilium

medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – М.: Медиа Медика, 2011. – Т.13. – № 6. – С. 104 – 109.

134. Чеботарев, В.В. Выбор оптимальных препаратов в эмпирическом лечении воспалительных заболеваний органов малого таза / В.В. Чеботарев, О.Б. Тамразова, Е.В. Дзанаева, Н.В. Чеботарева // Практическая медицина. – 2011. – № 49. – С. 77 – 79.

135. Чернова, Н.И. Внутривенное лазерное облучение крови в лечении цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта у сексуально активных женщин / Н.И. Чернова, Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, С.В. Москвин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 5. – С. 19 – 23.

136. Чертовских, М.Н. Сравнительные результаты хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия/ М.Н. Чертовских//Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 98 – 101.

137. Чертовских, М.Н. Оптимизация предгравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии / М.Н. Чертовских, С.И. Кулинич //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2 (90), часть 2. – С.83 – 86.

138. Шевченко, Е.А. Роль уrogenитальной инфекции в механизме развития бесплодия / Н.А. Шевченко, А.А. Артифексова, О.А. Успенская // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 118 – 119.

139. Шарафутдинова, Н.Х. Репродуктивное здоровье и поведение женщин по данным анкетирования и данным медицинских осмотров / Н.Х. Шарафутдинова, Г.Т. Мустафина, Д.Ф. Кандарова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 17 – 21.

140. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова//Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 3. – С.10 – 15.

141. Шешукова, Н.А. Нарушение процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, А.С. Федотова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012.

– Т. 6, № 3. – С.45 – 48.

142. Шнейдерман, М.Г. Новый способ предгравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению /М.Г. Шнейдерман, Л.А. Левков, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С.51 – 57.

143. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А.В. Шуршалина //Consilium Medicum (женское здоровье). – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 36 – 39.

144. Шуршалина, А.В. Морфо-функциональная перестройка эндометрия в «окно имплантации»/ А.В. Шуршалина, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7 – 2. – С. 9 – 13.

145. Шуршалина, А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии / А.В. Шуршалина // Здоровье женщины. – 2012. – № 1(67). – С. 105 – 106.

146. Эллиниди, А.Н. Иммуноморфологические исследования эндометрия при хроническом хламидийном сальпингоофорите / А.Н. Эллиниди, Д.Ф. Костючек, Л.Б. Дрыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 1. – С. 83 – 87.

147. Юрасов, И.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: Современные аспекты тактики / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова // Дальневосточный мед. журнал. – 2013. – №1. – С.130 – 133.

148. Юрасов, И.В. Клинические проявления и дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний органов малого таза / И.В. Юрасов, Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // Дальневосточный мед. журнал. –2013. – № 4. – С.92 – 95.

149. Юрасов, И.В. Антимикробная терапия при воспалительных заболеваниях органов репродуктивной системы у женщин / И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 105 – 1-8.

150. Яковлева, Е.А. Пути восстановления функциональной активности репродуктивных органов женщин, после перенесенных воспалительных

- заболеваний / Е.А. Яковлева//Научные ведомости Белгородского гос. университета. – 2013. – Т. 24, № 5 (168). – С. 66 – 69.
151. Ярема, И.В. Локальная лимфотропная иммунотерапия, как новый подход к лечению хронического эндометрита / И.В. Ярема, Ш.М. Гайнулин, А.И. Марченко, А.И. Фомина и др. //Вестник лимфологии. – 2013. – № 4. – С.18 – 24.
152. Agarwal, A. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review /A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J Premkumar, A.Shaman [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – № 10. – 49 p.
153. Benagiano, G. Selective progesterone receptor modulators: an update / G. Benagiano, C. Bastianelli, M. Farris, I. Brosens // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2014. – Jul. – Vol. 15 (10). – P. 1403-1415.
154. Berlanga, O. How endometrial secretomics can help in predicting implantation / O. Berlanga, H.B. Bradsbaw, F. Vilella-Mitjana [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32(3). – P. 271 – 275.
155. Boudjenah, R. Associations between Individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing in vitro fertilization (IVF) programs / R. Boudjenah, D. Molina-Gomes, A. Torre, F. Boitrelle, S. [et al] // *PloS one.* – 2014. – Vol. 9. – №9. – P. e108287.
156. Bourdieu, A. Embryo implantation: role of interleukin 1 family members / A.Bourdieu, A. Akoum // *Medecine sciences.* – 2014. – Vol. 30. – №6-7. – P. 644–650.
157. Bourdieu, A. Synchronous regulation of the determinants of endometrial receptivity to interleukin 1 at key stages of early embryo implantation in vivo / A. Bourdieu, V. Martel, A. Akoum // *Fertility and sterility.* – 2014. – Vol. 101. – №4. – P. 1183– 1193.
158. Caktak, H. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment / H. Cakmak, H.S. Taylon//*Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol.17. – P.242 – 253.
159. Chou ,Y.C. Dietary intake of vitamin B(6) and risk of breast cancer in Taiwanese women / Y.C. Chou ,C.H. Chu, M.H. Wu, G.C.Hsu [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2011. –

Vol. 21, № 5. – P. 329-336.

160. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated in plained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matleo, R. Tinelli, A. Lepero [et al] // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 323 – 330.

161. Cicinelli, E. 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. Matleo, R. Tinelli, A. Lepero [et al] //Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 21(5). – P. 640 – 647.

162. Cicinelli, E. Microbiological findings in endometrial specimen: our experiens / E. Cicinelli, A. Ballini, M. Marinaccio, A. Paliseno [et al] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285 (5). – P. 1325 – 1329.

163. Cronin, J.G. Toll-like receptor 4 and MYD88-dependent signaling mechanisms of the innate immune system are essential for the response to lipopolysaccharide by epithelial and stromal cells of the bovine endometrium / J.G.Cronin, M.L. Turner, L.Goetze, C.E.Bryant, [et al.] // Biol. Reprod. – 2012. – № 86 (2). – 51 p.

164. Cuman, C. Preimplantation human blastocysts release factors that differentially alter human endometrial epithelial cell adhesion and gene expression relative to IVF success / C. Cuman [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 1161–1171.

165. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis / G.L. Guo [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 40 (2). – P. 250-252.

166. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endomrtritis // C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 69 (5). – P. 509 – 517.

167. Deng, S. R. DS147 improves pregnancy in mice with embryo implantation dysfunction induced by controlled ovarian stimulation / S.R. Deng [et al.] // J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 573– 580.

168. Douglas, N.C. Differential expression of serum glycodein and insulin-like growth factor binding protein-1 in early pregnancy / N. C. Douglas,

- M.N.Thornton, S.K. Nurudeen, M.Bucur [et al] // *ReprodSci.* – 2013. – Vol. 20(11) – 81p.
169. Fares, S. Vitamin A, E, and D deficiencies in tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors / S. Fares, M.M. Sethom, C.Khouaja-Mokrani, C. Jabnoun [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2014. – Vol.55, № 3. – P.196 – 201.
170. Fatemi, H. M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reproductive biomedicine.* – 2013. – Vol. 27. - №5. - P. 530-538.
171. Fernandez, H. Total adhesions treated by hysteroscopy: must we stop at two procedures? / H. Fernandez, S. Peyrelevade, G. Legendre, E. Faivre [et al] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98 (4). – P. 980 – 985.
172. GarridoGomez, T. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results / T. GarridoGomez, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa, P. Diaz-Gimeno, F. Vilella, C. Simon // *Fertility and sterility.* – 2013. – Vol. 99. – №4. – P. 1078– 1085.
173. Gleicher, N. Successful treatment of unresponsive thin endometrium / N. Gleicher, A. Vidali, D.H. Barad // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 6. – 2123 p.
174. Gleicher, N. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies/ N. Gleicher, A. Kim, T. Michaeli, H.J. Lee [et al]// *Hum Reprod.* – 2013.– № 28 (1). – P. 172–177.
175. Guo, G.L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis / G.L. Guo [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 250– 252.
176. Hasegawa, E. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window / E. Hasegawa [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 4. – P. 95– 3958.
177. Heller, D.S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies / D.S Heller // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 412 – 415.
178. Hoffman, M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress / M.Hoffman // *Med. Hypotheses.* – 2011. – Vol.77, № 6. – P. 1088 – 1093.
179. Hogaboam, C.M. Aberrant innate immune sensing leads to the rapid progression

- of idiopathic pulmonary fibrosis / C.M. Hogaboam, G. Trujillo, F.J. Martinez // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2012. – № 5 (Suppl.1). – 3 p.
180. Indraccolo, U. The role of hysteroscopy in the diagnostic work-up of infertile asymptomatic patients / U. Indraccolo, P. Greco, G. Scutiero, S. Marrocchella [et al]// *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2014. – Vol. 41. – №2. – P. 124– 127.
181. Ivanovski, M. Assessment of uterine artery and arcuate artery blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound on the day of human chorionic gonadotropin administration as predictors of pregnancy in an in vitro fertilization program / M. Ivanovski, N. Damcevski, B. Radevska, G. Doicev // *Akush. Ginekol.* – 2012. – Vol. 51, № 2. – P. 55 – 60.
182. Jaiyeoba, O. Recommendation and nationale for the treatment o inflammatory disease/ O. Jaiyeoba, G. Lazenby, D.E. Soper// *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2011. – № 9 (1). – P.61 – 70.
183. Jaiyeoba, O. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease / O. Jaiyeoba, D.E. Soper // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2011. – № 75. – P.303 – 307.
184. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H. Kumar, M. Lingaiah, V. Sunita // *J. Lab. Physicians.* – 2012. – Vol. 4(2). – P. 69 – 73.
185. Kasius, J.C The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J.C. Kasius , F. J. Broekmans, M. Sie-Go., C.Bourgain, [et al.]// *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 153-158.
186. Kasius, J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius [et al.]//*Fertil & Steril.* – 2014. – № 96 (6). – P. 145 – 146.
187. Kasius, A. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis/ A. Kasius, J.G. Smit, H.L.Torrance H.L.[et al.]// *Hum Reprod Update.* - 2014.- Vol. 20. № 4.- P. 530–541
188. Kawai, T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // *Immunity.* – 2011. – Vol. 34(5). – P. 637 – 650.

189. Kawano, Y. Thrombin-induced chemokine production in endometrial stromal cells / Y. Kawano, Y. Furucama [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol.26, № 2. – P. 407 – 413.
190. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 1156 – 1158.
191. Kitaya, K. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 4, №72. – P. 386–391.
192. Khan, K. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis / K. Khan, A. Fujishita, M. Kitajima, K. Hiraki [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 11. – P. 2446 – 2456.
193. Khan, K. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya [et al.] // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 27. – P. 3474–3480.
194. Kitaya, R. Immunohistochemical and Minicopathological characterization of chronic endometritis / R. Kitaya, T. Yosio // *Am J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol.66. – P. 405 – 410.
195. Kitaya, K. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2013. – Vol. 5. – №2. – P. 485– 488.
196. Kogan, E. A. Molecular and morphological aspects of endometrial receptivity disorders at chronic endometritis / E.A. Kogan, T.A. Demura, V. Vodianoj, A.V. Shurshalina // *Arkh. Patol.* – 2012. – Vol. 74, № 3. – P. 15– 17.
197. Kuc, P. Expression of selected genes in premature rupture of fetal membranes / P. Kuc, P. Laudanski [et al.] // *Act. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 8. – P. 936 – 943.
198. Laird, S. M. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ / S. M. Laird, N. Mariee, L. Wei // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, №6. – P. 1331–1337.

199. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // *Gynecologic Endocrinology*. – 2014. – Vol. 30, № 6. – 409p.
200. Lin, X. H. Leptin down-regulates gamma-ENaC expression: a novel mechanism involved in low endometrial receptivity / X. H. Lin, M. E. Liu, H. Y. Xu, [et al]// *Fertility and sterility*. – 2015. – Vol. 103. – №1. – P. 228-235.
201. Mackeen AD, Packard RE, Ota E (2015). Antibiotic regimens for postpartum endometritis. / A.D. Mackeen, R.E.Packard, E.Ota// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 3 (12). – P. 546– 550.
202. Madianos, P.N. Bobetsis Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms / P.N. Madianos, Y.A. Bobetsis, S. Offenbacher// *Periodontol.* – 2013.- Vol. 84 (4). – P. 170– 180.
203. Maeshima, N. Recognition of lipid a variants by the TLR4-MD-2 receptor complex / N. Maeshima, R.C. Fernandez // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2013. – № 3. – 3 p.
204. Malhotra, N. Changes in endometrial receptivity in women with Asherman syndrome undergoing hysteroscopic adhesiolysis / N. Malhotra, A. Bahadur, M. Kalaivani, S. Mittal // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 286, № 2. – P. 525 – 530.
205. Mariee, N. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells / N. Mariee, T.C. Li, S.M. Laird // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 1946 – 1954.
206. McQueen, D. B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / D. B. McQueen, C. O. Perfetto, F. K. Hazard, R. B. Lathi // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104 (4). – P. 927–931
207. 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 / *Fertil. Steril.*- 2014. – Vol. 101(4). – P. 1026 – 1030.
208. Mitchell, C.M. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women / C.M. Mitchell [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212(5): 611. – P. 1– 9.

209. Munro, M.G. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M.G. Murno, H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 113, №1. – P. 3 – 13.
210. O'Connor, C. Incidence, management and outcomes of the first cfr-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* outbreak in a tertiary referral centre in the Republic of Ireland / C. O'Connor [et al.] // *J Hospital Infect.* – 2015. – Vol. 90 (4). – P. 316– 321.
211. Ouchi, N. N. Adipokines: in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. Parker, J. Lugus, K. Walsh // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 85 – 97.
212. Pinto, V. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis./ V. Pinto, M. Matteo, R. Tinelli // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103 (4). – P. 1049-1052.
213. Pradhan, V.D. Toll-like receptors in autoimmunity with special reference to systemic lupus erythematosus / V.D. Pradhan [et al.] // *Indian J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 155-160.
214. Prins, J.R. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders / J.R. Prins, N. Gomez-Lopez , S.A. Robertson // *J. Reprod. Immunol.* – 2012. – Vol. 95 (1-2). – P. 1– 14.
215. Revel, A. Defective endometrial receptivity / A. Revel // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 5. – P.1028 – 1032.
216. Romani , A.M. Magnesium in health and disease / A.M. Romani // *Met. Ions. Life Sci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 49 – 79.
217. Sbib, T.Y. Poor Provider Adherence to the Center for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease / T.Y. Sbib, C.A. Gaydos, R.E. Rotbman // *Sex Trans Dis.* – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 299 – 305.
218. Simon, A. Repeated implantation failure: clinical approach / A. Simon, N. Laufer // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97(5). – P.1039–43.
219. Swidsinski, A. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.] // *PLoS*

One. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 1 – 8.

220. Takebayashi, A. The association between endometriosis and chronic endometritis / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi, M. Ishida [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – 88354 p.

221. Tawfeek, A. Assessment of leukemia inhibitory factor and glycoprotein 130 expression in endometrium and uterine flushing: a possible diagnostic tool for impaired fertility / M. A. Tawfeek [et al.] // BMC Womens Health. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 10.

222. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. [et al.] // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 101. – №1. – P. 242– 247.

223. Ueha S., Shand F.H., Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis // Front. Immunol. – 2012. – №3. – P.71– 75.

224. Viana, G.A. Endometritis in infertile couples: the role of hysteroscopy and bacterial endotoxin/ G.A. Viana, V. Cela, M. Ruggiero, N. Pluchino// JBRA Assisted Reproduction. – 2015. – № 19 (1). – P. 21– 23.

225. Wiesenfeld, H.C. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, L.A Meyn [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120. – P. 37 – 43.

226. Xu, B. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / B. Xu [et al.] // Fertil Steril. – 2012. – Vol. 98, № 2. –P. 389 - 395.

227. Yang, R. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang, X. Song [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – T. 6, №289. – P. 1363– 1369.

228. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational

approach to understanding endometrial receptivity/ S. L. Young // Reproductive biomedicine. – 2013. – Vol. 27. – №5. – P. 497 – 505.

229. Zhang, J. Natural Killer cell triggered vascular transformation: maternal care before birth / J. Zhang, Z. Chen, G.N. Smith // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 1 – 11.

230. Zhu, W. Receptivity assessment of an ultrasonographic homogeneous endometrium in the late follicular phase of infertile women with natural cycles / W. Zhu [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 207, № 6. – P. 511.