Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СОРОКИНА ЯНА НИКОЛАЕВНА

ПРОГНОЗ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ ПРИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ БЕСПЛОДИИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н. Ренге Л.В.
д.б.н. Зорина В.Н

Новокузнецк – 2019 год

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ..... 4

Глава 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) …… 13

1.1 Распространенность, медико-социальные аспекты и классификации хронического эндометрита..... 13

1.2 Этиопатогенез трубного бесплодия, ассоциированного с хроническим эндометритом…… 16

1.3 Методы диагностики хронического эндометрита……... 26

1.4 Прогнозирование результативности программ ЭКО……... 29

Глава 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 33

2.1 Клинические методы исследования ……. 35

2.2 Методы получения образцов биожидкостей…… 38

2.3 Иммунологические методы исследования…… 39

2.4. Программа ЭКО и ПЭ …….. 39

2.5 Методы статистической обработки данных…… 41

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…… 42

3.1 Характеристика состояния здоровья женщин групп наблюдения по анамнестическим данным……. 42

3.2 Результаты клинико-лабораторных методов исследования…… 51

3.3 Клиническая характеристика циклов ЭКО и ПЭ у женщин участниц программ ЭКО…… 56

Глава 4. РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ И ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКО ПРИ ТРУБНОМ БЕСПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ.

4.1Сывороточная концентрация регуляторно-транспортных белков, цитокины и некоторые иммунокомплексы в крови при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом……. 56

4.2 Показатели белков и цитокинов в составе эндометриальной жидкости при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом …….. 60

4.3 Влияние стимуляции суперовуляции на содержание регуляторно-транспортных белков в венозной крови участниц программ ЭКО…….... 65

4.4 Содержание регуляторно-транспортных белков и цитокинов в крови участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом в зависимости от результативности…… 67

4.5 Концентрация регуляторно-транспортных белков и цитокинов в составе фолликулярной жидкости в зависимости от исхода программы ЭКО……. 70

Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ИСХОДА ПРОГРАММ ЭКО 73

5.1 Построение математической модели риска отрицательного исхода программы ЭКО при переносе в полость матки свежего эмбриона у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием …… 73

5.2 Адаптация математической модели к практическому использованию**:** разработка скрининговой шкалы и прогнозирующего алгоритма.. 82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..…….. 86

ВЫВОДЫ …… 92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ …….. 94

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ……. 95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……. 96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На современном этапе проблема бесплодия приобретает не только медицинское, но и большое социально-демографическое, а также экономическое значение [1, 2, 75, 114]. Распространенность бесплодного брака в мире составляет 12–15%: в странах Западной Европы – 10,9%; США – 14,2%; России – 17,4% и не имеет тенденции к снижению, при этом показатель равный 15% по данным ВОЗ является критическим для популяции [75, 125, 100, 207]. По статистическим данным, в мире ежегодно регистрируется 2–2,5 миллиона новых случаев мужского и женского бесплодия [8, 102].

Причиной бесплодного брака в 40–50% случаях является патология репродуктивной системы у одного из супругов, реже – в 25–30% у обоих, у 48% инфертильных пациентов имеется один фактор бесплодия, тогда как у остальных 52% два и более факторов [1, 2, 37].

Среди бесплодных браков женское бесплодие встречается у 35–40%. По данным ВОЗ существует 22 причины женского бесплодия [1, 6, 21, 75, 151]. Программы ВРТ разрешили проблему инфертильности браков, позволили добиться успеха значительному числу супружеских пар, обреченных на бездетность [22, 34, 115]. Однако проблема повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается актуальной и в настоящее время. За последние годы эффективность методов ВРТ значительно не меняется, частота наступления и развития беременности все еще остается сравнительно низкой и составляет 38–40% на цикл лечения [21, 22, 37, 191]. Это связано с большим числом разнообразных факторов, влияющих на репродуктивный процесс [21].

В исследованиях последних лет, как отечественные, так и зарубежные авторы [98, 110, 157, 172, 178] отмечают, что наиболее частыми причинами женского бесплодия являются воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Неудачи ЭКО в 70% случаев связаны с патологией эндометрия при

имплантации [4, 21, 65, 151, 161, 162]. В литературе, посвященной проблемам бесплодия и невынашивания беременности, неудачным попыткам ЭКО [21, 59, 110, 134], описаны различные структурно-функциональные изменения в эндометрии, которые могут быть, как самостоятельной причиной нарушений репродуктивной функции, так и в сочетании друг с другом. Наиболее часто ими являются: несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла [53, 97, 149], расстройство субэндометриального кровотока [4, 56, 65], склеротические [13, 221] и иммунопатологические изменения в эндометрии [22, 51, 104]. При анализе морфологических исследований оценивают восприимчивость эндометрия и качество эмбриона. При прогнозировании имплантации роль эндометрия часто недооценивается, а ограничивается определением отдельных маркеров [21, 87, 144]. Одним из лидирующих факторов, влияющих на имплантацию, считается хронический эндометрит (ХЭ).

Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [75, 79, 105, 115, 151, 152]. При женском бесплодии патологические изменения в матке составляют 54% и нарушения функции эндометрия достигают 41% [151, 161, 213]. Большая частота абортов, «агрессивных» диагностических и лечебных манипуляций в гинекологии, а также увеличение заболеваемости бессимптомными инфекциями, передающимися половым путем, привело к увеличению частоты хронического эндометрита [22, 151, 89]. Частота ХЭ, по данным разных авторов [140, 151, 157, 218], у женщин репродуктивного возраста колеблется в широком диапазоне от 3% до 73% и составляет в среднем 14% от всех хронических воспалительных заболеваний женских половых органов [37, 91, 157, 182], не имея тенденции к снижению [22, 37, 215].

Предполагается, что значительную роль в патогенезе ХЭ играет хроническая активация клеточных и гуморальных воспалительных реакций в результате первичного патогенного микробного воздействия, сопровождающихся повышенной выработкой цитокинов, иммунорегуляторных и острофазовых белков, а также других биологически активных веществ, обусловливающих нарушение

микроциркуляции, экссудацию и отложения фибрина в строме эндометрия [44, 93, 104, 110, 136, 168]. Часть авторов рассматривают ХЭ как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, но в дальнейшем протекающий как самоподдерживающая патологическая [51, 101, 59, 71, 104, 183], когда и в базальном слое эндометрия происходят воспалительные изменения за счет ассоциации облигатно-анаэробных микроорганизмов, а также персистенции условно-патогенной флоры и вирусов [7, 13, 8]. Распространение воспалительного процесса на маточные трубы приводит к их повреждению, склерозу, деформации и окклюзии труб. Таким образом, при ХЭ формируется трубно-перитонеальное бесплодие и единственным методом терапии его является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [45, 65, 108, 143], но даже применение высоких репродуктивных технологий (ВРТ) нередко оказывается неэффективным при лечении бесплодия у пациенток с ХЭ [34, 37, 180]. Частота повторных неудач в программах экстракорпорального оплодотворения составляет от 10 до 50% [80, 121, 144]. Две трети всех повторных неудач ЭКО обусловлены морфофункциональными особенностями эндометрия, которые складываются из изменений клеточного состава ткани и/или нарушений рецепторных свойств эндометрия [31, 105, 144, 96]. Отсутствие стандартизированных подходов к оценке морфофункциональных характеристик эндометрия, а также методов прогнозирования вероятности наступления беременности после программ ЭКО, затрудняет клиническое ведение пациенток с повторными неудачами имплантации [58, 144, 198].

Таким образом, значимость проблемы инфертильности определяет необходимость решения вопросов, связанных с совершенствованием методов диагностики, повышением эффективности лечения и профилактики бесплодия, а также поиска прогностических критериев эффективности ВРТ.

Степень разработанности темы исследования

Определение оптимальной тактики ведения пациенток с ХЭ при трубно-перитонеальном бесплодии весьма актуально. Прогноз в отношении неудачных исходов программ ЭКО относится к задачам первостепенной важности,

поэтому в приоритете должно быть своевременное выявление патологии эндометрия на этапе планирования вступления в программу ЭКО и адекватное лечение. Недостаточное обследование пациентов на этапе подготовки к вступлению в программу ЭКО приводят к неудачам. По результатам проведенного исследования сформирована программа, позволяющая повысить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения при лечении бесплодия, осложненного ХЭ.

Цель исследования: поиск новых критериев прогноза результативности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для оптимизации протокола ведения женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии.

Задачи исследования:

1. Провести поиск клинических предикторов неудачного исхода программ ЭКО путем сравнительного анализа клинико-анамнестических данных и преморбидного фона у женщин с хроническим эндометритом.

2. Определить концентрацию регуляторно-транспортных белков: альфа-2-макроглобулина (α2-МГ), ассоциированного с беременностью альфа-2-гликопротеина (АБГ), альфа-1-антитрипсина (α1-АТ), лактоферрина (ЛФ), альбумина и общего белка в крови участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии до вступления в программу и оценить влияние индукции суперовуляции на вышеперечисленные показатели.

3. Изучить значимость концентраций α2-МГ, АБГ, α1-АТ, ЛФ, альбумина, общего белка, цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ) в венозной крови перед TVP-пункцией, в эндометриальных смывах и в фолликулярной жидкости в прогнозе результативности программ ЭКО женщин с хроническим эндометритом.

4. На основе выявленных предикторов разработать скрининговую шкалу прогноза отрицательного исхода программы ЭКО и алгоритм ведения женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии.

Научная новизна исследования

Впервые проведено комплексное исследование сыворотки крови и состава эндометриальных смывов участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии на содержание регуляторно-транспортных белков **до вступления** в программу. При бесплодии, осложненном ХЭ, в сыворотке крови выявлен значимо повышенный уровень позитивного реактанта острой фазы воспаления – альфа1-антитрипсина (α1-АТ), а в эндометриальных смывах – повышенные концентрации транспортного альбумина, регуляторно-транспортного α2-МГ и везикулоэндотелиального фактора роста (VEGF).

Впервые показано, что индукция суперовуляции способствует многократному повышению в крови концентрации эстрогензависимого белка – α2-гликопротеина (АБГ) у 25% всех участниц программ ЭКО.

Впервые определены иммунологические предикторы отрицательного исхода программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном ХЭ: повышенные уровни α2-макроглобулина в эндометриальных смывах; сниженные концентрации альбумина и повышенные ФНО-α в крови после стимуляции суперовуляцией перед TVP-пункцией; сниженные показатели альбумина и общего белка в фолликулярной жидкости.

Впервые разработаны прогностическая карта и алгоритм ведения женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты работы позволяют улучшить прогноз результативности программ ЭКО, оптимизировать ведение предимплантационного периода при высоком риске негативного результата программы ЭКО, рекомендовать криоконсервацию и отсроченный перенос эмбриона.

Показатели белков (α2-макроглобулина, лактоферрина, альбумина, ФНО-α и общего белка) в крови, фолликулярной жидкости и эндометриальных смывах может быть использовано в качестве маркеров результативности программы ЭКО.

Использованный метод логистической регрессии в разработке прогнозирующей модели исхода программ ЭКО позволяет оценить индивидуальную вероятность наступления беременности при трубно-перитонеальном бесплодии с точностью 90%.

Методология и методы исследования

Объектом исследования в диссертационной работе являлись женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом (основная группа) и без осложнения (группа сравнения), участвующие в программе ЭКО. Предметом исследования стал анализ особенностей анамнеза и преморбидного фона участниц программ и содержание острофазовых реактантов (провоспалительных цитокинов и полифункциональных белков) в крови, фолликулярной жидкости и эндометриальных смывах. Исследование проводилось с 2014 по 2017 г.г. на базе отделения ВРТ ООО «Медика-2» ГК «Мать и Дитя» города Новокузнецка, а также на базе научно-исследовательской лаборатории иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. При написании работы в методологическом плане применялась совокупность общенаучных и специальных методов. В числе общенаучных теоретических методов использовался способ восхождения от абстрактного к конкретному, состоящий в выявлении наиболее характерных особенностей преморбидного фона и факторов риска, способствующих формированию определенного клинико-патогенетического варианта трубно-перитонеального бесплодия. Используемый метод логистической регрессии позволил разработать математическую модель с учетом значимых клинико-анамнестических и лабораторных показателей для прогноза результативности программы ЭКО при бесплодии, осложненном хроническим эндометритом. Использовались методы исследования: метод наблюдения (отбор пациентов, планирующих разрешение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения в гинекологической клинике и клинике ВРТ), метод эксперимента

(изучение содержания иммунорегуляторных и транспортных белков, провоспалительных цитокинов в венозной крови, фолликулярной жидкости и в составе внутриматочных смывов), метод сравнения (сравнительный анализ лабораторных данных при наличии хронического эндометрита с бесплодием без хронического эндометрита и контрольной группой – здоровых женщин). Из эмпирически-теоретических методов использовались методы аналогии, индукции и дедукции (сравнение полученных результатов с литературными данными других авторов), которые позволили выдвинуть ряд предположений по наличию факторов риска отрицательного исхода и разработать дополнительные методы прогноза результативности программ ЭКО.

Положения выносимы на защиту:

1. Наибольший риск отрицательных исходов программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии: возраст женщин старше 30 лет, наличие самопроизвольных выкидышей, ИППП и количеством попыток ЭКО более 1 в анамнезе.

2. У женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии перед стимуляцией «суперовуляции» выявляются: повышенный уровень α1-антитрипсина в крови, повышенные концентрации альбумина, α2-макроглобулина, фактора роста –VEGF и сниженные лактоферрина – в эндометриальных смывах.

Индукция суперовуляции увеличивает уровень эстрогензависимого белка – α-2-гликопротеина у 25% участниц программ ЭКО, независимо от формы бесплодия и способствует снижению в крови концентрации α1-антитрипсина у женщин с хроническим эндометритом.

Повышенные уровни α2-макроглобулина в эндометриальных смывах; сниженные концентрации альбумина и повышенные ФНО-α в крови после стимуляции суперовуляции, перед TVP-пункцией, а также сниженное содержание в фолликулярной жидкости альбумина и общего белка, являются предикторами отрицательного исхода программ ЭКО у женщин с ХЭ.

3. Выявленные новые критерии прогноза исхода программ ЭКО позволили создать высокоэффективную шкалу расчета отрицательных исходов программ ЭКО и использовать ее как скрининговую для оптимизации протокола ведения женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследования, современных методов диагностики. Для статистической обработки полученных результатов использовали лицензионную версию сертифицированной PC программы для биостатистики InStat 2.0 (Instat Biostatistics, Intuitive Software for Science (GraphPad, США), а также свободно распространяемую программную среду статистической обработки данных R v.3.4.0. Параметры, приводимые в работе, имеют следующее обозначение: M – средняя величина, m – ошибка средней, n – объем анализируемой выборки, p – достигнутый уровень значимости. Статистическая значимость различий между количественными признаками в несвязанных выборках проверялась с помощью критерия Манна-Уитни, в связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Статистическая значимость различий между частотами проверялась с помощью критерия Хи–квадрат (χ^2).

Личный вклад автора в исследование

Автором было проведено обследование пациенток, верификация диагноза, лечение (после проведения гистероскопии) и наблюдение после проведения программы ЭКО. Совместно с сотрудниками НИЛ НГИУВ филиал ФГБОУ ДПО МЗРФ проведен анализ результатов клинико-лабораторных, иммунологических исследований в динамике, статическая, математическая обработка полученных результатов и написание публикаций, патентов в открытой печати по основным результатам исследования.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Результаты исследования и практические рекомендации, вытекающие из них, внедрены в лечебную практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий ЦОЗСиР ГАУЗ КО «Новокузнецкий перинатальный центр», гинекологических отделений МЛПУ «ГКБ №1» и ООО «Медицинский Центр» г. Новокузнецка, гинекологической клиники «Медика-2», Группы компаний «Мать и Дитя» г. Новокузнецка, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО НГИУВ Министерства здравоохранения РФ.

Материалы диссертации доложены на Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы», посвященной 25-летнему юбилею КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Кемерово, 2017). Диссертационная работа обсуждена на заседании апробационной комиссии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» 22.01.2019, протокол № 1.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав, посвященных анализу данных, полученных в ходе работы, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами, 9 рисунками. Библиография включает 229 литературных источников, из них 163 отечественных и 66 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность, медико-социальные аспекты и классификации хронического эндометрита.

Несмотря на развитие высоких репродуктивных технологий, проблема бесплодия и к началу XXI века остается актуальной [1, 2, 6, 21, 46].

По данным ВОЗ число бесплодных супружеских пар составляет около 100 млн и ежегодно увеличивается [1, 21, 75], среди супругов репродуктивного возраста она колеблется от 12 до 30,0% [1, 21, 76, 196]. Не могут родить первого ребенка 19,2 млн, а 29,3 млн – второго [64, 174], более половины нуждаются в использовании методов ВРТ [75]. По результатам современных исследований [76, 100, 140] в России каждая 4–5-я супружеская пара бесплодна (около 5 млн пар). По статистике частота женского бесплодия за последние 5 лет увеличивается на 14% [21, 121]. При эпидемиологических исследованиях других авторов [37, 48, 91, 95, 156] процент бесплодия в России составляет 17, у каждой 6 супружеской пары имеется проблема с зачатием в тот или иной период своего репродуктивного возраста [161, 65, 77, 100].

Наиболее сложной патологией, занимающей ведущее место для восстановления репродуктивной функции, считается трубно-перитонеальное бесплодие [74, 75], составляя от 35 до 60%. Данная проблема обнаруживается в среднем у половины всех пациенток, обращающихся по поводу лечения бесплодия [35, 46, 75,78, 138, 89]. По данным В.И. Кулакова и соавт. [75], частота патологии эндометрия при бесплодии составляет 88%. По данным И.Н. Данусевич [37] и других исследователей [150, 157] частота патологии эндометрия при бесплодном браке варьирует от 0,8 до 70%. Первичное бесплодие диагностируется в 24,8 %, вто-

ричное – 35,8% [140]. Частота ХЭ у женщин с привычным невынашиванием беременности составляет от 33 до 70% [37, 134, 138, 151]. В 80–90% случаев ХЭ характеризуется длительным и малосимптомным течением [21, 37, 138, 157].

К увеличению частоты ХЭ приводят перенесенные инфекции, передающиеся половым путем, прерывания беременности, внутриматочные манипуляции (аборты, диагностические выскабливания, гистероскопия, применение внутриматочных контрацептивов) [37, 141]. Всемирный конгресс акушеров-гинекологов FIGO (Куала-Лумпур, Малайзия, 2007 г.), признал, что каждый случай неразвивающейся беременности следует считать ассоциированным с ХЭ (как причиной, так и неизбежным следствием) [107]. Согласно рекомендациям FIGO, диагноз «Неразвивающаяся беременность» акушер-гинеколог должен продолжать словами «... Хронический эндометрит» без дополнительного обследования [107]. В литературе не существует единого мнения по поводу клинической картины ХЭ, в связи с латентным течением процесса [121, 151]. По данным S. Bhagwandeen [107, 175] у 35–40% пациенток какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют. Но даже при наличии симптомов, клиническая картина ХЭ не отражает глубину структурных и функциональных изменений в ткани. Еще несколько десятилетий назад данная патология вообще не классифицировалась как отдельное заболевание. Существование ХЭ в настоящее время не вызывает сомнений, и заболевание выделено как самостоятельная нозологическая единица в Международной классификации болезней и причин смерти девятого пересмотра (I класс, рубрика 615.1). ХЭ является клинически значимой нозологической формой и требует обязательной диагностики и лечения у женщин при проведении программ ВРТ [43, 59,76, 140, 151].

Существуют различные морфологические варианты ХЭ:

– атрофический, при котором клетки эндометрия уменьшаются в размерах – атрофируются, отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами;

– кистозный, когда фиброзная ткань сдавливает протоки желез, приводя к образованию кист с густым секретом,

– гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления утолщается за счет гиперплазии [107, 151].

Классификация хронического эндометрита по этиологическому фактору, предложенная C. Buckley (2002):

1. Неспецифический эндометрит – специфическая флора не выявлена. Эндометрит развивается на фоне бактериального вагиноза, у ВИЧ-инфицированных пациенток [107].

2. Специфический эндометрит – это инфекционный эндометрит (хламидийный, вирусный, бактериальный, микоплазменный, грибковый, протозойный, паразитарный, саркоидоз) [124]. Специфический эндометрит могут вызывать вирусы простого герпеса, цитомегаловирусы, хламидии, микобактерии туберкулеза, токсаплазмы, гонококки, микоплазмы, кандиды, лучистые грибки и т.д.

Хронический эндометрит – заболевание, обусловленное наличием инфекций, которые передаются половым путем. Зачастую сначала формируется первичный хронический воспалительный процесс, который может способствовать развитию аденомиоза.

Одним из основных методов преодоления трубно-перитонеального бесплодия является экстракорпоральное оплодотворение. На этапе подготовке к программе ЭКО важной задачей является выявление и коррекция факторов отрицательно влияющих на прогноз наступления и исход ожидаемой беременности. При применении ВРТ неудачные попытки ЭКО и переноса эмбриона регистрируются в 59,9% случаев [21, 34, 37, 45]. По данным на 2007 г. доминируют бесплодие и невынашивания беременности у женщин с ХЭ, которые составляют в целом 82,9% среди женщин репродуктивного возраста. Инфертильность диагностируется у женщин с ХЭ в 60,4% случаев: в 24,8% – первичное, в 35,6% – вторичное. Высокий процент ХЭ при неудачных попытках ВРТ, невынашивании беременности убедительно доказывает ведущую роль хронического воспаления в эндометрии в развитии репродуктивных нарушений [37].

1.2. Этиопатогенез трубного бесплодия, ассоциированного с хроническим эндометритом.

Патогенез ХЭ, и в настоящее время, до конца не раскрыт. В развитии ХЭ факторами риска принято считать воспалительные заболевания женских половых органов; инвазивные внутриматочные вмешательства [15, 21, 3], а также инфекционные процессы в органах малого таза (в маточных трубах, шейке матки), инфекционные осложнения после родов, оперативные вмешательства на органах малого таза [151, 113, 116, 121].

Воспалительный процесс начинается с изменения микроциркуляции, хемотаксиса лейкоцитов в зону повреждения, активации нейтрофилов и макрофагов [103, 123, 152]. В очаге воспаления активированные макрофаги запускают процесс перекисного окисления липидов, что сопровождается повреждением клеточных мембран в результате синтеза цитокинов и образования активных форм кислорода и перекиси водорода [7, 82, 107]. Взаимодействие компонентов внеклеточного матрикса с лейкоцитами и биологически активными молекулами (цитокины и факторы роста) определяет дальнейшее развитие воспалительного процесса, включая деградирующее воздействие протеолитических ферментов на тканевые структуры [20, 111]. Протективное и стабилизирующее действие на матрикс оказывает выделяемый нейтрофилами и моноцитами трансформирующий фактор роста –TGF-1β.

В зоне повреждения наступает гипоксия ткани, вследствие нарушения микроциркуляции и развитие склеротических процессов, а также активируется неоангиогенез и процессы склерозирования [40, 49, 51, 101, 123]. В результате длительной антигенной стимуляция иммунной системы происходит срыв регуляции и функциональная перегрузка, которая, в свою очередь, может запустить развитие аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани [49, 98, 103, 104]. Сформировавшийся патологический процесс замыкается, образуя волнообразно-прогрессирующий характер. При продолжительности заболевания 2 месяца и более, воспалительный процесс приобретает характер

хронического и может повреждать прилегающую к эндометрию мышечную ткань матки. Острая стадия эндометрита, как правило, продолжается 8-10 дней, а затем переходит в подострую или хроническую форму при отсутствии правильного лечения [51, 123, 140]. Высокая частота хронического эндометрита у женщин с бесплодием свидетельствует о том, что проводимая терапия данного заболевания недостаточно эффективна [123, 182]. Патогенетические механизмы перехода острого процесса в хронический, в настоящее время, остаются до конца неизученными [14, 116, 150, 134]. Длительная, бессимптомная персистенция инфекционных патогенов в эндометрии, сопровождается при хроническом процессе выраженными изменениями в структуре ткани и нарушает ее функции. Все эти вышеописанные процессы приводят к нарушению пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия, что препятствует нормальной имплантации оплодотворенной яйцеклетки, последующей ее плацентации и дальнейшему нормальному развитию беременности [51, 152]. Воспалительный процесс в эндометрии при ХЭ, как правило, связан с наличием длительно персистирующей условно-патогенной флоры и вирусов [113, 134, 140].

При исследовании мазков обнаруживаются: Streptococcusagalactiae, Enterococcusfaecalis и Escherichiacoli, у 25% – Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis, у 13% – Chlamydiatrachomatis [19, 123, 182]. Проведение антибактериальной терапии приводит к улучшению исходов программ у 2/3 женщин с подтвержденным диагнозом ХЭ, у 20% женщин с неподтвержденным диагнозом, но с присутствием условно-патогенной микрофлоры, а также у 33% женщин с привычным невынашиванием и отсутствием признаков ХЭ после тщательного обследования и обязательной гистероскопии [154, 176, 178, 181].

Постоянное присутствие повреждающего агента препятствует нормальному завершению воспалительного процесса, формирует вторичные повреждения в ткани, нарушая процессы регенерации и тканевый гомеостаз [123, 51]. В цервикальном канале местные факторы защиты обеспечивают стерильность эндометрия. Эндометрий препятствует дальнейшему проникновению инфекции за счет регулярного, периодического отторжения функционального слоя. Однако в случае ХЭ воспалительные изменения происходят не только в функциональном,

но и в базальном слое эндометрия [107, 140], вызывая склероз, деформацию и окклюзию маточных труб. Таким образом, формируется трубно-перитонеальное бесплодие, ассоциированное с ХЭ [15, 22, 55, 69, 92, 101, 156, 179, 182]. В современных условиях имеет место и вирусный эндометрит, который протекает атипично и бессимптомно, длительная персистенция вируса в эндометрии говорит о неразрывной связи с нарушением иммунитета как местного, так и общего (врожденного и адаптивного) [49, 123]. Несмотря на то, что в одной трети случаев ХЭ подтвержден гистологически и иммуногистохимически, посевы остаются стерильными [12, 108, 113, 199], это может свидетельствовать не столько о недостаточных возможностях лаборатории, сколько о том, что при ХЭ на первый план выступают причинно-следственные связи, обусловленные аутоиммунным характером повреждения ткани эндометрия [84, 104, 118, 124].

Хроническое повреждение эндометрия приводит к нарушению функции клеток и межклеточного вещества соединительной ткани, к ее гиперплазии. При этом воспаление протекает на фоне нарушения функции иммунной системы – ослабления или гиперактивности иммунного ответа. В режиме гиперактивности фагоциты усиленно вырабатывают провоспалительные цитокины – мощные стимуляторы функции фибробластов, при этом выделяются свободные радикалы, уничтожающие инфекцию, а также повреждаются и нормальные ткани [123, 51, 213]. Постоянная активация клеточных и гуморальных провоспалительных реакций при хроническом процессе усиливает выработку биологически активных веществ (провоспалительных цитокинов, факторов роста и т.д.), которые приводят к нарушению микроциркуляции, что сопровождается экссудацией, отложением фибрина в строме эндометрия и формирует соединительнотканные фибринозные спайки и/или внутриматочные синехии различной степени выраженности [51, 93, 123, 139]. Все вышеперечисленные патологические процессы (нарушения микроциркуляции, отложение фибрина и формирование фиброзных спаек) затрудняют доступ лекарственных препаратов в очаг воспаления и приводят к таким морфологическим изменениям в ткани, которые сопровождаются нарушением циклической трансформации и рецептивности эндометрия, а также его атрофии или патологической репарации [31, 93].

Общеизвестно, что реализация репродуктивной функции невозможна без тесного взаимодействия иммунной и эндокринной систем [1, 22, 30, 66, 99, 123]. Ведущая роль в изменениях, происходящих в эндометрии в течение менструального цикла, а также при наступлении беременности, принадлежит гормонам гипоталамо-гипофизарной системы. В частности, при непосредственном участии гормонов происходит ремоделирование тканей в яичниках и слизистой матке. Результат действия гормонов на клеточном уровне ассоциирован с участием множества пептидных ростовых факторов, а также синтезируемым иммунокомпетентными клетками цитокинам, где особая роль отводится цитокинам, синтезируемым иммунокомпетентными клетками [22, 37, 40, 93, 168]. На важную роль цитокинов в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона и сохранении беременности указывается в работах многочисленных отечественных и зарубежных авторов [30, 40, 166, 201]. На тесную взаимосвязь иммунной и репродуктивной систем указывают первичные иммунные нарушения, возникающие в процессе стимуляции суперовуляции: снижение качества ооцитов, повреждение оплодотворения яйцеклетки, сбой развития и имплантации эмбриона, что в конечном итоге приводит к невынашиванию беременности [43, 103, 122, 211]. В настоящее время значение иммунной системы в реализации фертильности несомненно [47, 103], но взгляды ученых о роли тех или иных иммунологических факторов в генезе репродуктивных нарушений расходятся, что обусловливает отсутствие четких клинических рекомендаций по диагностике и терапии иммунных дисфункций [15, 21, 51]. Установлено, что структурные изменения, происходящие в эндометрии при хроническом эндометрите, сопряжены с нарушением его секреторной функции и снижением продукции эндометриальных белков α2-микроглобулина фертильности (АМГФ) – показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного α1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия. Для успешного развития беременности необходим иммунный ответ Th-2-типа, а вместо этого преобладает провоспалительный Th-1-тип ответа. Таким образом, несостоятельность иммунных механизмов адаптации и дегенеративные изменения в эндометрии

способствует персистенции микроорганизмов в эндометрии, что ведет к неблагоприятному исходу беременности [15, 19, 30, 49, 59, 107]. Установлено, что одной из причин неполноценных циклических изменений в эндометрии при хроническом эндометрите, может быть несостоятельность экспрессии эстрогеновых и особенно прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках [107, 122], даже при достаточном синтезе и нормальной концентрации в крови эстрогенов и прогестерона [15, 36, 38, 54, 142]. При ХЭ выявлена взаимосвязь между уменьшением количества прогестероновых рецепторов и снижением Т-лимфоцитов, которые обладают цитотоксическим действием, что приводит к снижению продукции PIBF, увеличению активных натуральных киллеров. Тем самым происходит усиление эмбриотоксического ответа, приводящего к комплектации иммунокомпетентных клеток матери и лимфокинактивированных киллеров (LAK), которые несут маркеры CD56 и CD16. Увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, что активирует протромбиназы, в результате чего образуются гематомы. В очаге воспаления происходит нарушение в микроциркуляторном русле, которые образуют тромбозы, приводящие к самопроизвольному аборту [15, 25].

Эндометрий – это одна из самых динамичных тканей организма, для которой характерна постоянная и быстрая смена процессов пролиферации, дифференцировки, секреции, десквамации и гибели клеток. Нарушение регуляции в процессах ангиогенеза и рецепторного аппарата в эндометрии, вероятно, является основой многих проблем бесплодия [1, 17, 55, 141, 227]. Экспериментально доказано влияние процесса формирования сосудов (неоангиогенез) при формировании спаек. Существует несколько механизмов, поясняющих влияние сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) на активацию неоангиогенеза путем взаимодействия с его рецепторами на контактирующих клетках [4, 123, 112, 173, 177, 220, 217].

В патогенезе ХЭ играют роль процессы пролиферации эндометрия, усиление апоптоза, дисбаланс между апоптозом и пролиферацией и цитокиновый каскад. Патологическая репарация эндометрия приводит к гиперплазии, полипозу,

атрофии и, что наиболее существенно, сопровождается нарушением рецептивности эндометрия. Рецептивность эндометрия – чувствительность и способность эндометрия к имплантации [17, 145, 147, 136, 222]. Эндометрий максимально чувствителен к имплантации и внедрению эмбриона к 20–24 дню менструального цикла. Нормальную рецептивность эндометрия обеспечивает формирование на апикальной поверхности покровных эпителиоцитов ультраструктурных выростов из цитоплазмы – «пиноподий». При бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом, наблюдается дефект в развитии пиноподий.

Одним из проявлений ХЭ являются внутриматочные синехии, наблюдающиеся более чем в 50% случаев и приводящие к вторичному бесплодию [26, 187, 193, 213]. Существует несколько теорий образований внутриматочных синехий: инфекционная, травматическая и нейровисцеральная [57, 90, 115, 171, 221]. В 90% случаев причинами развития синехии являются осложненный неполный аборт, замершая беременность, пузырный занос, послеродовое кровотечение, остатки плацентарной ткани [123, 113, 164]. В 50% случаев синдром Ашермана развивается после неполного аборта, в 24% случаев – как следствие послеродового кровотечения и в 17,5% после артифициального аборта [57, 143, 164, 206]. Повторный кюретаж полости матки увеличивает вероятность развития синехий, а проведение манипуляции в третий раз – данная патология развивается у каждой третьей женщины. Возникновение внутриматочных синехий после замершей беременности случается у 30,9% женщин и зависит от времени, прошедшего между гибелью эмбриона и эвакуацией полости матки [59, 108, 214]. Послеродовое кровотечение и наложение компрессионных швов также может способствовать в последующем развитию синдрома Ашермана [164]. Наличие синехий приводит к увеличению частоты внематочных беременностей, преждевременных родов, аномальной плацентации и невынашиванию беременности [26, 123]. Формированию внутриматочных синехий способствует активация синтеза провоспалительных цитокинов, полиморфоядерных лейкоцитов, макрофагов, мезотелиальных клеток и фибрина [168, 213].

В ответ на механическое воздействие повышается фагоцитарная и секреторная активность макрофагов и к поврежденной поверхности мигрируют новые мезотелиальные клетки, образуя сначала на поврежденной поверхности небольшие «островки», из которых впоследствии, формируются тонкие пласты из мезотелиальных клеток – синехии [119, 123, 177].

Глюкокортикоиды обладают мощным противовоспалительным эффектом и, в свою очередь, оказывают иммуномодулирующее действие. Влияя на синтез медиаторов воспаления (простагландины, цитокины), они ограничивают распространение воспаления, а также вызывают индукцию апоптоза в незрелых, кортизол-чувствительных формах лимфоцитов [51, 112, 147]. Глюкокортикоиды избирательно действуют на продукцию цитокинов. Выработка цитокинов, характерных для Th1 типа иммунного ответа (ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-γ, ФНО-α), подавляется глюкокортикоидами, а синтез цитокинов, характерных для Th-2 типа иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), напротив, стимулируется [30, 101, 123, 168, 226]. Регуляция овариальной функции клеток иммунной системы, и продуцируемые ими цитокины, выполняют значимую роль в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона и прогрессированию беременности [40, 10, 30, 44, 87, 123, 208].

Пролиферативная активность эндометрия – показатель полноценности функциональных изменений, происходящих в эндометрии и маркером пролиферативной активности считается ядерный белок Ki-67, присутствующий во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2) и отсутствующий в фазе покоя (G0). Экспрессия Ki-67 возрастает под влиянием эстрогена и убывает под действием прогестерона. При хроническом эндометрите отмечается повышение митотической активности клеток эпителия желез и клеток стромы эндометрия, что сопровождается увеличением экспрессии Ki-67 [58, 117].

По мнению некоторых авторов для повышения точности морфологической верификации ХЭ (на 25–30) можно использовать определение маркера плазматических клеток, поверхностного гликопротеида Syndecan-1 - CD138 [140, 160]. Другие отмечают, что данный маркер выявляется и у 48,3% здоровых фертильных женщин, при отсутствии каких-либо клинических проявлений ХЭ

и лабораторно подтвержденных случаев половых инфекций. Вполне возможно, что диагноз ХЭ имеет низкую конкордантность с наличием плазматических клеток [101, 117, 160].

Иммуногистохимический анализ лимфоидных клеток выявил у пациенток с хроническим эндометритом сниженное количество CD4-клеток (Т-клетки) и увеличенное CD8-лимфоцитов (В-клетки). Кроме того, в этой группе отмечалось повышение продукции антител класса G и класса M, но в меньшей степени, а также уровень макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов. При этом снижалось количество IgA-продуцирующих клеток [30, 202, 219]. Под действием хемоаттрактантов, к которым относятся: моноцитарные хемотактические протеины (MCP-1, MCP-3), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), а также RANTES и макрофагальные воспалительные протеины (MIP-1α и MIP-1β), макрофаги привлекаются в очаги воспаления, активируются там и высвобождают в окружающую среду цитокины [14, 44, 49, 123, 153]. По мнению большинства авторов с функционированием макрофагального звена связан синтез целого рядя цитокинов: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, TGF-β, IFN-γ, IL-1Ra, FGF-2, MCP-1, MIP-1β и др.[62, 112, 168, 186, 197, 212]. Известно, что IL-1 и TNF-α блокируют синтез негативных реактантов острой фазы воспаления и стимулируют синтез позитивных реактантов и принимают активное участие в регуляции воспалительных процессов, обеспечивая неспецифическую антибактериальную и противовирусную защиту организма [14, 49, 153]. В работе M. Christoffersen et al. [2012] показано, что развитие бактериального эндометрита сопровождается экспрессией IL-6, IL-1β. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов увеличивается в менструальных выделениях у женщин с [132, 83, 112]. Необходимо отметить, что цитотоксическая активность макрофагов в перитонеальной жидкости существенно ослабевает на фоне повышенной экспрессии цитокинов, а также увеличения количества и усиления активации макрофагов. Эта закономерность отмечалась, как для перитонеальных макрофагов по отношению к аутологичным эутопическим клеткам эндометрия (по сравнению с моноцитами крови), так и для моноцитов крови по отношению к эктопическим клеткам эндометрия, вплоть до полной резистентны к перитонеальным макрофагам [153, 104, 183]. По всей вероятно-

сти, подобные изменения являются необходимым условием и важнейшим фактором развития и прогрессии эндометрита. Известно, что воспаление эндометрия зачастую заканчивается образованием фиброзной ткани [143, 229]. Немаловажная роль в патогенетических механизмах развития фиброза в очаге воспаления при хроническом эндометрите принадлежит повышенной концентрации факторов роста TGF-β и CTGF, стимулирующих миграцию фибробластов, синтез матриксных белков и ингибирующих разрушение протеаз [155, 186, 210, 212]. Иммунорегуляторные процессы, протекающие в эндометрии, выполняют защитную функцию при проникновении в полость матки инфекционных патогенов, а также принимают участие в полноценной имплантации и развитии эмбриона [40, 139]. Предполагается, что участие про- и противовоспалительных цитокинов является одним из важнейших факторов развития и прогрессии эндометрита [30, 123]. Таким образом, прововоспалительные цитокины (TNF-α и IL-1β), иммунорегуляторный IL-6, хемокины, в том числе IL-8, а также факторы роста (TGF-1β, VEGF, лейкемия -ингибирующий фактор) принимают участие в поддержании воспалительных реакций, нарушении микроциркуляции и усилении эксудации, регулируют ангиогенез, способствуют снижению рецептивности эндометрия, отложению фибрина в строме эндометрия и формированию спаек.
Важную роль в патогенезе ХЭ играют дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза, расстройства субэндометриального кровотока и склеротические изменения в эндометрии. При ХЭ повышена экспрессия Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов. Определение маркеров плазматических клеток CD138 рекомендуется как дополнительный метод при диагностике хронического эндометрита [30, 101, 123, 117, 167, 202].

Немаловажный вклад в патогенез ХЭ принадлежит белкам эндометриального происхождения, а также клеткам их продуцирующим, которые составляют основу эндометриального секрета и также играют особую роль в репродуктивном процессе [9, 7, 30, 41, 123, 195, 186]. В настоящее время известно более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию [192] и раннее развитие эмбриона/плода. К наиболее изученным относится белок гликоделин – мощный иммуносупрессор, играющий важную роль в механизмах имплантации эмбрио-

на. Данный белок выявляется в эндометриальной ткани за несколько дней до возможной имплантации и начало секреции АМГФ в полость матки совпадает со временем попадания в нее бластоцисты – 5-6-й день после овуляции [9, 16, 128, 168]. Помимо выраженной супрессорной активности гликоделин, вырабатываемый эпителиоцитами маточных желез, является также маркером секреторной трансформации эндометрия и показателем функциональной активности эндометриальных желез. Выполняя локальную супрессорную функцию, гликоделин защищает наполовину чужеродный эмбрион, внедряющийся в матку от неизбежного иммунного ответа материнского организма [5, 9, 16, 62]. Кроме того, важной функцией АМГФ в начале беременности, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, может быть транспорт гидрофобных молекул, необходимых для эмбрионального развития, из тканевого окружения. Гликоделин также способствует увеличению продукции ИЛ-6 эпителием эндометрия (активатора панели генов негативных реактантов острой фазы воспаления) что, по мнению ряда авторов, может оказывать положительное влияние на развитие беременности [82, 83, 106, 110]. В связи с этим, гликоделин, как основной секреторный белок репродуктивной системы, может быть маркером восстановления морфофункционального состояния эндометрия после самопроизвольного аборта или потерь беременностей по типу неразвивающейся беременности [9, 108, 32].

Установлено, что локальные и системные изменения в синтезе некоторых регуляторно-транспортных белков, а также цитокинов и факторов роста также могут быть патогенетическими причинами, препятствующими имплантации эмбрионов [7, 123, 219]. По всей вероятности, при бессимптомном течении хронического эндометрита сохраняются изменения на молекулярном уровне, которые влияют на синтез показателей некоторых регуляторных белков, а также про- и противовоспалительных цитокинов не только во внутриматочных аспиратах, но и в сыворотке крови. Подтверждением этому является повышенное содержание IL-6, К-1в, TNF-а в менструальной крови больных хроническим эндометритом [5, 93, 195], а также повышенные уровни некото-

рых сывороточных белков (альбумина, α2-макроглобулина) и фактора роста –VEGF в маточных аспиратах, полученных перед проведением предгравидарной подготовки женщин при хроническом эндометрите в нерезультативных программах ЭКО [7, 41, 123]. Анализ аспиратов эндометрия перед проведением ЭКО у бесплодных женщин также показал, что неудачный результат ассоциирован с повышенным содержанием TNF-α и К-10 при нормальном содержании К-1Р [223]. Все вышеописанные изменения могут оказывать негативное влияние на развитие ооцитов и их способность к имплантации и дальнейшему развитию в программах экстракорпорального оплодотворения [41, 123].

Таким образом, нарушения нормальной циклической трансформации и рецептивности эндометрии возникают, как правило, при персистирующей инфекции, запускающей механизмы вялотекущей воспалительной реакции с участием острофазовых белков, цитокинов, факторов роста и других иммунозависимых реакций, и создают условия для развития бесплодия и невынашивания [9, 104, 115, 123]. Тем не менее, особенности патогенеза ХЭ остаются до конца не изученными.

1.3. Методы диагностики хронического эндометрита.

Диагностика ХЭ основана на тщательном сборе анамнеза, комплексном обследовании, включающем бактериологическое исследование, а также ПЦР-диагностику биообразцов влагалищного содержимого, цервикального канала и полости матки, что позволяет правильно и своевременно, еще до вступления в программу ЭКО, диагностировать возможную патологию и подготовить эндометрий к наступлению последующей беременности, максимально исключив вероятность неблагоприятного исхода [29, 44, 50, 108].

В целом, диагностика ХЭ является комплексной и основана на изучении анамнеза, анализе клинических симптомов, эхографической и гистероскопической картины морфологического исследования эндометрия и оценке показателей местного иммунитета [117].

Все проводимые исследования одинаково важны, дополняют друг друга и являются необходимыми условиями для успешного завершения программы.

Ультразвуковое исследование эндометрия

Самый распространенный и доступный метод – это УЗИ органов малого таза [23, 39, 65, 115, 150] на 5-7-й день менструального цикла. Эхографическими критериями хронического эндометрита [23, 33, 39, 85] считаются:

– повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;

– изменение толщины эндометрия;

– неровный контур эндометрия;

– неравномерное расширение полости матки;

– атрофия эндометрия при длительно текущем процессе;

–неоднородная эхографическая структура эндометрия;

– неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок;

–наличие инородного тела в полости матки;

–гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, эффект «ободка»;

– газообразные пузырьки в полости матки;

– синехии в полости матки, как изо-или гиперэхогенные столбики;

– диффузно-очаговые и кистозные изменения;

– расширение вен миометрия более 3 мм и параметрия более 5 мм.

При ХЭ у каждой второй больной отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков [23]. Эхографический метод при ХЭ является вспомогательным и для верификации диагноза необходима инвазивная диагностика [141].

Гистероскопическое и морфологическое исследование эндометрия

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является гистероскопия с морфологическим исследованием ткани эндометрия [32, 55, 141, 154, 181, 185, 225, 215, 221]. Гистероскопия проводится на 7-11 день менструального цикла и позволяет выявить гипер- или гипоплазию, фиброз, сосудистую воспалительную реакцию эндометрия, воспалительные инфильтраты, лимфоидные фолликулы,

фиброз стромы, склеротические и дистрофические изменения сосудов и желез [3, 107, 94, 160, 185]. Наиболее характерной гистероскопической картиной хронического эндометрита являются усиленные очаги гиперемии, отек и гипертрофия слизистой с бледно-желтыми или белесыми островками. При макрогистероскопии на фоне гиперемии выявляются белесые протоки желез (так называемый «симптом клубники»). Одним из важных признаков воспаления являются полипы, которые встречаются до 30% случаев [22, 63, 75, 120, 180, 185).

Критериями ХЭ при ***морфологической диагностики*** являются [72, 117]:

- воспалительные инфильтраты, чаще расположенные вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно и состоящие преимущественно из лимфоидных элементов. Очаговые инфильтраты располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, имеют вид «лимфоидных фолликулов», лейкоциты и гистиоциты также могут входить в их состав;
- очаговый фиброз стромы, иногда захватывающий обширные участки и возникающий при длительном течении хронического воспаления;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при упорном и наиболее длительном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [69, 72, 117, 201, 202, 165, 205].

Ведущим признаком ХЭ является наличие плазматических клеток в перигландулярных и периваскулярных лимфогистоцитарных воспалительных инфильтратах, в то время как оценка рецептивности эндометрия и забор биоптата, как правило, проводится в среднюю фазу секреции [85, 113, 141]. Полноценность трансформации эндометрия в окно имплантации – предиктор успеха реализации фертильности и важную роль в этом играет его морфофункциональное состояние: толщина, рецепторный аппарат и адекватная васкуляризация, [87, 88, 11, 51, 92, 119], активность эндометриальных желез и качественный состав внутриматочной жидкости, которая включает собственно эндометриальные, а также сывороточного происхождения белки, иммуноглобулины, цитокины, растворимые рецепторы, факторы роста и т.д. [15, 16, 17, 21, 50, 55, 228].

Иммуногистохимическое исследование

Для определения количества рецепторов в эндометрии проводится иммуногистохимическое исследование, используя при этом маркер плазматических клеток – CD138, что позволяет увеличивать точность морфологической верификации хронического эндометрита на 25–30%. Как правило, данный метод исследования проводится в сложных клинических ситуациях: у пациенток с привычным невынашиванием, бесплодием и при неудачных попытках ЭКО для повышения эффективности лечения и когда диагноз ХЭ остается сомнительным ЭКО [15, 92, 218]. В настоящее время к наиболее важным и изученным для диагностики ХЭ иммуногистохимическим маркерам относят: маркер пролиферативной активности Ki-67и маркер апоптоза – сурвивин, Bcl-2 [200].

Иммуноферментный метод позволяет определять содержание эндометриальных белков АМГФ и ПАМГ в смывах из полости матки и в менструальных выделениях [95]. Для поиска дополнительных методов диагностики патологии эндометрия представляет интерес изучение состава внутриматочной жидкости [7, 123, 216, 228]. В диагностике ХЭ и оценке степени его поражения предлагается определять в составе эндометриальных смывов концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста b1 (ТФР-b1), компоненты внеклеточного матрикса –лизилоксидазу (LOX), фибронектин и другие [30, 123, 155, 186].

Таким образом, продолжение изучения механизмов патогенеза и разработка дополнительных методов диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза и, в частности, хронического эндометрита, диктуется как медицинской, так и социальной значимостью проблемы [15, 156, 218].

1.4. Прогнозирование результативности программ ЭКО.

Для оценки эффективности экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ПЭ) все чаще используется показатель рождения живых детей. К сожалению, этот показатель обычно не превышает 6-19 % из расчетов ПЭ и 56-78 % – на число клинически наступивших беременностей [1].

Поиск прогностических критериев эффективности ВРТ представляет широкое поле для научно-практических исследований. Классические прогностические критерии отбора женщин для проведения цикла ЭКО, основанные на показателях овариального резерва, возраста, курения, ожирения [1, 25, 24, 97, 135, 188], недостаточно отражают репродуктивные возможности, а также готовность эндометрия к оплодотворению, поэтому существует необходимость в разработке патогенетически обоснованных методов прогнозирования результативности программы ЭКО. Наибольшую актуальность представляет изучение прогностического значения в циклах ЭКО иммунных факторов (факторы роста, интерлейкины, хемокины, иммунорегуляторные белки и др.), участвующих в основных репродуктивных процессах: фолликулогенезе, овуляции, формировании и функционировании желтого тела, оплодотворении и имплантации плодного яйца [123, 201, 209].

В 2009 году запатентован способ прогнозирования результатов лечения бесплодия [131]. Метод основан на проведении трансвагинальной пункции фолликулов в программе ЭКО под контролем УЗИ, с последующим анализом полученной фолликулярной жидкости. В ФЖ определяют свободнорадикальную и общую антиоксидантную активности и прогноз наступления беременности. Показатели общей антиоксидантной активности -0,05 и выше определяют негативный прогноз, показатели общей антиоксидантной активности ниже 0,05 ассоциируются с благоприятным прогнозом, вероятность наступления беременности при этом составляет 50% и более.

ФЖ также исследовали на содержание цитокинов иммуноферментным методом. При дефиците концентрации IL-7, IL-2, IL-4, и MIP-1β и избыткеIL-13 и IL-8 – прогнозировали неблагоприятный прогноз ЭКО [109].

Сообщается о попытках использования проточного флюориметра для определения в составе ФЖ цитокинов и макрофагальных факторов [189]. При низком уровне IL-7 (≤6 пг/мл), IL-4 (≤2 пг/мл) и IL-2 (≤7 пг/мл), относительном дефиците G-CSF (≤50 пг/мл) и MIP-1β (≤55 пг/мл), а также избыточной концентрации IL-13 (≥40 пг/мл) и IL-8 (≥25 пг/мл) дается отрицательный про-

гноз для наступления беременности. Позитивный прогноз проведения цикла ЭКО предопределяют уровни цитокинов: IL-4≥8 пг/мл, IL-7≥11 пг/мл, IL-2≥26 пг/мл, G-CSF≥157 пг/мл, IL-8≤15 пг/мл, IL-13≥26 пг/мл, MIP-1β≥81 пг/мл.

Описан способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ путем качественной и количественной оценки содержимого фолликулярной жидкости. Пунктируется раздельно правый и левый яичники и в ФЖ определяется активность пептид-гидролаз. Если уровень фермента определяется не менее 75 мг/мл/ч – в одном из яичников прогнозируют благоприятный исход [129].

Запатентован способ, предполагающий в прогностических целях подсчет в фолликулярной жидкости коэффициента концентрации ФНО-α и -ФРФв. Рассчитывают прогностический индекс (ПИ) по формуле:

ПИ=0,0027·X+Y·(+8,9626·10-7·Y-3,0827·10-6·X)-0,1448,

где X – количество ФНО, Y – количество ФРФ.

Положительный исход оплодотворения в программе ЭКО прогнозируется при значении ПИ меньшем, чем 0,3038, а при значении равном или большем, чем 0,3038, прогнозируют негативный исход [128].

Необходимо заметить, что описанные способы прогнозировании связаны с рисками возможных осложнений. Трансвагинальная пункция фолликулов, нередко осложняется кровотечением, изменить тактику ведения пациентки не представляется возможным, так как способ осуществляется на этапе пункции фолликулов, когда женщина уже включена в программу ЭКО.

При поиске маркеров прогноза исхода ЭКО изучаются и различные компоненты крови участниц программы. Предлагается определять содержание рецепторов прогестерона в мононуклеарной фракции клеток периферической крови женщин в середине лютеиновой фазы, перед назначением аГнРГ. Благоприятный исход и наступление беременности в программе ЭКО прогнозируется при определении 700 и более рецепторов на клетку [130].

У участниц ЭКО старшей возрастной группы важно определять не только сывороточный уровень АМГ, но и общий уровень тестостерона. Сниженный уровень тестостерона предполагает негативный прогноз [70].

Одним из способов прогнозирования исхода программы ЭКО и ПЭ является исследование основных антигенов комплекса гистосовместимости. Метод основан на анализе лейкоцитов периферической крови до начала стимуляции суперовуляции на полиформизм генов HLA II класса. При обнаружении носительства гаплотипов DQA1*0101–DQB1*0501 или DQA1*0102-DQB1*0502 предполагают негативный исход, а при отсутствии носительства гаплотипов DQA1*0101–DQB1*0501 и DQA1*0102–DQB1*0502-благоприятный исход программы ЭКО и ПЭ [127]. Определения большого числа антигенов комплекса гистосовместимости, высокая финансовая нагрузка и сложность математического расчета прогностического индекса осложняют массовое использование способа.

Одним из значимых представляется способ прогнозирования исходов программ ЭКО с использованием определения уровней цитокинов IL-12, IL-15, IL-18 и NK-клеток в смывах из полости матки или биоптате эндометрия, а также показателей матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также цитокинов IL-1, IL-1, INF-γ в смывах из полости матки [217, 169].

Несмотря на многочисленные поиски методов исследования, вопрос прогноза эффективности лечения бесплодия ассоциированного с ХЭ методами ВРТ не решен и в настоящее время. Для поиска дополнительных методов оценки имплантационной восприимчивости эндометрия и прогноза исхода программ ЭКО при ХЭ, представляет интерес разработка малоинвазивного исследования белкового состава внутриматочных смывов. Настоящее исследование предполагает создание технологии комплексной коррекции репродуктивных нарушений, с использованием хирургических, терапевтических, иммунологических методов.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами и целями в исследование были включены женщины с трубным бесплодием, планирующие реализацию детородной функции при помощи программ ЭКО в клинике «Медика-2» в период 2014–2017 гг. Исследование проведено на базе отделения ВРТ ООО «Медика-2» ГК «Мать и Дитя» города Новокузнецка, а также на базе научно-исследовательской лаборатории иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ [7].

В настоящее исследование были включены 128 женщин с трубным фактором бесплодия, участвующих в программах ЭКО. Сформированы 2 группы: основную группу составили 63 женщины (средний возраст 33,4±4,61 лет, длительность бесплодия 5±1,8 лет) с бесплодием трубного генеза ассоциированного с ХЭ. Группа сравнения (изолированный трубный фактор – бесплодие без хронического эндометрита) составила 65 человек (32,1±4,6 лет). В контрольную группу были включены 45 здоровых фертильных женщин (31±1,7 лет). Были изучены анамнестические данные, проведены стандартные клинико-лабораторные тесты.

Всем участницам программ ЭКО (128 женщин) исследовалась сыворотка крови после проведения индукции суперовуляции (у 32 женщин в динамике – до вступления в программу и назначения препаратов, стимулирующих фолликулогенез) и ФЖ на содержание регуляторно-транспортных белков и цитокинов. В составе внутриматочных смывов изучались перечисленные показатели перед вступлением в программу, на 19–21-й день менструального цикла. В контрольной группе исследовалась только сыворотка крови.

Методами диагностики трубного бесплодия были: ультразвуковое исследование, эхосальпингоскопия, гистеросальпингография, лапароскопия.

Все исследования выполнялись после получения информационного согласия обследуемых женщин.

Верификация диагноза хронического эндометрита проводилась на основании исследований трансвагинальной эхографии (неоднородность структуры эндометрия, периовуляторное истончение слизистой оболочки матки, наличия эхогенных включений в базальном слое эндометрия), доплерографических данных, гистероскопии в первую фазу менструального цикла (7–10-й день) с морфологическим исследованием аспиратов эндометрия.

Проведенный статистический анализ полученных результатов включал Т-статистику, межгрупповое сравнение, изучение коррелятивных зависимостей, выявление предикторов результативности ЭКО.

На рисунке 1представлен дизайн проведенного исследования.

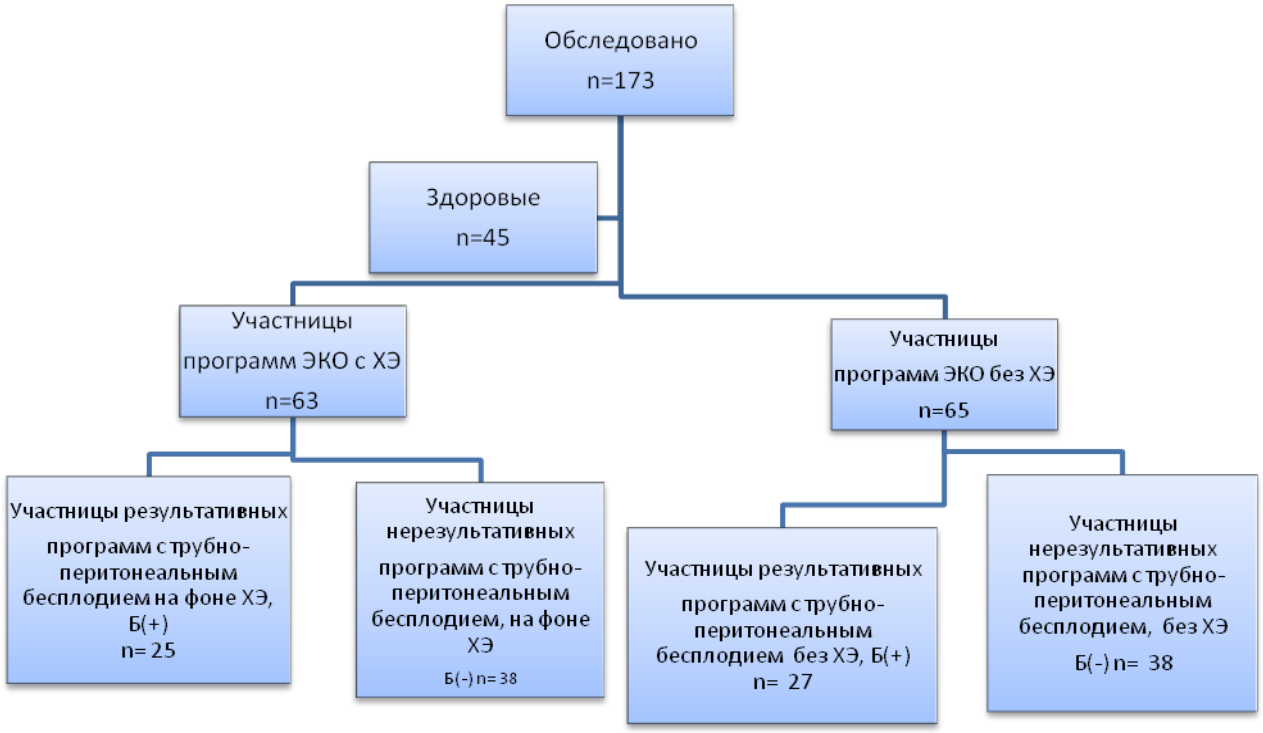


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Всем участницам исследования, основной группы (128 пациенткам с трубно-перитонеальным бесплодием воспалительного генеза) были проведены программы экстракорпорального оплодотворения.

В последующем группы были разделены на подгруппы, в зависимости от исхода программы:

1 группа – 63 женщины с хроническим эндометритом: 1 подгруппа (25 чел.) – беременность наступила, 2 подгруппа (38 чел.) – беременность не наступила;

2 группа – 65 женщин с трубным фактором бесплодия без ХЭ: 1 подгруппа (27 чел.) – беременность наступила, 2 подгруппа (38 чел.) – беременность не наступила;

3 группа – контрольная группа здоровых фертильных женщин (45 чел.) на подгруппы не разделялась.

Отбор пациенток, участвующих в программах ЭКО и проведенном исследовании, осуществлен по критериям включения и исключения.

Критерии включения в программу исследования: пациентки в возрасте от 26 до 38 лет, с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным ранее перенесенным воспалением гениталий; овуляторный менструальный цикл; отсутствие противопоказаний для проведения ЭКО; морфологически верифицированный хронический эндометрит; толщина эндометрия не менее 8 мм по УЗИ; нормальные показатели спермограммы у партнера (двукратное исследование).

Критерии исключения из программы исследования: возраст женщины старше 38 лет; соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов; аномалии развития матки; острые воспалительные заболевания любой локализации; доброкачественные новообразования яичников; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе; миома матки, аденомиоз; субфертильные показатели спермы; недостаточный ответ яичников на индукцию суперовуляции: «бедный» ответ (менее 3-х фолликулов), «пустые фолликулы» – отсутствие ооцитов в фолликулах, низкое качество переносимых эмбрионов (R 3,4).

2.1. Клинические методы исследования.

Комплексное обследование всем пациенткам проводилось в соответствии с приказом №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Обследование включало:

– сбор анамнеза: наследственность, соматическая патология, перенесенные инфекционные заболевания, аллергологический анамнез, характер менструального цикла (регулярность, возраст менархе, болезненность, продолжительность менструального кровотечения), начало половой жизни, использование методов контрацепции, наличие беременностей и их исходы, а также перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства. Изучались причины бесплодия, длительность и методы лечения;

– общий осмотр: телосложение, питание, вычислялся индекс массы тела, осмотр молочных желез (наличие образований, выделений из сосков), УЗИ;

– осмотр и заключение эндокринолога и терапевта, о состоянии соматического здоровья и отсутствии противопоказаний к беременности и родам;

– гинекологический осмотр по стандартной методике: осмотр наружных половых органов, слизистых влагалища, шейки матки, бимануальное исследование, уточнялись форма, размеры матки, подвижность, наличие образований в области придатков. Всем пациенткам проведена кольпоскопия цифровым видеокольпоскопом « Sensitec» SLC-2000 (Нидерланды);

– обследование мужчин: анализ спермы проводился двукратно (с интервалом 2 недели) и оценивалась ее фертильность по критериям ВОЗ.

Специальные методы исследования

Неинвазивные инструментальные методы: электрокардиография и рентгенологическое исследование грудной клетки.

Микробиологическое исследование вагинального отделяемого, цервикального материала и биоптата эндометрия для выявления инфекций, передаваемых половым путем.

Гормональное обследование заключалось в определении в сыворотке крови пациенток следующих показателей: ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Е2, Т, К, ТТГ, Т4св, ДГЭА-С. Забор крови проводился на 2–5-й день менструального цикла. Овариальный резерв оценивали по уровню антимюллеровского гормона (АМГ).

Ультразвуковое исследование – трансвагинальное и абдоминальное сканирование органов малого таза проводилось с помощью прибора Toshiba Xorio модель SSA-660A (Япония) в первую фазу менструального цикла (на 7–10-й день) с целью исключения миоматозных узлов, аденомиоза и других объемных образований малого таза, определения толщины и эхо-структуры эндометрия, состояния фолликулярного аппарата, а также во вторую фазу (на 6–7-й день после овуляции). Нормальными параметрами срединного маточного М-эхо считались: отсутствие гипо- и гиперэхогенных включений, соответствие структуры дню менструального цикла, однородность структуры, М-эхо во вторую фазу менструального цикла равное или более 8 мм. Для уточнений хронического эндометрита использовали критерии УЗ диагностики В.Н. Демидова (1993 г.): неровный контур эндометрия или атрофия эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу, газообразные пузырьки в полости матки, неоднородная эхо-структура эндометрия, гиперэхогенные включения в проекции базального слоя – эффект «ободка», синехии в полости матки, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения субдэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия >3 мм и параметрия >5 мм.

Гистероскопия осуществлялась по стандартной методике с использованием аппаратуры «Karl Storz» GmbH& C (Германия), телевизионной системы Telecam SL и Tricam SL, электрохирургических генераторов Autcom 200, Autcom 350. В набор входили гистероскопы диаметром 5 и 10 мм, биопсийные щипцы, вакуумный шприц Кармана. При гистероскопии оценивались размеры, форма полости матки, наличие деформаций. Особое внимание обращалось на неравномерность толщины эндометрия, полиповидные выросты, неравномерность окраски слизистой оболочки, наличие кровоизлияний, гипертрофию слизистой. Необходимым звеном алгоритма обследования для верификации диагноза было морфологическое исследований эндометрия. Выскабливание поло-

сти матки или аспирационная биопсия эндометрия проводилась на 7–10-й день менструального цикла (биопсия осуществлялась с помощью шприца – аспиратора Ipas MVA Plus и канюли Ipas Easy Grip диаметром 4–5 мм.

Критериями морфологической диагностики хронического эндометрита считается: наличие воспалительных инфильтратов (лимфоидные элементы плотно окружающие железы и кровеносные сосуды, реже располагающиеся диффузно), очаговых инфильтратов (расположенных либо всех отделах функционального слоя и имеющих вид «лимфоидных фолликулов», либо только в базальном слое), а также очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия [72].

2.2. Методы получения образцов биожидкостей.

Получение образцов крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки, не содержащие антикоагулянт. Сыворотку крови отделяли центрифугированием при 1500 оборотах в минуту. У женщин с бесплодием образцы крови собирались перед назначением стимуляции суперовуляции, а также перед трансвагинальной пункцией, фолликулярной жидкости – в день пункции фолликула [7]. У контрольной группы производился разовый сбор образцов крови.

Получение внутриматочных смывов для проведения иммунологических исследований осуществлялось на 19–21-й день менструального цикла, предшествующему программе ЭКО, перед назначением стимуляции суперовуляции.

Смывы из полости матки пациенток получали через пластмассовый катетер диаметром 2 мм, в полость матки вводилось 3 мл физиологического раствора, экспозиция около 1 минуты, затем содержимое аспирировалось. В контрольной группе исследованы внутриматочные смывы от 10 здоровых женщин сопоставимого возраста (26±1,8 лет) из группы доноров ооцитов и суррогатных матерей. Получаемые образцы биожидкостей маркировались, замораживались и хранились при температуре –20ºС.

2.3. Иммунологические методы исследования.

Для определения концентраций α1-антитрипсина и α2-макроглобулина в сыворотке крови и фолликулярной жидкости применяли метод количественного горизонтального низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических поликлональных кроличьих антисывороток против данных белков с применением блоков питания и камеры для горизонтального электрофореза (Ирбис, Белоруссия). Для определения уровня α2-макроглобулина и IgG в составе эндометриальных смывов использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) и сконструированные de novo на базе НИЛ иммунологии НГИУВа под руководством проф. Н.А. Зорина исследовательские тест-системы, проверенные на чувствительность, специфичность и воспроизводимость результатов при помощи соответствующих методов и сертифицированных калибраторов.

Уровни альбумина в фолликулярной жидкости и сыворотке крови и определяли колориметрическим методом с использованием реагента «бромкрезоловый зеленый» (тест-системы Spinreact, Испания) на проточном биохимическом анализаторе (Awareness, США), а в эндометриальных смывах – модифицированным методом ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических поликлональных кроличьих антисывороток.

Содержание лактоферрина и цитокинов в эндометриальных смывах, сыворотке крови и фолликулярной жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Измерение и обработка всех результатов ИФА проводились при помощи оборудования BioRad (Microplate Reader, model 3550).

2.4. Программа ЭКО И ПЭ.

В нашем исследовании в лечебных циклах ЭКО индукция суперовуляции проводилась по единому стандартному короткому протоколу с применением антагонистов ГнРГ, при условии достижения лидирующего фолликула 14 мм и

достаточной толщины эндометрия (до 9 мм) по УЗИ. Для стимуляции функции яичников в протоколе с ант-ГнРГ использовались препараты рФСГ. Подбор стартовой дозы осуществлялся по стандартной схеме с оценкой возраста женщины, уровня АМГ и числа антральных фолликулов в яичниках на 2–3-й день менструального цикла (от 150 до 225 МЕ/сут.), а также концентрации ФСГ и Е2 в сыворотке крови. Контроль индуцированного фолликулогенеза осуществлялся посредством УЗИ с интервалом 5–2 дня по рекомендациям К.В. Краснопольской (2013 г.).

Триггер финального созревания ооцитов вводился при достижении лидирующими фолликулами диаметра 18–20 мм, в зависимости от числа растущих фолликулов (до 12–15 фолликулов – человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ) в дозе 10 тыс. МЕ; 15 фолликулов и более – агонистами-ГнРГ: диферелин или декапептил 0,2 мг подкожно в сочетании с 1500 МЕ ХГЧ внутримышечно).

Трансвагинальную пункцию проводили под кратковременным внутривенным обезболиванием через 35–36 часов после введения триггера в условиях малой операционной – амбулаторно.

Фертилизацию in vitro осуществляли по стандартам ЭКО, культивирование эмбрионов проводилось в среде «VITROLIFE», селективный перенос 1 бластоцисты 3–5 класса качества – на 5-е сутки культивирования катетером СООК K–soft, поддержку лютеиновой фазы цикла осуществляли в соответствии со стандартными рекомендациями К.В Краснопольской (2013 г.). Диагностику беременности проводили с помощью определения сывороточной концентрации β-субъединицы ХГЧ через 12–14 дней после переноса эмбрионов (подтверждение «биохимической беременности»). Положительным результатом считали факт клинической маточной беременности по результатам УЗИ через 21–28 дней после эмбриотрасфера.

2.5. Методы статистической обработки данных.

Для статистической обработки полученных результатов использовали лицензионную версию сертифицированной PC программы для биостатистики InStat 2.0 (Instat Biostatistics, Intuitive Software for Science (GraphPad, США), а также свободно распространяемую программную среду статистической обработки данных R v.3.4.0. Параметры, приводимые в работе, имеют следующее обозначение: M – средняя величина, m – ошибка средней, n – объем анализируемой выборки, p – достигнутый уровень значимости. Статистическая значимость различий между количественными признаками в несвязанных выборках проверялась с помощью критерия Манна-Уитни, в связанных – с помощью критерия Вилкоксона. Статистическая значимость различий между частотами проверялась с помощью критерия Хи–квадрат (χ^2).

Поиск критических точек для отдельных переменных проводился с помощью расчета индекса (WOE) – итерационной процедуры разбиения всего диапазона изменения количественной величины на отдельные интервалы, с максимальными различиями в них частоты встречаемости зависимого признака. Построение модели осуществлялось с помощью логистической регрессии со штрафом (penalizedlogisticregression). Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с применением теста Хосмера-Лемешова. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой (показатель AUC). Пороговая точка отсечения вычислялась с помощью индекса J-Юдена. Критическое значение уровня значимости – 0,05.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной главе дана подробная клиническая характеристика участниц программ экстракорпорального оплодотворения, с оценкой фолликулогенеза в ответ на стимуляцию суперовуляции у пациенток с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии, в зависимости от возраста, социального статуса, характера перенесенного воспалительного заболевания гениталий, сопутствующей соматической патологии и результатов клинико-лабораторных исследований.

3.1. Характеристика состояния здоровья женщин групп наблюдения по анамнестическим данным.

Распределение участниц программы экстракорпорального оплодотворения по возрасту

Все участницы программы ЭКО находились в возрасте 25–38 лет (таблица 1). Из общего числа обследованных 173 женщин (63 основная группа, 65 группа сравнения – изолированный трубный фактор и 45 контрольная) наибольшее количество женщин – 80 (46,2%) находились в возрасте от 25 до 30 лет. В возрасте от 31 до 34 лет было 54 женщины (31,2%) и от 35 лет до 38 лет – 39 (22,5%) женщин. Наибольший процент забеременевших отмечался в возрасте 25–30 лет в основной группе женщин, а в группе сравнения процентное соотношение положительных и отрицательных исходов было сопоставимо. В возрастной группе 31–35 лет, напротив, количество женщин с отрицательным исходом было максимальным в основной группе, а в группе сравнения положительные и отрицательные результаты также были сопоставимы. Аналогичная тенденция сохранялась и в возрастной группе 35–38 лет. Таким образом, наиболее значимым в отрицательном исходе программ ЭКО является возраст старше 30 лет.

Таблица 1 – Распределение женщин в группах по возрасту

Возраст пациенток	Основная группа (n=63)				Группа сравнения (n=65)				Контрольная группа (n=45)	
	Б + n=25	%	Б - n= 38	%	Б(+) n=27	%	Б - n=38	%	n=45	%
25–30 лет	13	52,0	6	15,8	14	51,9	17	44,7	30	66,7
31–34 года	7	28,0	20	52,6	7	25,9	10	26,3	10	22,2
35–38 лет	5	20,0	12	31,6	6	22,2	11	28,9	5	11,1

Социальный статус женщин, участвовавших в исследовании

В группах участниц ЭКО (трубное бесплодие, осложненное ХЭ и группа сравнения - изолированный трубный фактор бесплодия), большинство составляли служащие коммерческих компаний (рисунок 2). Инженерно-технические работницы муниципальных учреждений и медицинские работники имели сопоставимое представительство, преподаватели учебных заведений либо воспитатели детских садов, а также домохозяйки среди участниц программ ЭКО.

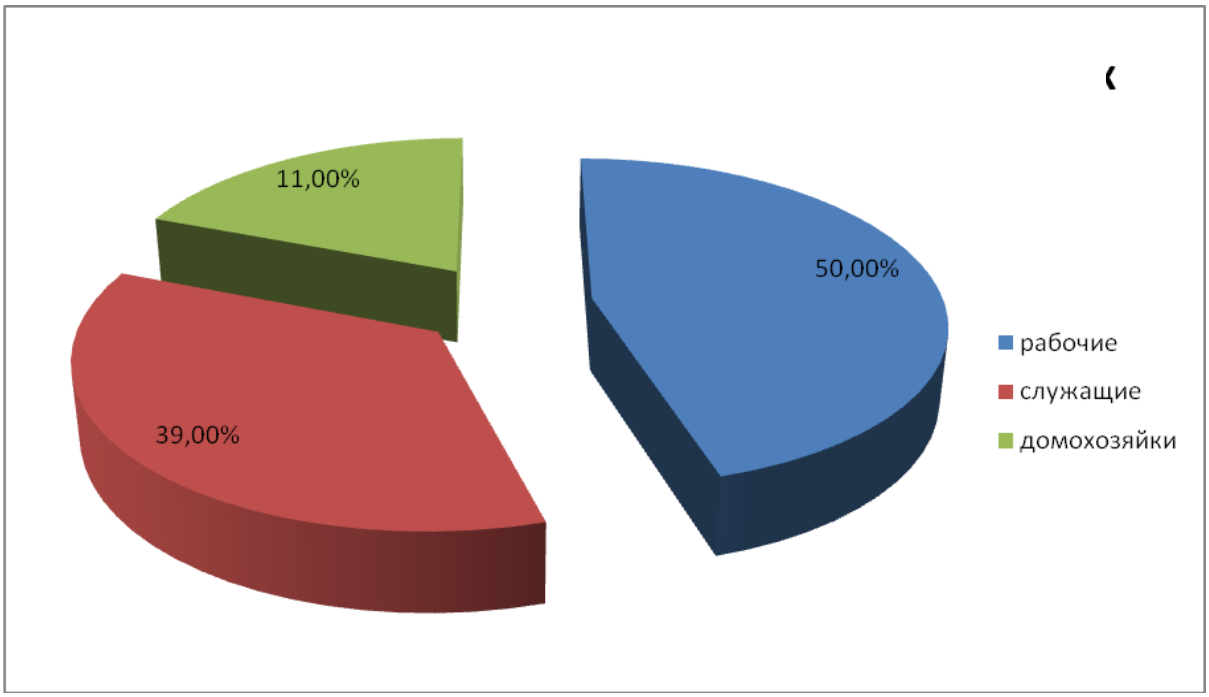


Рисунок 2 – Социальный статус женщин участвовавших в исследовании

Анализ социального статуса показал, что среди числа обследованных всех групп наблюдения преобладают женщины рабочей профессии – 64 (50%); 50 – служащие (39%) и 14 – домохозяйки (11%).

У 86 (67%) женщин брак был регистрирован, у 28 брак не регистрирован (22%), вне брака было 14 женщин (11%). Практически у каждой 3 женщины было 2 и более половых партнера.

Соматическая патология

Соматическая патология участниц программ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Соматическая патология в группах участниц программ ЭКО

Заболевания	Основная группа (n=63)				Группа сравнения (n=65)				Группа контроля (n=45)	
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%	абс.	%
Частые ОРВИ	7	28,0	11	28,9	6	22,2	9	23,6	1	2,2
Заболевания ЛОР-органов	5	20,0	8	21,0	6	22,2	8	21	-	-
Патология щитовидной железы	3	12,0	5	13,2	4	14,8	6	15,8	-	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта	2	8,0	3	7,9	3	11,1	4	10,5	-	-
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	12,0	3	7,9	3	11,1	5	13,2	2	4,4
Заболевания мочевыделительной системы	3	12,0	5	13,2	4	14,8	6	15,8	1	2,2
Количество заболеваний на 1 женщину	0,9		0,9		0,96		1,0		0	

У обследованных участниц программ наиболее часто в анамнезе отмечались ОРВИ и заболевания ЛОР-органов, независимо от исхода, как в основной группе, так и в группе сравнения. Заболевания желудочно-кишечного тракта отмечались у наименьшего количества женщин независимо от исхода, как в ос-

новной группе, так и сравнения (хронический гастродуоденит выявлен у 1, хронический гастрит у 1пациентки, хронический холецистит у 1, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 1, что составило по 20% на каждую нозологическую форму). По сердечно-сосудистой патологии группы участниц также были сопоставимы и ассоциации с исходом беременности не наблюдалось. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия у 7 (50%), артериальная гипотония 5 (35,7%), варикозная болезнь у 2 (14,3%).

Заболевания мочевыделительной системы у женщин, участниц программ ЭКО ПЭ, встречались у 19 (14,8%), были сопоставимы в группах, среди них: хронический пиелонефрит наблюдался у 9 (47,4%), хронический цистит у 7 (36,8%), мочекаменная болезнь отмечена у 3 (15,8%) и влияние на исход программ ЭКО не выявлено.

Патология щитовидной железы отмечалась у 18 (14,1%) женщин, из них узловой нетоксический зоб – у 3 (16,7%), гипотиреоз – у 13 (72,2%), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен у 2 (11,1%), ассоциации с исходом беременности не наблюдалось. Необходимо отметить, что функциональное состояние щитовидной железы было компенсировано к моменту начала программ ЭКО.

Особенности менструального цикла в группах обследованных женщин

Особенности менструального цикла представлены в таблице 3. Время наступления менархе у обследованных находилось в пределах от 11до16 лет (в среднем 12,2±2,1). Средняя продолжительность менструального цикла составила 27,8±3,9. У контрольной группы нарушений менструального цикла не отмечено. Каких либо различий в анамнестических показателях менструального цикла между группами нами не выявлено. Регулярный менструальный цикл преобладал у большинства больных (64%), нарушения менструального цикла были выявлены в 36% случаях.

Таблица 3 – Особенности менструального цикла в группах обследованных женщин

Особенности менструального цикла	Основная группа n=63				Группа сравнения n=65				Контрольная группа n=45	
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%	абсол. число	%
Возраст наступления менархе										
11 лет	3	12,0	5	13,2	4	14,8	4	10,5	-	-
12 лет	1	4,0	2	5,3	2	7,4	3	7,9	3	6,7
13 лет	11	44,0	16	42,1	10	37,0	18	47,4	17	37,8
14 лет	7	28,0	9	23,7	7	25,9	7	18,4	21	46,6
15 лет	2	8,0	3	7,9	2	7,4	3	7,9	4	8,8
16 лет	1	4,0	3	7,9	2	7,4	3	7,9		-
Продолжительность менструального цикла										
До 25 дней	8	32,0	7	18,4	7	25,9	9	23,6	1	2,2
26–29	12	48,0	24	63,2	16	59,3	21	56,0	41	91,1
30–35	5	20,0	7	18,4	4	14,8	8	21,1	3	6,7
Длительность кровотечений										
2–3 дня	4	16,0	6	15,8	2	7,4	7	18,4	1	2,22
4–5 дня	15	60,0	24	63,2	22	81,5	26	68,4	42	93,3
6–7 дней	6	24,0	8	21,1	3	11,1	5	13,2	2	4,44
Нарушения менструального цикла										
Олигоменорея	2	8,0	7	18,4	4	14,8	5	13,2	-	-
Дисменорея	6	24,0	8	21,1	5	19,5	7	18,4		-
Гиперменорея	4	16,0	8	21,1	5	19,5	7	18,4		-
Гипоменорея	3	12,0	6	15,8	4	14,8	6	15,8		-
Пройоменорея	-	-	2	5,3	2	7,4	4	10,5		-
Нормальный менструальный цикл	10	40,0	7	18,4	7	25,9	9	23,7	45	100,0

Таким образом, данные анамнеза свидетельствуют о наличии сопоставимых нарушений менструального цикла в группах обследованных участниц программ по типу олигоменореи, пройоменореи, гиперменореи, гипоменореи и дисменореи. При этом, количество положительных исходов у женщин с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи и гипоменореи меньше.

Таблица 4 – Структура и частота гинекологических заболеваний в группах обследованных женщин

Нозология	Основная группа (n=63)				Группа сравнения (n=65)				Группа контроля (n=45)	
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%	абс.	%
ИППП (сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомониаз)	8	32,0	20*	52,6	6	22,2	9	23,7	-	-
Хронический сальпингоофорит	6	24,0	10	26,3	14	51,8	20	52,6	-	-
Псевдоэрозия шейки матки	3	12,0	5	13,2	4	14,8	5	13,2	2	4,4
Гиперплазия эндометрия	4	16,0	13	34,2	3	11,1	5	13,2	-	-
Полип эндометрия	12	48,0	19	50,0	5	18,5	8	21,1	-	-
Миома тела матки	2	8,0	3	7,9	3	11,1	4	10,5		
Киста яичника	3	12,0	4	10,5	4	14,8	5	13,1		
Индекс заболеваемости (количество на 1 женщину)	1,5		1,9		1,4		1,5			

Анализ гинекологических заболеваний в анамнезе показал, что у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным ХЭ (основная группа), намного чаще, чем у женщин из группы сравнения наблюдались перенесенные половым путем инфекции – ИППП (44,4% против 23%) (таблица 4). Особенно высокая частота ИППП в анамнезе отмечалась в основной группе при отрицательном исходе (в 1,6 раза) по сравнению с положительным. Кроме того, при отрицательных исходах у женщин обеих групп отмечалась повышенная частота в анамнезе полипа эндометрия. В то же время, необходимо отметить, что хронический сальпингоофорит, в анамнезе, чаще выявлялся в группе сравнения (52,3% против 25,3% в основной группе) и не зависел от исхода, что и объясняет причину бесплодия в данной группе – изолированный трубный фактор. Частота других гинекологических патологий в анамнезе была невелика и не ассоциировалась с исходом программы.

Структура перенесенных гинекологических операций у обследованных

Всем женщинам, за исключением группы контроля, включенным в обследование, проводились попытки лечения в преодолении бесплодия с помощью различных хирургических методов лечения. Гистероскопия проводилась в 100% случаев. Показаниями для проведения гистероскопии являлась гиперплазия, полип эндометрия, остатки плодного яйца после медицинских абортов, неудачные попытки ЭКО и ПЭ, диагностическая гистероскопия, аспирационная биопсия эндометрия при подозрении хронического эндометрита по данным ультразвукового исследования.

При трубном бесплодии с ХЭ в анамнезе отмечались пролиферативные процессы в эндометрии: полипы эндометрия на 19,2% чаще по сравнению с группой пациенток без ХЭ; гиперплазия эндометрия на 14,6% соответственно.

Из числа ранее проведенных оперативных вмешательств, преобладали операции на маточных трубах, сальпингоадгезиолизис, сальпингоэктомия (рисунок 3).

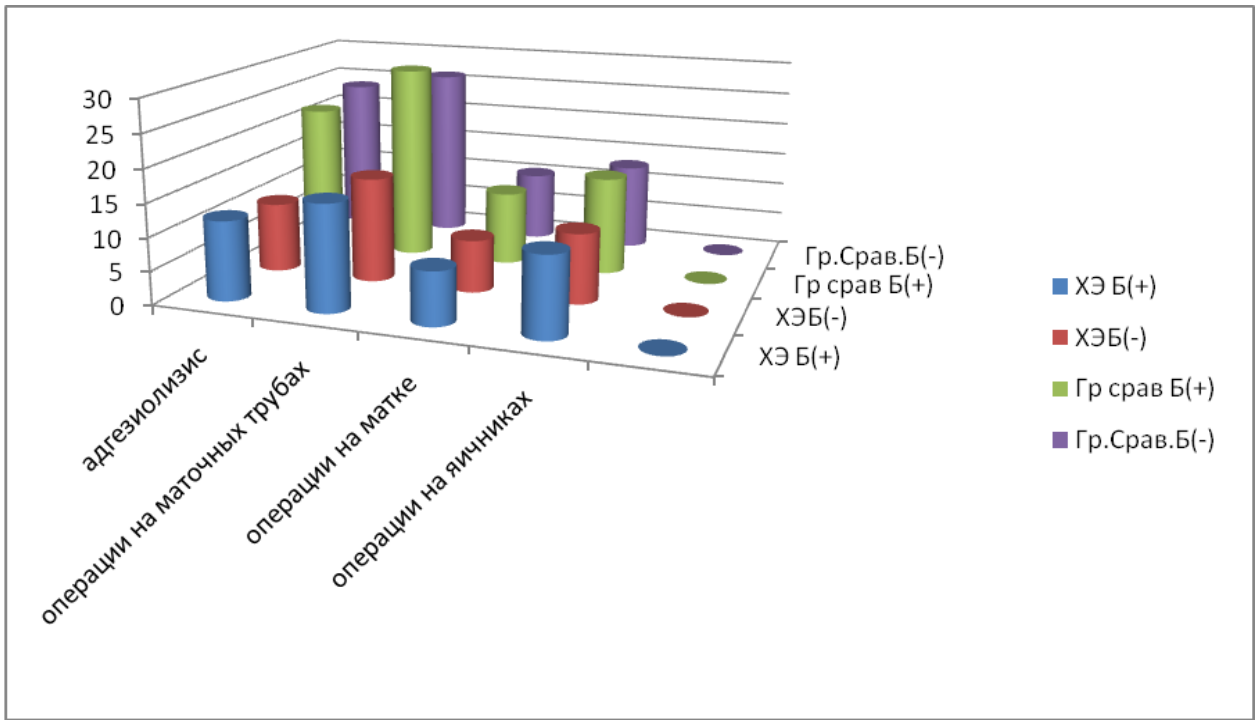
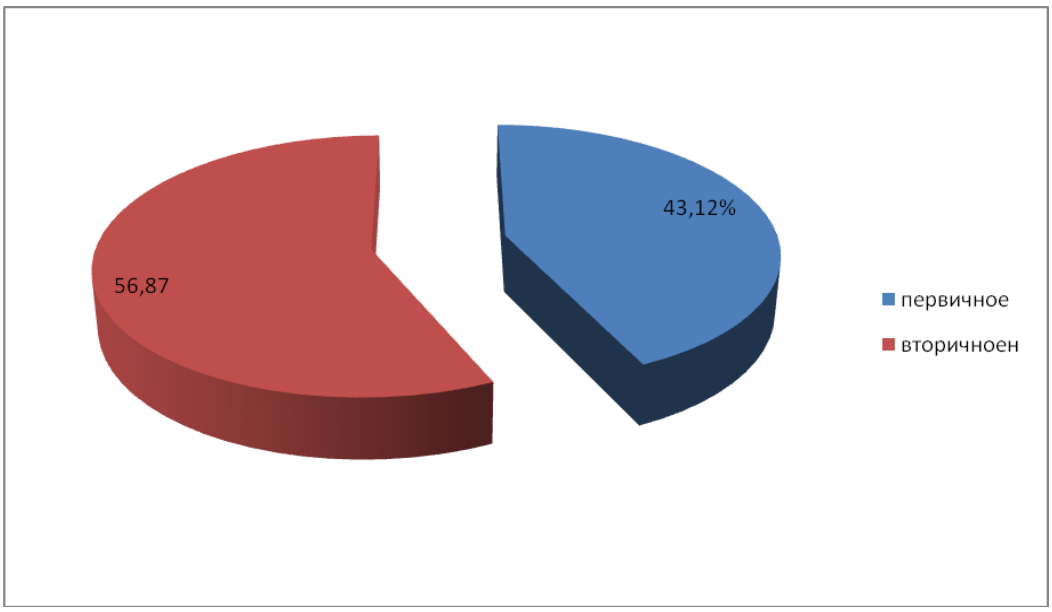


Рисунок 3 – Перенесенные операции у всех обследованных женщин, участниц программ ЭКО

Репродуктивная функция участниц программ экстракорпорального оплодотворения

Продолжительность бесплодия в группах обследованных женщин варьировала от 3 до 16 лет, составляя в среднем 7,0±0,5 лет.

Первичное бесплодие отмечалось у 55(43%) женщин, длительность первичного бесплодия составляла 5,8±0,6 года (от 2 до 13 лет), вторичное у 73 (57%), длительность вторичного бесплодия в среднем составляла 6,1±0,4 года (от 3 до 15 лет). Во всех случаях имел место маточный фактор бесплодия



Р и с у н о к 4 – Репродуктивный анамнез в группах обследованных женщин

Исходы предыдущих беременностей в основной группе наблюдения и группе сравнения независимо от исхода ЭКО (Б+, Б-) с вторичным бесплодием представлены в таблице: у основной группы (трубно-перитонеальное бесплодие, осложненное ХЭ) соответственно в среднем 10 родов, у пациенток группы сравнения (без ХЭ) 12 родов. Родами завершилось в среднем 30% беременностей, из них срочными более 77%, преждевременными около 22%.

Наибольшая частота самопроизвольных выкидышей отмечалась в анамнезе у женщин основной группы при отрицательном исходе программы (42,1% против 23,7% в группе сравнения). Частота искусственных абортов была также достаточно высокой в группах участниц ЭКО независимо от исхода про-

граммы (42,8% женщины в основной и 41,5% в сравнении). У 7 женщин основной группы и 8из группы сравнения была внематочная беременность –11,7% от всех беременностей.

Анализируя исходы предыдущих беременностей, важно отметить, что у 26% женщин основной группы имелись осложнения в виде острого эндометрита, требующие стационарного лечения, тогда как в группе сравнения такого осложнения не наблюдалось. Согласно анамнестическим данным искусственный аборт (при первой беременности) сделан у 47 (36,7%) обследуемых, у каждой второй из них проводилось повторное выскабливание полости матки по поводу остатков плодного яйца (в основной группе), что вероятно и явилось причиной развития хронического воспалительного процесса матки.

Таблица 5 – Исходы предыдущих беременностей у женщин, участниц программ ЭКО с трубно-перитонеальным бесплодием

Нозология	Основная группа (n=63)				Группа сравнения (n=65)				Группа контроля (n=45)	
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	3	12,0	16*	42,1	6	22,2	9	23,7	-	-
Неразвивающаяся беременность	6	24,0	8	21,8	5	18,5	6	15,8	-	-
Искусственный аборт	10	40,0	17	44,7	11	40,7	16	42,1	1	2,2
Внематочная беременность	4	16,0	3	7,9	3	11,1	5	13,2	-	-
Роды всего, из них	6	24,0	4	10,5	6	22,2	5	13,2	45	100,0
- преждевременные	1	4,0	1	2,6	1	3,7	2	5,3	1	2,2
- срочные	5	20,0	3	7,9	4	14,8	4	10,5	44	97,8

Неудачные попытки ЭКО ПЭ (по 1–2) среди участниц программ ЭКО (n=128) составили 59,4% (у 76 женщин). При этом у 45 из них была неудачной 1-я попытка, а у 31 неудачными были 2-е попытки (таблица 6).

Таблица 6 – Количество предыдущих циклов ЭКО ПЭ (n=76) у женщин, участниц программ ЭКО

ЭКО в анамнезе	Основная группа n= 63				Группа сравнения n= 65			
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%
1 попытка	5	20	18	47,4	8	29,6	14	36,8
2 попытка	3	12	15	39,5	6	22,2	7	18,4

В основной группе (бесплодие, осложненное ХЭ) процент неудачных попыток ЭКО ПЭ (65%) выше, чем у обследуемых пациентов с трубно-перитонеальным бесплодием без хронического эндометрита (53,8%). Стоит предположить, что ХЭ снижает результативность программ.

3.2. Результаты клинико-лабораторных методов исследования.

Гормональный статус

Подготовка пациенток к программам ЭКО проводилась в рамках стандартного протокола, включающего клинические, гормональные, гинекологические, ультразвуковые, иммуноферментные методы обследования, а также гистероскопия.

Гормональный статус изучался в первую фазу менструального цикла и отражен в таблице 7.

У всех обследованных женщин показатели были в пределах референсных значений и не различались между собой.

Концентрация АМГ была сопоставима в группах обследованных женщин, что свидетельствует о сохраненном овариальном резерве. Показатели ФСГ, ЛГ, пролактина, Е2, а также ТТГ и Т4св. были также сопоставимы во всех группах, что говорит о достаточной гормональной насыщенности исследуемых и указывает на отсутствие патологии щитовидной железы у обследуемых.

Таблица 7 – Показатели гормонального исследования в первую фазу менструального цикла у женщин, участниц программ ЭКО

Гормоны	Основная группа n=63		Группа сравнения n=65		Контрольная группа n=45
	Б(+) n=25	Б(-) n=38	Б(+) n=27	Б(-) n=38	абс. число
АМГ (нг/ мл)	2,5±0,28	2,6±0,18	2,6±0,27	2,7±0,16	2,6±0,18
ФСГ(МЕ/ л)	4,56±0,69	4,71±0,22	4,26±0,57	4,54±0,31	3,89±0,22
ЛГ (МЕ/ л)	3,87±0,33	4,2±0,14	3,68±0,31	3,1±0,17	3,8±0,14
Пролактин (мМЕ/л)	284,9±66,8	289,8±89,5	289±68,8	290,5±78,4	289,8±89,5
Е2(пмоль/л)	231,7±62,4	239±66,7	229,7±62,3	236±64,5	239±66,7
ТТГ (мМЕ/л)	1,9±0,6	2,0±0,4	2,1±0,7	1,7±0,8	2,0±0,4
Т4св(пмоль/л)	15,9±4,0	16,8± 3,9	15,5±4,2	16,1±4,2	16,8± 3,9

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у женщин, участниц программ ЭКО

Данные УЗИ-исследования, проведенные на 5–7-й день менструального цикла представлены в таблице 8. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у всех обследованных не выявили значимых статистических различий. Показатели средней толщины эндометрия, размер матки и объем яичников у женщин были сопоставимы в группах и не зависели от исхода программ в проводимом исследовании.

Как видно из таблицы 8, у пациенток, участвующих в программе исследования обеих групп, при УЗИ статистически значимых различий в размерах тела матки и объемах яичников не выявлено.

Таблица 8 – Результаты УЗИ органов малого таза у женщин, участниц программ экстракорпорального оплодотворения

Параметры	Основная группа (n=63)		Группа Сравнения(n=65)		Контрольная группа(n=45)
	Б+ n=25	Б- n=38	Б+ n=27	Б- n=38	
Продольный размер матки (см)	4,2±0,38	4,0±0,36	4,1±0,44	3,9±0,33	4,0±0,46
Поперечный размер матки(см)	3,2±0,63	3,4±0,60	3,1±0,48	3,5±0,50	3,0±0,49
Передне-задний размер матки(см)	4,1±0,53	4,2±0,51	4,2±0,49	4,2±0,51	4,1±0,52
М-эхо (см)	0,62±0,16	0,63±0,16	0,65±0,15	0,66±0,17	0,61±0,13
Объем правого яичника	6,41 ±0,23	6,47 ±0,25	6,38 ±0,21	6,42 ±0,23	6,39±0,20
Объем левого яичника	6,42±0,21	6,44±0,20	6,39±0,22	6,44±0,20	6,42±0,22

Следует отметить, что при первичном ультразвуковом обследовании эхо–структура эндометрия у женщин первой группы с хроническим эндометритом была изменена, тогда как эхографические изменения структуры эндометрия у женщин группы сравнения встречались крайне редко. Данные об изменении эхо-структуры эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Эхо структура эндометрия у женщин, участниц программ ЭКО

Параметры	Основная группа n= 63				Группа сравнения n= 65			
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%
Неоднородный контур Эндометрия	8	32,0	12	31,5	1	3,7	3	7,9
Повышенная эхогенность Эндометрия	7	28,0	10	26,3	1	3,7	2	5,3
Расширение полости Матки	5	20,0	8	21,1	-		1	2,6
Гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия	3	12,0	7	18,4	-	-	-	-
Наличие газовых пузырьков	2	8,0	4	10,5	-	-	-	-

У каждой пациентки основной группы (ХЭ) отмечается наличие нескольких из перечисленных эхографических признаков хронического эндометрита.

Гистероскопическое исследование эндометрия обследованных пациенток, участниц программ ЭКО

В нашем исследовании гистероскопия, аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание (по показаниям) с гистологическим заключением проводилась у всех женщин основной группы и группы сравнения (100%) на 7–10-й день менструального цикла. Показаниями для проведения гистероскопии (ГС) являлись полип эндометрия, нарушения менструального цикла, заключения УЗИ эндометрия, а так же неудачи в программе ЭКО ПЭ. Результаты гистероскопического исследования эндометрия отображены в таблице 10.

Таблица 10 – Гистероскопические заключения обследованных пациенток, участниц программ ЭКО

Признаки	Основная группа n= 63				Группа сравнения n= 65			
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%
Неравномерная толщина слизистой	11	44,0	18	47,3	2	7,4	4	10,5
-истончение	8	72,7	14	77,8	1	50,0	3	75,0
-гипертрофия	3	27,3	4	22,2	1	50,0	1	25,0
Неравномерная окраска слизистой, в т.ч.	17	68,0	27	71,1	4	14,8	6	15,8
- тусклая	5	29,4	12	44,4	1	25	2	33,3
-белесовато-мраморная	7	41,2	13	48,1	1	25	1	16,6
-очаги гиперемии («с-м клубники»)	9	52,9	19	70,3	-	- -	- -	-
-мелкие кровоизлияния	6	35,3	11	40,7	2	50	3	50
Внутриматочные синехии	3	12,0	7	18,4	-	-	-	-

Данные гистероскопического исследования имели существенные различия в группах. Неравномерность толщины слизистой выявлялась более, чем в 4 раза (68,0–71,1% у женщин основной группы (с ХЭ) и 14,8–15,8% из группы

сравнения) и была ассоциирована с исходом программы ЭКО и ПЭ. Однако, при отрицательном исходе в основной группе отмечалось максимальное количество женщин с истонченной слизистой. Кроме того, отмечена неравномерная окраска слизистой и наличие внутриматочных синехий у женщин данной же группы, что также отразилось на исходе программы. Проведенное морфологическое исследование биоптата, полученного во время гистероскопии, представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты гистологического исследования эндометрия у женщин, участниц программ экстракорпорального оплодотворения

Гистологические признаки	Основная группа n= 63				Группа сравнения n= 65			
	Б(+) n=25	%	Б(-) n=38	%	Б(+) n=27	%	Б(-) n=38	%
Лимфоидная инфильтрация	21	84,0	36	94,7	0	-	0	-
Наличие плазматических клеток	11	44,0	18	47,4	0	-	0	-
Склероз стромы	24	96,0	38	100	0	-	0	-
Наличие мелких кист	6	24,0	9	23,7	0	-	0	-
Атрофия желез	8	32,0	13	34,2	0	-	0	-
Утолщение стенки сосудов	7	28	11	28,9	0	-	0	-

Таким образом, результаты гистологического исследования в 1 фазу менструального цикла демонстрируют, что наличие лимфоцитарных инфильтратов вокруг желез (более 80%), плазматических клеток (более 40%), очагов фиброза в строме (более 95%) и в стенке спиральных артерий (28%)в базальном слое эндометрия подтверждают диагноз хронического эндометрита.

Согласно полученным данным, при гистологическом исследовании эндометрия склероз стромы отмечался в большинстве случаев обследованных женщин с хроническим эндометритом, отмечено некоторое влияние на исход программы. Частота выявления плазматических клеток и лимфоидной инфильтрации в тканях эндометрия у женщин основной группы была также значительно выше и влияла на исход программы.

Таким образом, полученные результаты гистологического исследования эндометрия в первую фазу менструального цикла подтверждают наличие выраженных изменений эндометрия у женщин, участниц ЭКО с ХЭ.

3.3. Клиническая характеристика циклов ЭКО и ПЭ у женщин участниц программ ЭКО.

Супружеским парам (n=128), включенным в настоящее исследование, было проведено лечение в программе ЭКО и ПЭ. Результаты стимуляции функции яичников, фолликулогенеза, оогенеза, раннего эмбриогенеза представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели фолликулогенеза, оогенеза, раннего эмбриогенеза у участниц программ экстракорпорального оплодотворения

Показатели	Основная группа (n=63)		Группа сравнения (n=65)	
	Б + n=25	Б - n=38	Б + n=27	Б - n=38
Начальная доза рФСГ (МЕ)	182,1±36,8	178,4±39,6	182,1±36,8	178,4±39,6
Количество дней стимуляции	9,5±1,3	9,6±1,8	9,5±1,3	9,6±1,8
Доза рФСГ (МЕ)	1556,1±251,6	1542,2±237,7	1556,1±251,6	1542,2±237,7
Количество фолликулов 17мм d и более	10,0±2,7	9,8±3,6	10,0±2,7	9,8±3,6
Количество полученных Ооцитов	8,4±3,4	8,7±3,8	8,4±3,4	8,7±3,8
Количество зрелых ооцитов	7,4±3,2	7,7±1,1	7,3±3,2	7,7±1,1
Количество эмбрионов	6,3±2,4	6,8±3,1	6,3±2,4	6,8±3,1

Оцениваемые показатели в обеих группах не имели существенных различий. Перенос эмбрионов проводился на 3–5-й день развития эмбрионов, в первый группе 22 женщинам на 3-й день и 41 на 5-й день, а во второй группе 19 пациенткам на 3-й день и 46 на 5-й день соответственно.

Результативность программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно перитонеальным фактором бесплодия ассоциированного с хроническим эндометритом составила 39,7% (25 женщин) и в группе сравнения – 41,5% (27 женщин).

Проведенное клинико-лабораторное исследование установило отсутствие различий в соматическом здоровье, перенесенных гинекологических заболеваниях (за исключением оофорита и полипа эндометрия), менструальной и репродуктивных функциях в обеих группах обследованных женщин, что свидетельствует об общности этиопатологических механизмов трубно-перитонеального вида бесплодия. Однако отличия в результатах гистероскопического исследования (неравномерная толщина слизистой, ее истончение и гипертрофия, наличие синехий, очагов гипертрофии и кровоизлияний) при хроническом эндометрите, подтвержденные данными гистологии эндометрия, указывают на патологические изменения только в репродуктивном органе. Выявленные отличия, безусловно сказавшиеся на результативности экстракорпорального оплодотворения, указывают на то, что женщины с трубно-перитонеальной формой бесплодия, осложненной хроническим эндометритом, нуждаются в персонифицированном подходе при выборе тактики ведения программы экстракорпорального оплодотворения. Для повышения результативности программы в данной группе необходимы дополнительные методы диагностики для выявления остаточных явлений хронического эндометрита и специфического подхода к лечению с целью восстановления рецептивности эндометрия.

ГЛАВА 4.

РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ И ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ ТРУБНОМ БЕСПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Хронический эндометрит является сложной патологией мультифакторного генеза, негативно влияющей на эффективность лечения бесплодия методами ЭКО с увеличением количества попыток, поэтому необходим комплексный подход в оценке функционального состояния эндометрия и готовности его к имплантации, учитывающий содержание реактантов воспаления и показателей иммунного статуса, как в общей циркуляции, так и непосредственно во внутриматочном содержимом.

4.1. Сывороточные концентрации регуляторно-транспортных белков при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом.

Для уточнения влияния хронического воспалительного процесса в эндометрии на показатели регуляторно-транспортных белков в общей циркуляции были изучены концентрации α1-антитрипсина (α1-АТ), α2-макроглобулина (α2-МГ), лактоферрина, ассоциированного с беременностью α2-гликопротеина (АБГ), альбумина и общего белка в сыворотке крови участниц ЭКО с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным ХЭ, до назначения стимуляции суперовуляции (16 женщин). В качестве групп сравнения использовалась сыворотка крови здоровых женщин (контроль), а также участниц ЭКО с трубно-перитонеальным бесплодием, неосложненным ХЭ (изолированный трубный фактор) до назначения стимуляции суперовуляции (группа сравнения – 16 человек).

Как показали проведенные исследования у пациенток участниц ЭЕКО из группы сравнения, подготовленных к программе (прошедших обследование и при необходимости лечение), концентрации альбумина, общего белка, а также полифункциональных белков (лактоферрина, α1-АТ и α2-МГ) не отличались от показателей здоровых женщин (таблица 13).

Таблица 13 – Концентрация регуляторно-транспортных белков в крови участниц ЭКО с трубно-перитонеальным бесплодием перед вступлением в программу

Показатели	Контроль– здоровые (n=45)	Основная группа (хр. эндометрит) n=16	Группа сравнения n=16
α2-МГ (г/л)	2,53±0,13	2,52±0,1	2,52±0,10
95%ДИ	*2,3- 2,77*	*2,31-2,73*	*2,23-2,91*
α1-АТ (г/л)	2,98±0,11	3,51±0,09 **p=0,008;** *p1=0,09*	3,09±0,22
95%ДИ	*2,6-3,45*	*3,31-3,71*	*2,63-3,55*
ЛФ (мг/л)	1,02±0,12	0,94±0,14	1,05±0,05
95%ДИ	*0,65-1,15*	*0,64-1,23*	*0,94-1,15*
АБГ (г/л)	0,008±0,001	0,006±0,002	0,009±0,002
95%ДИ	*0,004-0,012*	*0,002-0,009*	*0,005-0,014*
Альбумин (г/л)	45,44±0,86	44,56±0,99	45,06±0,64
95%ДИ	*43,11-46,17*	*43,03-46,05*	*43,02-46,13*
Общий белок (г/л)	76,23±1,1	77,0±1,4	78,22±0,92
95%ДИ	*74,30-80,92*	*75,45-79,93*	*75,12-80,12*

Пояснения: p–статистическая достоверность отличий от контрольной группы здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией; p1–статистическая достоверность отличий от результатов группы сравнения.

Показатели изученных белков в крови женщин при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном ХЭ, были также сопоставимы с результатами здоровых женщин и показателями группы сравнения, за исключением повышенной концентрации одного из основных ингибиторов протеиназ, а также белка острой фазы – α1-антитрипсина.

Таким образом, показатели большинства изученных регуляторно-транспортных белков в крови (α2-МГ, АБГ, ЛФ, альбумина) были сопоставимы у здоровых женщин и участниц ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии перед вступлением в программу.

4.2. Показатели белков и цитокинов в составе эндометриальной жидкости при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом.

Поскольку патологические процессы, происходящие при хроническом эндометрите в значительной степени локализованы и не имеют ярко выраженных клинических проявлений, мы проанализировали количественные изменения в составе эндометриальных смывов для некоторых регуляторно-транспортных белков, как локально синтезируемых клетками эндометрия (ЛФ), так и сывороточного происхождения (α1-АТ, α2-МГ, АБГ и альбумин), а также цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ) и эндотелиального фактора роста –VEGF. Сбор эндометриальных смывов осуществлялся на 19–21-й день менструального цикла (предшествующего лечебному циклу экстракорпорального оплодотворения), для определения концентрации потенциально перспективных маркеров не только прогноза результативности программы, но и диагностических маркеров воспаления. В качестве фертильного контроля использовались смывы у 10 здоровых женщин-добровольцев, полученные также на 19–21-й день менструального цикла.

Результаты анализа содержания регуляторных и транспортных белков, влияющих на синтез и секрецию цитокинов, а также транспортирующих их представлены в таблице 14.

Проведенное исследование установило, что при трубном факторе бесплодия, ассоциированным с хроническим эндометритом, наблюдается выраженное изменение белкового состава эндометриальных смывов.

Таблица 14 – Концентрации регуляторно-транспортных белков и цитокинов в эндометриальных смывах у женщин при трубно-перитонеальном бесплодии.

Показатели	Контроль (здоровые) n=10	Основная группа n=38	Группа сравнения n=26
РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ			
альбумин (г/л)	0,12±0,03	0,35±0,05 **p=0,017;p1=0,025**	0,19±0,03
α2-МГ (мг/л)	0,91±0,25	5,14±0,9 **p=0,032;p1=0,009**	2,66±0,37 **p1=0,007**
ЛФ (мг/л)	1,45±0,2	0,69±0,09 **p1=0,0005**	0,54±0,06 **p1<0,0001**
IgG(мг/л)	13,0±2,41	12,77±1,23	9,94±1,42
ЦИТОКИНЫ (пкг/мл)			
ФНО-α	1,0±0,4	2,6±0,3	2,5±0,5
ИЛ-6	50,8±14,7	78,4±17,6	39,8±8,8
ИЛ-8	299±42,7	254,7±25,1	245±27,1
IFN-γ	7,6±0,6	9,1±0,4	8,8±0,4
VEGF	201±67,3	**319,4±56,4 p=0,016**	139,1±30,4

Пояснения: p–статистическая достоверность различий между группой ХЭ и группой сравнения; p1–статистическая достоверность отличий от контрольной группы здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией.

При сопоставлении данных группы с трубным бесплодием, осложненным ХЭ (основная), и здоровых женщин, отмечено статистически достоверное повышение концентрации α2-МГ (в 5,5 раз) и альбумина (в 3 раза), при статистически значимом снижении уровня лактоферрина (в 2 раза) в смывах участниц ЭКО в сравнении со здоровыми женщинами.

В группе сравнения (изолированный трубный фактор) изменения вышеперечисленных показателей были выражены в значительно меньшей степени – при сходном снижении содержания ЛФ (в 2,5 раза), уровень α2-МГ был повышен только в 2,5 раза, а уровень альбумина практически не отличался от данных у здоровых женщин.

Содержание IgG в группах участниц ЭКО статистически значимо не отличалось от уровня IgG в группе контроля.

Изучение концентрации цитокинов в эндометриальных смывах пациенток с бесплодием, ХЭ продемонстрировало значимое увеличение локальной секреции эндотелиального фактора роста (VEGF), в то время как при бесплодии трубного генеза, неосложненного ХЭ (группа сравнения), уровни данного показателя не отличалось от контрольных значений. Концентрации других изученных цитокинов, включая высокочувствительный провоспалительный ФНО-α, иммуномодулирующий ИЛ-6, а также хемокин ИЛ-8 и ИФН-γ, статистически значимо не отличались от показателей, характерных для здоровых фертильных женщин контрольной группы.

Для определения прогностической ценности изученных показателей при применении ВРТ технологий, группы женщин с трубным фактором бесплодия (основная и сравнения) были ретроспективно разделены на подгруппы, согласно исходу программы ЭКО.

Анализ концентраций белкового содержимого в составе эндометриальных смывов этих групп пациенток выявил различия, которые позволили предложить определение уровней некоторых белков в составе смывов как перспективных прогностических маркеров исхода применения ВРТ (таблица 15).

При бесплодии, осложненном ХЭ, и отрицательном результате программы, содержание α2-МГ в эндометриальных смывах было максимально высоким: в 3 раза выше, чем у женщин с положительным исходом ЭКО; в 2,5–2,7 раз выше, чем у женщин из группы сравнения (независимо от исхода) и в 8 раз выше, чем у фертильных женщин в контрольной группе.

Уровни лактоферрина в смывах пациенток с ХЭ были снижены, а альбумина – повышены и не зависели от исхода ЭКО, однако при отрицательном результате программы выраженность изменений и, соответственно, достоверность отличий от контроля, были выше. В группе сравнения подобных зависимостей и тенденций не наблюдалось.

Концентрация IgG в составе эндометриальных смывов при бесплодии была подвержена значительным индивидуальным колебаниям, однако максимально высокие показатели (22–33 мг/л) определялись в 33% случаев у пациенток с хроническим эндометритом и отрицательном исходе программы.

В других подгруппах уровни IgG> 22мг/л выявлялась только в 8–15% случаях.

Таблица 15 – Содержание регуляторно-транспортных белков в составе эндометриальных смывов в зависимости от исхода программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии

Группы		Альбумин (г/л)	α2-МГ (мг/л)	ЛФ (мг/л)	IgG (мг/л)
Контрольная группа (фертильные) n=10		0,12±0,03	0,91±0,25	1,45±0,2	13,0±2,41
Основная группа	ЭКО берем + (n=17)	0,3±0,07 **p2=0,049**	2,49±0,33 **p2=0,003**	0,81±0,17 **p2=0,027**	10,43±1,13
	ЭКО берем – (n=21)	**0,37±0,06 p=0,016 p2=0,01**	**7,28±1,49 p=0,03 p1=0,007 p2=0,007**	0,59±0,08 **p2<0,0001**	14,63±1,94
Группа сравнения	ЭКО берем + (n=13)	0,21±0,04	2,47±0,48 **p2=0,016**	0,54±0,08 **p2=0,0001**	8,47±1,36
	ЭКО берем – (n=13)	0,16±0,04	2,84±0,59 **p2=0,013**	0,53±0,1 **p2=0,0002**	11,42±2,5

Пояснения: p–статистическая достоверность различий между группой с ХЭ и группой сравнения; p–статистическая достоверность различий между подгруппами по исходу ЭКО (берем + или -); p2–статистическая достоверность отличий от контрольной группы здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией.

Изучение изменений концентраций цитокинов в составе эндометриальных смывов в зависимости от исхода программ ЭКО позволило установить, что при неблагоприятном исходе программы содержание провоспалительного ФНО-α значимо повышено как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица 16). Показатели хемокина–ИЛ-8, ИЛ-6 и IFN-γ не зависели от исхода и были сопоставимы в группах участниц ЭКО.

Таблица 16 – Концентрации провоспалительных цитокинов (пкг/мл) в составе внутриматочных смывов у женщин в программе ЭКО при хроническом эндометрите, в зависимости от исхода программы

Показатели	Контроль	Основная группа		Группа сравнения	
		ЭКО (+) n=15	ЭКО (-)n=13	ЭКО (+)n=10	ЭКО (-)n=10
ФНО-α	1,0±0,4	2,0±0,4	**3,4±0,4** p=0,0004 p1=0,035	1,5±0,3	**3,5±0,8** p=0,0120 **p1=0,03**
ИЛ-6	50,8±14,7	67,7±15,7	89,9±33	36,1±6,6	43,5±16,8
ИЛ-8	299±42,7	260,2±38,7	238,4±30,5	309±15,5	200±42,3
IFN-γ	7,6±0,6	8,6±0,4	9,6±0,8	8,4±0,3	9,2±0,7
VEGF	237±71,1	372±81,7	261,4±77,4	165,3±43,2	114,9±43

Пояснения: p–статистическая достоверность различий между больными и группой контроля; p1–статистическая достоверность различий между подгруппами по исходу ЭКО (берем + или -)

Таким образом, концентрации регуляторно-транспортных белков и цитокинов в составе эндометриальных смывов при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом резко отличались от содержания белков и цитокинов в смывах здоровых женщин и группы сравнения: повышенным уровнем белков, сывороточного происхождения (α2-МГ и альбумина), а также фактора роста (VEGF) и сниженным лактоферрина, синтезируемого эпителиальными клетками эндометрия. Повышенное содержание белков сывороточного происхождения различной молекулярной массы (α2-МГ – 720 кД, альбумин – 56 кД) в составе смывов указывает на увеличение неселективной проницаемости сосудов эндометрия при хроническим эндометрите и свидетельствует в пользу остаточных проявлений воспаления, а низкая концентрация белка–лактоферрина, обладающего выраженной противовирусной и противомикробной активностью, подтверждает несостоятельность эндометриальной ткани, как защитного барьера и является необходимым условием для хронизации воспалительного процесса. Предикторами отрицательного исхода программ ЭКО являются максимально высокие уровни α2-МГ в составе эндометриальных

смывов участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, на фоне повышенных концентраций альбумина, ФНО-α, IgG и низких показателей лактоферрина. Вышеописанные изменения можно использовать в качестве не только прогностических, но и дополнительных диагностических критериев хронического эндометрита при трубно-перитонеальном бесплодии.

4.3. Влияние стимуляции суперовуляции на содержание регуляторно-транспортных белков в венозной крови участниц программ ЭКО.

Для оценки влияния медикаментозной предгравидарной подготовки на малоизученные показатели регуляторных белков (α1-АТ, α2-МГ, ЛФ, АБГ), транспортных (альбумин и α2-МГ) и общего белка в крови женщин при трубно-перитонеальном бесплодии было проведено сравнительное изучение результатов первичного обследования (до стимуляции суперовуляции) и изменения концентраций вышеперечисленных белков после стимуляции, перед TVP-пункцией.

Установлено, что уровень большинства показателей существенно не изменялся после проведения стимуляции суперовуляции и не отличался от показателей здоровых женщин контрольной группы при изучении сыворотки венозной крови, полученной от женщин с бесплодием трубного генеза, ассоциированного либо не ассоциированного с хроническим эндометритом (таблица 17). Исключение составило снижение содержания α1-АТ в крови после стимуляции суперовуляции в основной группе. Кроме того, концентрация АБГ (эстроген-зависимого белка) в крови пациенток программы ЭКО, независимо от наличия или отсутствия хронического эндометрита, резко повышалась в 21–29% случаев (в 3–5 раз) после проведения гормональной подготовки. В то время как у большинства пациенток (71–79%) показатели АБГ оставались неизменными (в таблице 17 представлены среднестатические значения).

Таблица 17 – Влияние предгравидарной подготовки на показатели белков в сыворотке крови бесплодных женщин, участвующих в программе ЭКО

Показатели	Контроль n=45	Основная группа (хронический эндометрит при трубном факторе бесплодия)		Группа сравнения (трубный фактор бесплодия без хронического эндометрита)	
		до n=16	перед TVP (n=63)	до n=16	перед TVP (n=65)
α2-МГ (г/л)	2,53±0,13	2,52±0,1	2,52±0,07	2,52±0,10	2,48±0,08
95%ДИ	*2,3-2,77*	*2,31-2,73*	*2,37-2,67*	*2,23-2,91*	*2,31-2,65*
α1-АТ (г/л)	2,98±0,11	3,51±0,09 **p=0,008**	3,16±0,08 **p1=0,038**	3,09±0,22	3,06±0,1
95%ДИ	*2,6-3,45*	*3,31-3,71*	*2,99-3,32*	*2,63-3,55*	*2,87-3,27*
ЛФ (мг/л)	1,02±0,12	0,94±0,14	1,15±0,06	1,05±0,05	0,85±0,08
95%ДИ	*0,65-1,15*	*0,64-1,23*	*1,04-1,28*	*0,94-1,15*	*0,72-1,0*
АБГ (г/л)	0,008±0,001	0,006±0,002	0,031±0,009	0,009±0,002	0,022±0,003
95%ДИ	*0,004-0,012*	*0,002-0,009*	*0,013-0,048* **p1=0,021**	*0,005-0,014*	*0,016-0,028* p=0,06 **p1=0,024**
Альбумин (г/л)	45,44±0,86	44,56±0,99	44,44±0,43	45,06±0,64	44,71±0,53
95%ДИ	*43,11-46,17*	*43,03-46,05*	*43,58-45,31*	*43,02-46,13*	*43,64-45,77*
Общий белок (г/л)	76,23±1,1	77,0±1,4	77,06±0,67	78,22±0,92	77,75±0,82
95%ДИ	*74,30-80,92*	*75,45-79,93*	*75,69-78,42*	*75,12-80,12*	*76,09-79,41*

Пояснения: p–статистическая достоверность отличий от контрольной группы здоровых женщин с сохраненной репродуктивной функцией; p1–ст. достоверность различий до и после гормональной подготовки.

Таким образом, используемые в предгравидарной подготовке препараты не оказывают существенного влияния на содержание изученных показателей в крови пациенток программ ЭКО. Это подтверждается неизменными сывороточными уровнями альбумина, α2-МГ, которые составляют основную долю белкового спектра крови, а также общего белка после стимуляции суперовуляции. Снижение концентрации острофазового белка–α1-АТ в сыворотке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, после стимуляции суперовуляции перед трансвагинальной пункцией мож-

но рассматривать как благоприятный фактор, свидетельствующий о снижении признаков воспалительной реакции (α1-АТ-один из основных ингибиторов протеиназ и положительный острофазовый реактант).

Повышение уровня эстрогензависимого белка – АБГ в крови участниц программ ЭКО в ответ на стимуляцию суперовуляции эстроген-содержащими препаратами (в 21–29% случаев), независимо от формы бесплодия, является общебиологической реакцией и свидетельствует, прежде всего, об индивидуальной чувствительности эстрогеновых рецепторов.

4.4. Содержание регуляторно-транспортных белков и цитокинов в крови участниц программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом в зависимости от результативности

Для выявления значимости определения концентраций регуляторно-транспортных белков (ЛФ, α2-МГ, α1-АТ, альбумин) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ) в прогнозе исхода программ ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии был проведен сравнительный анализ зависимости вышеперечисленных показателей от результативности. Исследовалась сыворотка крови участниц программ ЭКО двух групп (основная и сравнения) после стимуляции суперовуляции, перед переносом эмбрионов в матку. В зависимости от исхода программы показатели в каждой группе были разделены на подгруппы.

Как показало проведенное исследование при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом с нерезультативным исходом программы, была значимо снижена сывороточная концентрация альбумина (таблица 18). Содержание лактоферрина в крови женщин при бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, было значимо выше при отрицательном исходе и близко к достоверному при положительном, при сопоставлении с группой сравнения. Кроме того, суммарная концентрация лактоферрина (независимо от исхода) в крови женщин при бесплодии, осложненном ХЭ была высокодостоверно выше концентрации белка в группе сравнения (1,18±0,06 мг/л и 0,83±0,06 мг/л, $p< 0,0001$). Однако зависимости концентрации белка от исхода беременности, как

в группе с ХЭ, так и в группе сравнения нами, не выявлено. Показатели α1-АТ, α2-МГ, и общего белка также не зависели от исхода программы. Кроме того, при положительном результате у женщин основной группы количество участниц с повышенной концентрацией эстроген-зависимого белка – АБГ в крови превышало количество участниц с отрицательным исходом в среднем на 11–14%.

Показатели изученных белков в крови женщин с трубно-перитонеальным бесплодием при отсутствии хронического эндометрита (группа сравнения) не зависели от исхода программы и не отличались от показателей контрольной группы – здоровых.

Таблица 18 – Белки сыворотки крови у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в зависимости от исхода программы ЭКО

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	Бер (-) n=38	Бер (+) n=25	Бер (-) n=38	Бер (+) n=27
α2 –МГ г/л	2,45±0,1	2,57±0,08	2,5±0,11	2,45±0,13
95%ДИ	*2,26-2,65*	*2,41 -2,73*	*2,28 – 2,73*	*2,18 – 2,73*
α1-АТ г/л	3,16±0,12	3,15±0,11	3,21±0,12	2,9±0,16 *p1=0,12*
95%ДИ	*2,91 – 3,4*	*2,92 – 3,38*	*2,9 – 3,46*	*2,54 – 3,18*
Лактоферрин в мг/л	1,23±0,08 **p=0,0025**	1,11±0,09 ***p=0,051***	0,82±0,07	0,88±0,09
95%ДИ	*1,04 -1,39*	0,92 -1,29	*0,68 -0,96*	*0,68 – 1,08*
АБГ в г/л	**74%** 0,011±0,002	**85%** 0,01±0,001	**71%** 0,012±0,002	**71%** 0,008±0,002
95%ДИ	*0,007-0,015*	*0,007-0,013*	*0,008-0,016*	*0,0084-0,011*
	26% 0,13±0,06	**15%** 0,06±0,1	**29%** 0,054±0,007	**29%** 0,046±0,006
95%ДИ	*0,017-0,27*	*0,027-0,095*	*0,037-0,071*	*0,032-0,059*
Альбумин г/л	43,23±0,73 **p1=0,009**	45,42±0,43	44,16±0,91	45,28±0,5
95%ДИ	*41,7-44,76*	*44,53-46,3*	*42,26-45,06*	*44,23-46,33*
Общий белок г/л *95%ДИ*	76,91±0,85 *77,1-78,68*	77,2±1,05 *75,01-79,39*	77,01±1,19 *74,51-79,5*	78,62±1,08 *76,33-80,93*

Пояснения: Р – достоверность различий данных между подгруппами пациенток ЭКО с ХЭ Б (+) или Б (-) с аналогичными из группы сравнения ; Р1– сравнения внутри групп по исходам Б (+) и Б (-).

Проведенное исследование продемонстрировало независимость показателей цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6 и ИФН-γ) от результативности программ ЭКО (таблица 19). Уровни ФНО-α у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом в нерезультативных программах были значимо выше как в сравнении с результативной подгруппой, так и при сопоставлении с данными, полученными в подгруппе сравнения. Однако, необходимо отметить, что эти изменения не выходили за пределы нормативных значений у здоровых женщин.

Таблица 19– Концентрация цитокинов (пкг/мл) сыворотки крови женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом в зависимости от исхода программы ЭКО

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	Бер (-) n=17	Бер(+) n=18	Бер (-) n=20	Бер (+) n=16
ФНО-α	2,2±0,3 **p1=0,008** **p=0,042**	1,2±0,2	1,3±0,3	1,7±0,3
95% ДИ	*1,6-2,9*	*0,6-1,6*	*0,7-1,9*	*1,1-2,2*
ИЛ-8	4,7±1,1	3,1±0,5	4,4±0,9	4,1±0,5
95% ДИ	*2,3-7,1*	*2,1-4,1*	*2,6-6,3*	*3,0-5,3*
ИЛ-6	1,3±0,1	1,8±0,4	1,9±0,2	1,3±0,2
95% ДИ	*1-1,6*	*1-2,6*	*1,4-2,5*	*0,8-1,7*
ИФН-γ	5,9±0,6	5,6±0,4	5,5±0,6	5,5±0,6
95% ДИ	*4,7-7,1*	*4,7-6,4*	*4,3-6,7*	*4,2-6,6*

Пояснения: Р – достоверность различий данных между группами пациенток ЭКО осложненном ХЭ и группы сравнения; Р1– сравнения внутри групп по исходам Б(+) и Б(-)

Таким образом, несмотря на то, что цитокины играют значительную роль в патогенетических механизмах хронического эндометрита, по мнению некоторых авторов, их определение в сыворотке крови для оценки результативности лечения трубно-перитонеального бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения имеет ограниченную эффективность. В качестве вспомогательного критерия целесообразно только определение ФНО-α. Наибольшую информативность в качестве прогностических критериев отрицательного исхода

программ экстракорпорального оплодотворения при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, по нашим данным, имеет определение в крови участниц концентраций альбумина перед TVP-пункцией. Сниженный уровень в крови альбумина на фоне повышенной концентрации ФНО-α и лактоферрина – являются признаками системности воспалительного процесса и свидетельствуют о наличии остаточных проявлений воспалительной реакции при нерезультативном исходе экстракорпорального оплодотворения.

4.5. Концентрация регуляторно-транспортных белков и цитокинов в составе фолликулярной жидкости в зависимости от исхода программы ЭКО

С целью поиска дополнительных критериев прогноза программ экстракорпорального оплодотворения были исследованы образцы фолликулярной жидкости на содержание белков с регуляторно-транспортными функциями (α1-АТ, α2-МГ, альбумин, лактоферрина), а также общего белка и цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6,ИЛ-8, ИФН-γ) у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Проведенное исследование показало, что концентрации α1-АТ и α2-МГ в составе фолликулярной жидкости были сопоставимы и не зависели от исхода программы ЭКО (таблица 20). Содержание лактоферрина также не различалось в группах пациенток.

Уровни транспортного белка, сывороточного происхождения – альбумина в составе ФЖ женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, были статистически значимо снижены, достигая минимальных величин в программах ЭКО с отрицательным исходом.

Не случайность этого явления подтверждается дополнительно статистически значимо сниженными показателями общего белка в составе ФЖ данной группы женщин. Учитывая процентное соотношение суммарных концентраций α2-МГ, α1-АТ и ЛФ от общего белка и альбумина (около 0,001%), можно заключить, что белковый потенциал фолликулярной жидкости при бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, резко снижен, в основном, за счет транспортного белка – альбумина.

Таблица 20 – Регуляторно-транспортные белки в фолликулярной жидкости женщин при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненном хроническим эндометритом, в программах экстракорпорального оплодотворения

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	Объедин. группа n=51	Бер. (-) n=29	Бер.(+) n=22	Объедин. группа n=65	Бер.(-) n=41	Бер.(+) n=24
α2-МГ мг/л	0,14±0,02	0,14±0,02	0,14±0,02	0,15±0,01	0,17±0,01	0,14±0,02
95%ДИ	*0,1-0,17*	*0,1-0,17*	*0,1-0,17*	*0,12-0,17*	*0,14-0,19*	*0,1-0,18*
ЛФ мг/л	0,21±0,01	0,23±0,03	0,2±0,02	0,21±0,02	0,21±0,02	0,21±0,03
95%ДИ	*0,15-0,26*	*0,1-0,28*	*0,16-0,23*	*0,15-0,25*	*0,16-0,26*	*0,14-0,27*
α1-АТ г/л	0,22±0,02	0,22±0,02	0,23±0,02	0,23±0,01	0,23±0,01	0,23±0,01
95%ДИ	*0,18-0,27*	*0,18-0,27*	*0,18-0,27*	*0,18-0,26*	*0,19-0,27*	*0,2-0,3*
Альбумин г/л	39,2±0,8 **p=0,003**	37,19±1,3 **p=0,002 p1=0,009**	41,54±0,62 *P=0,06*	42,1±0,4	42,11±0,5	42,07±0,52
95%ДИ	*36,77-41,61*	*34,50-39,88*	*40,25-42,84*	*41,03-43,2*	*41,08-43,15*	*40,97-43,16*
Общий белок г/л	56,0±1,5 **p=0,0002**	52,0±2,15 **p<0,0001 p1=0,002**	60,96±1,26	62,1±0,5	61,85±0,5	62,49±0,83
95%ДИ	*50,2-59,7*	*47,5-56,51*	*58,28-63,65*	*60,78-62,6*	*60,81-62,89*	*60,75-64,24*

Пояснения: Р – достоверность различий данных между группами пациенток ЭКО, осложненным ХЭ, и группы сравнения; Р1–сравнения внутри групп по исходам Б(+) и Б(-).

Таким образом, для повышения эффективности прогноза программы ЭКО при лечении бесплодия, осложненного хроническим эндометритом, целесообразно дополнительно оценивать содержание общего белка и альбумина в фолликулярной жидкости.

Показатели цитокинов (провоспалительного – ФНО-α, регуляторного – ИЛ-6, хемокина – ИЛ-8 и ИФН-γ) в составе фолликулярной жидкости женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, участвующих в программе ЭКО, были сопоставимы и не зависели от ее исхода, а также наличия или отсутствия хронического эндометрита (таблица 21).

Таблица 21 – Концентрация цитокинов (пкг/мл) в фолликулярной жидкости у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом в программе ЭКО

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	Объедин. группа n=37	Бер.(-) n=19	Бер.(+) n=18	Объедин. группа n=41	Бер.(-) n=21	Бер.(+) n=18
ФНО-α	1,9±0,4	2,2±0,7	1,6±0,5	1,8±0,2	1,5±0,2	2,1±0,4
95% ДИ	*0,9-2,8*	*0,7-3,7*	*0,5-2,8*	*1,3-2,4*	*1,0-2,0*	*1,2-2,9*
ИЛ-8	243,6±14,6	261,2±20,8	223,9±20,2	262,6±10,0	267,0±14,2	257,6±14,3
95% ДИ	*220,8-290,6*	*217,5-304,8*	*181,2-266,7*	*236,7-293,6*	*237,4-296,6*	*227,5-287,7*
ИЛ-6	14,9±1,7	17,5±2,9	12,1±1,7	16,4±1,6	16,5±1,9	16,4±2,8
95% ДИ	*10,9-27,5*	*11,4-23,6*	*8,5-15,6*	*12,6-20,8*	*12,4-20,5*	*10,5-22,3*
ИФН-γ	5,0±0,4	5,4±0,6	4,8±0,5	5,0±0,4	5,0±0,3	5,0±0,5
95% ДИ	*3,6-5,3*	*4,8-6,6*	*3,8-5,8*	*3,5-5,6*	*3,4-5,2*	*3,9-6,0*

Проведенное исследование по изучению некоторых цитокинов и белков, относящихся к острофазовым и обладающим иммунорегуляторными свойствами (α2-МГ, α1-АТ, ЛФ), транспортными (альбумин и α2-МГ), противомикробными (ЛФ), а также свойствами ингибиторов протеиназ (α2-МГ и α1-АТ) в крови, эндометриальных смывах и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, позволило расширить представления о патогенезе данного осложнения и разработать дополнительные диагностические и прогностические критерии при лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения.

ГЛАВА 5.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ИСХОДА ПРОГРАММ ЭКО НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Для разработки общего прогностического алгоритма исхода программ ЭКО при переносе эмбриона в полость матки, с учетом клинико-иммунологического статуса пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, был проведен комплексный статистический анализ результатов исследования. Прогнозируемая величина – отсутствие беременности после проведения процедуры, кодируется – 1, наступление беременности – 0.

5.1. Построение математической модели риска отрицательного исхода программы ЭКО при переносе в полость матки свежего эмбриона у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

Выборка включала в себя 128 пациенток с причиной бесплодия –трубный фактор как изолированный, так и осложненный хроническим эндометритом, которым была проведена процедура ЭКО с переносом «свежего» эмбриона, в 40,6% (52/128) случаев беременность наступила, в 59% (76/128) случаев программа закончилась неудачей (беременность не наступила).

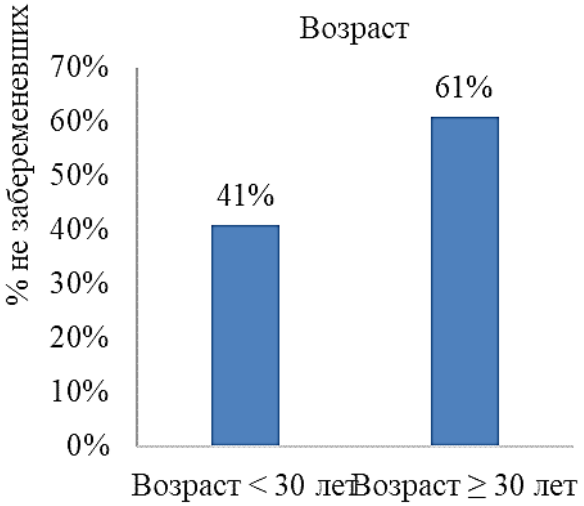
Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками. Для количественных признаков была проведена процедура оптимальной категоризации, которая проводится в 2 этапа. На первом этапе рассчитывались статистически значимые различия величины анализируемого признака в зависимости от исхода программы (с помощью критерия Манна-Уитни -U). На втором этапе для переменных, с выявленными статистически значимыми различиями, рассчитывались веса категорий (WOE). Это процедура поиска критических точек заключалась в итерационном разбиении всего диапа-

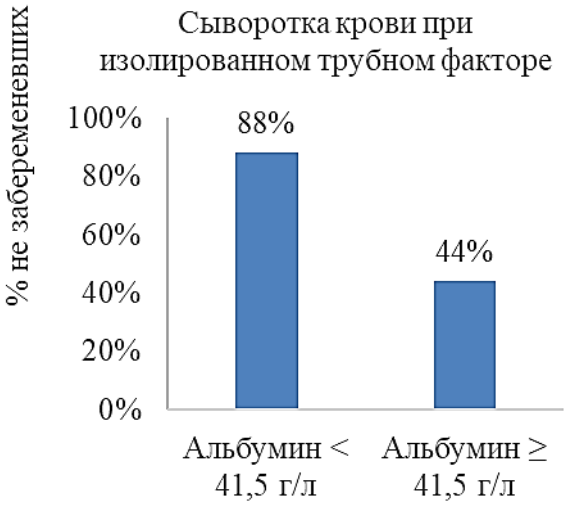
зона изменения количественной величины на отдельные интервалы, между которыми различия частоты встречаемости зависимого признака были максимальными. В таблице приведены найденные диапазоны количественных признаков с указанием частоты отрицательного исхода для каждого диапазона и результаты сравнения частот с помощью критерия χ^2.

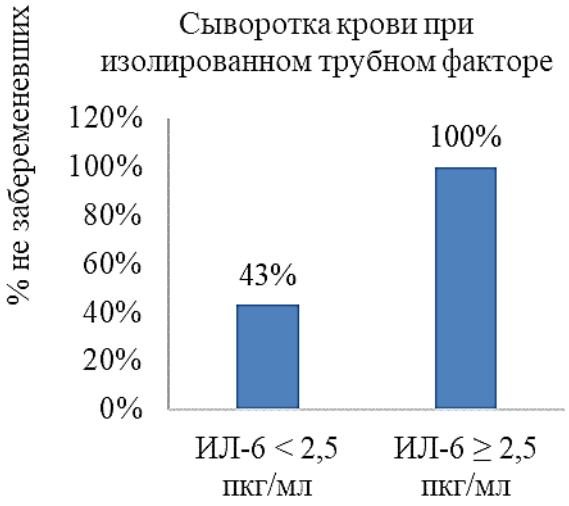
Таблица 22 – Диапазоны количественных признаков и результаты сравнения частот с помощью критерия χ^2

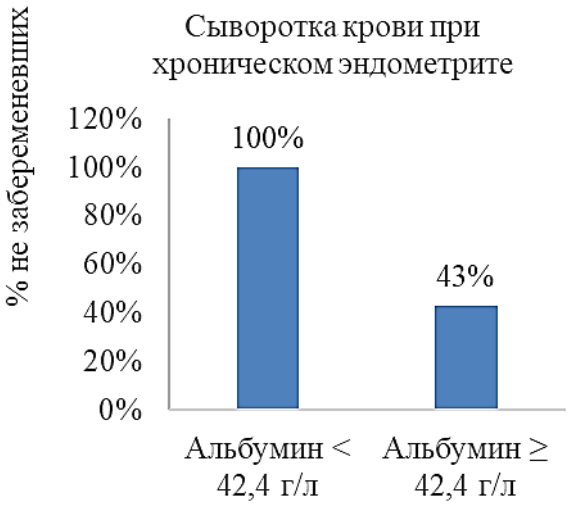
Показатель	U(p)	Критические точки	Отрицательный результат ЭКО	χ^2 (p)
Возраст	2,14 (p=0,033)	<30,0	41% (18/44)	7,05 (p=0,008)
		≥30,0	61% (51/84)	
Изолированный трубный фактор: в сыворотке крови альбумин (в день TVP)	2,17 (p=0,030)	< 41,5	88% (7/8)	4,91 (p=0,027)
		≥41,5	44% (14/32)	
Изолированный трубный фактор: в сыворотке крови ИЛ-6 (в день TVP)	2,32 (p=0,020)	< 2,5	43%(13/30)	7,34 (p=0,007)
		≥2,5	100%(7/7)	
Хронический эндометрит: в сыворотке крови альбумин (в день TVP)	2,04 (p=0,041)	< 42,4	100%(10/10)	10,55 (p=0,001)
		≥42,4	43%(20/46)	
Хронический эндометрит: в сыворотке крови ФНО(в день TVP)	3,31 (p=0,001)	< 3,0	33%(11/33)	11,51 (p=0,001)
		≥3,0	100%(8/8)	
Хронический эндометрит: в фолликулярной жидкости альбумин	2,791 (p=0,005)	< 36,0	100%(7/7)	7,93 (p=0,005)
		≥36,0	42%(16/38)	
Хронический эндометрит: в фолликулярной жидкости общий белок	U=3,59 (p<0,001)	<59,2	58,3% (35/60)	8,86 (p=0,003)
		≥59,2	12,5%(2/16)	
Хронический эндометрит: в маточных смывах α2-МГ	U=2,51 (p=0,012)	< 4,1	33%(15/46)	20,77 (p<0,001)
		≥4,1	95%(18/19)	
		≥59,2	12,5%(2/16)	

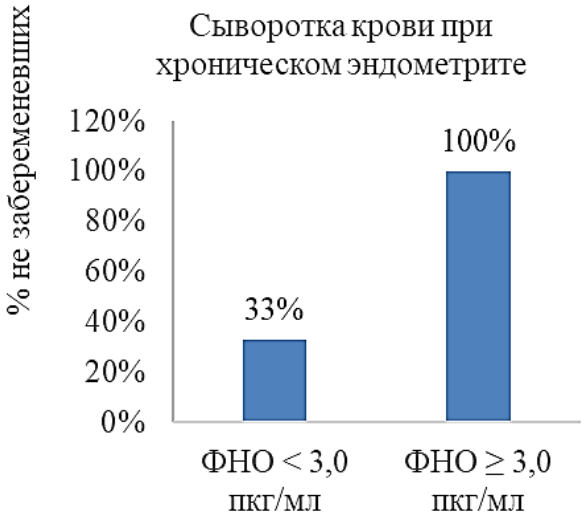
Наглядно данные приведены на рисунке № 5.

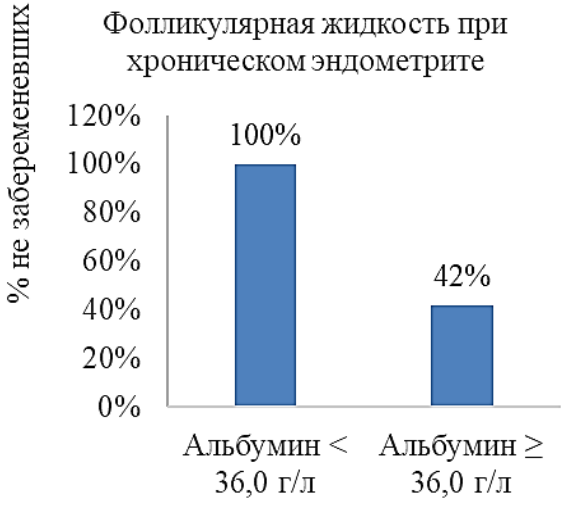

Возраст
% не забеременевших
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
41%
61%
Возраст < 30 лет
Возраст ≥ 30 лет


Сыворотка крови при изолированном трубном факторе
% не забеременевших
100%
80%
60%
40%
20%
0%
88%
44%
Альбумин < 41,5 г/л
Альбумин ≥ 41,5 г/л


Сыворотка крови при изолированном трубном факторе
% не забеременевших
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
43%
100%
ИЛ-6 < 2,5 пкг/мл
ИЛ-6 ≥ 2,5 пкг/мл


Сыворотка крови при хроническом эндометрите
% не забеременевших
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
100%
43%
Альбумин < 42,4 г/л
Альбумин ≥ 42,4 г/л


Сыворотка крови при хроническом эндометрите
% не забеременевших
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
33%
100%
ФНО < 3,0 пкг/мл
ФНО ≥ 3,0 пкг/мл


Фолликулярная жидкость при хроническом эндометрите
% не забеременевших
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
100%
42%
Альбумин < 36,0 г/л
Альбумин ≥ 36,0 г/л

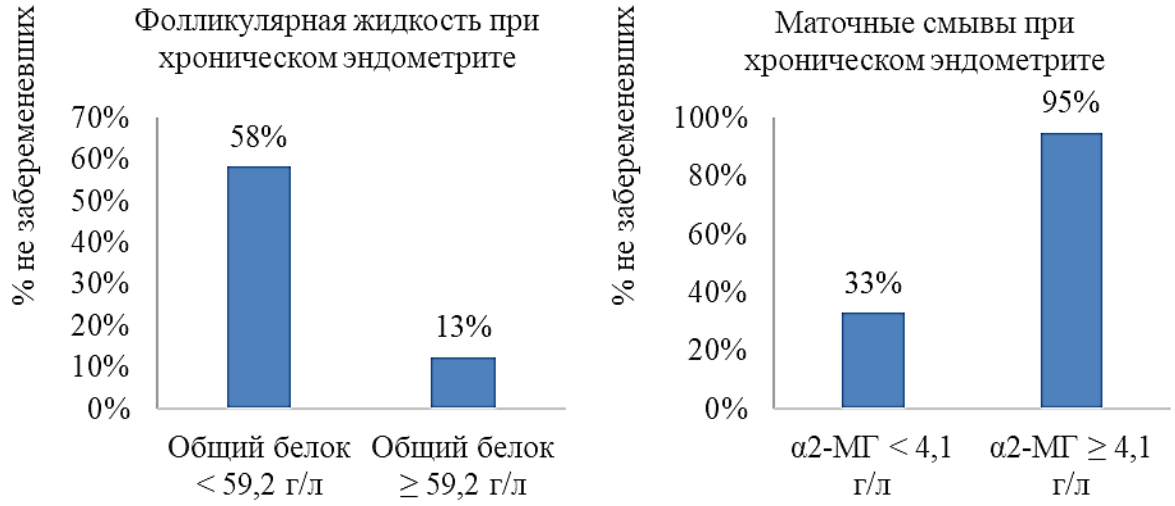


Рисунок 5 – Частота отрицательного исхода до/после выявленных критических точек для количественных признаков.

Все качественные переменные были преобразованы в бинарные dummi-переменные, где для каждой категории исходного показателя создавалась своя переменная, в которой 1 указывает на наличие у пациента данного признака, 0 – отсутствие. В итоге получено 38 входных переменных.

Для построения прогнозирующей модели вся выборка была разделена на обучающую и тестовую, в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определялись параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществлялась проверка качества. Как правило, соотношение обучающей и тестовой выборки составляет 8:2, разделение на выборки проводится методом рандомизации. Таким образом, в обучающую выборку попало 108 наблюдений, а в тестовую 20. Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках приведено в таблице 23.

Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках статистически значимо не отличается χ^2=0,034, p=0,854.

Логистическая регрессия со штрафом (penalizedlogisticregression) была выбрана в качестве метода моделирования. Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины.

Таблица 23 – Распределение прогнозируемой переменной в обучающей и тестовой выборках

Выборка	Прогнозируемая переменная				Всего
	1 – отрицательный результат		0 – беременность наступила		
	абс.	%	абс.	%	
Обучающая	58	54%	50	46%	108
Тестовая	12	60%	8	40%	20
Всего	70	55%	58	45%	128

Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве. Результаты моделирования представлены оценками коэффициентов (b), статистической значимостью входных переменных (p), оцененной с помощью теста Вальда (W), отношением шансов (OR) и его 95% доверительным интервалом, скорректированным относительным риском (RR) и его 95% доверительным интервалом. Скорректированный относительный риск рассчитывался на основе отношения шансов и базовой вероятности отрицательного исхода в неэкспонированной группе для каждого фактора и показывал, во сколько раз наличие данного фактора увеличивает риск отрицательного исхода программы с учетом влияния всех остальных факторов, включенных в модель. Результаты моделирования представлены в таблице 24.

Общая оценка согласия реальных данных и модели оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова χ^2_{HL}=3,5, df=7, p=0,835. Результаты теста свидетельствуют о том, что реальные данные и модель статистически значимо не различались. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок. Полученные значения (D=0,77, df=10, p<0,001) свидетельствуют о том, что кумулятивные распределения вероятностей для «хороших» и «плохих» случаев различаются статистически значимо, то есть модель обладает статистически значимой классифицирующей способностью.

Таблица 24 – Параметры модели прогноза отрицательного результата ЭКОу пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

Факторы	B	W	p	OR	RR
Возраст женщины старше 30 лет при причине бесплодия «Изолированный трубный фактор» ИТФ	0,62	3,88	0,049	1,9[1,04-3,70]	1,3[1,04-3,70]
Возраст женщины старше 30 лет при причине бесплодия «Хронический эндометрит» ХЭ	0,22	3,83	0,050	1,2[1,01-1,58]	1,1[1,01-1,58]
Наличие одного и более выкидышей	0,88	7,09	0,008	2,4[1,26-4,61]	2,4[1,26-4,61]
Повторная попытка ЭКО	0,90	8,79	0,003	2,5[1,36-4,48]	1,6[1,36-4,48]
В маточных смывах: А2-МГ более 4,1 г/л при ХЭ	1,04	9,23	0,002	2,8[1,45-5,56]	1,5[1,45-5,56]
В сыворотке крови: альбумин менее 42,4 г/л при ХЭ	0,73	5,07	0,024	2,1[1,10-3,90]	1,3[1,10-3,90]
В сыворотке крови: ФНО более 3,0 пкг/мл при ХЭ	0,59	3,90	0,048	1,8[1,05-3,26]	1,3[1,01-3,26]
В фолликулярной жидкости: альбумин менее 36,0 г/л при ХЭ	0,52	8,01	0,005	1,7[1,04-3,14]	1,3[1,02-3,24]
В фолликулярной жидкости: общий белок менее 59,2 г/л при ХЭ	0,41	4,40	0,037	1,5[1,03-2,54]	1,2[1,02-3,14]
В сыворотке крови: альбумин менее 41,5 г/л при ИЗФ	0,56	7,03	0,008	1,8[1,03-3,40]	1,2[1,02-3,40]
В сыворотке крови: ИЛ-6 более 2,5 пкг/мл при ИТФ	0,71	4,93	0,026	2,0[1,09-3,81]	1,3[1,09-3,81]

Итоговое уравнение модели прогноза отрицательного исхода программы при пересадке «свежего» эмбриона выглядит следующим образом:

$$p = 1/(1 + \exp(-(-1{,}58 + 0{,}88 * x_3 + 0{,}90 * x_4 + 1{,}04 * x_5 * x_1 + 0{,}73 * x_6 * x_1 + 0{,}59 * x_7 * x_1 + 0{,}52 * x_8 * x_1 + 0{,}41 * x_9 * x_1 + 0{,}56 * x_{10} * x_2 + 0{,}71 * x_{11} * x_2 + 0{,}22 * x_{12} * x_1 + 0{,}62 * x_{12} * x_2))) * 100$$

где p – Риск отрицательного исхода программы

X_1 – Причина бесплодия хронический эндометрит (x_1=1; x_1=0 в обратном случае)

X_2 – Потери бесплодия изолированный трубный фактор (x_2=1; x_2=0 в обратном случае).

X_3 – Наличие выкидышей (x_3=1; x_3=0 в обратном случае)

x_4 – Повторная попытка ЭКО (x_4=1, x_4=0 при первой попытке)

X_5 – Концентрация альфа-2-МГ в маточных смывах выше 4,1 г/л при ХЭ (x_9=1, если концентрация выше 4,1; x_9=0 в обратном случае)

X_6 – Содержание альбумина в сыворотке крови менее 42,4 г/л при ХЭ (x_{10}=1; x_{10}=0 в обратном случае)

X_7 – Концентрация ФНО-а в сыворотке крови более 3,0 пкг/мл при ХЭ (x_{11}=1; x_{11}=0 в обратном случае)

X_8 – Уровень альбумина в фолликулярной жидкости менее 36,0 г/л при ХЭ (x_{12}=1; x_{12}=0 в обратном случае)

X_9 – Концентрация общего белка в фолликулярной жидкости менее 59,2 г/л при ХЭ (x_{13}=1; x_{12}=0 в обратном случае)

x_{10} – Концентрация альбумина в сыворотке крови менее 41,5 г/л при ИТФ (x_{14}=1; x_{13}=0 в обратном случае)

x_{11} – Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови более 2,5 пкг/л при ИТФ (x_{15}=1; x_{13}=0 в обратном случае)

x_{12} – Возраст женщины старше либо равен 30 годам (x_{16}=1; x_{15}=0 в обратном случае)

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве – рисунок 6.

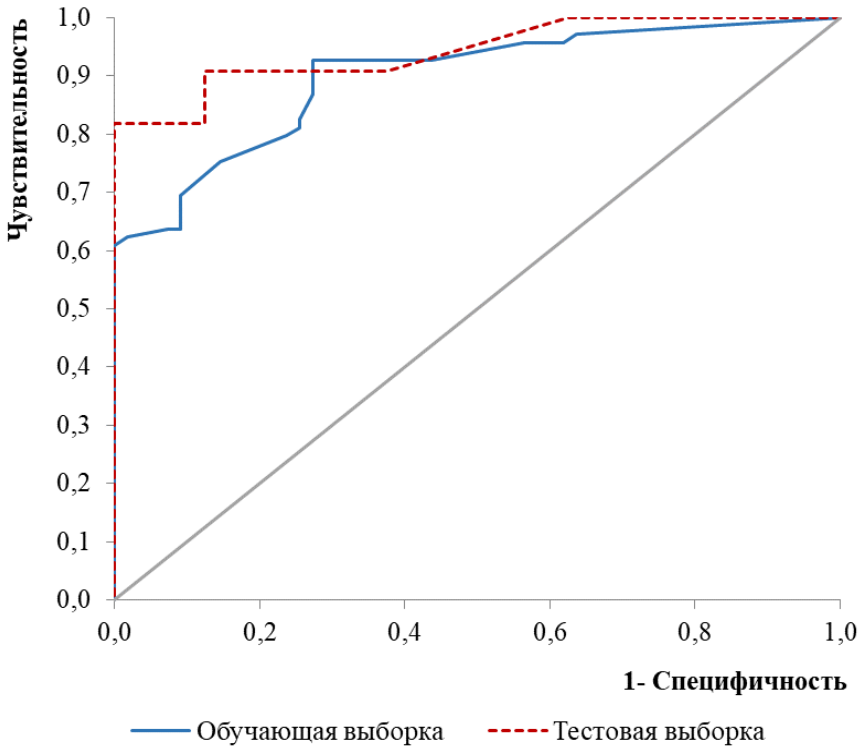


Рисунок 6 – ROC- кривые для обучающего и тестового множества модели прогноза отрицательного результата программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии.

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,90; на тестовом – 0,94. В таблице приведена лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC.

Таблица 25 – Лингвистическая оценка качества модели в зависимости от величины AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

В соответствии с этой таблицей качество построенной модели оценивается как отличное на обучающем и тестовом множестве.

Для каждой конкретной женщины определяется наличие приведенных в таблице факторов, затем по формуле 1 рассчитывается риск отрицательного исхода программы. Когда полученное значение превышает некоторый порог, то прогноз отрицательный (высокий риск не наступления беременности), если ниже порога, то прогноз положительный. Определение порогового значения осуществлялось с помощью показателя J-Юдена, основанного на специфичности и чувствительности модели. Оптимальной пороговой точкой является то значение, в котором J-статистика Юдена принимает максимальное значение – в нашем случае это точка 50%, где J=0,83 (рисунок 7).

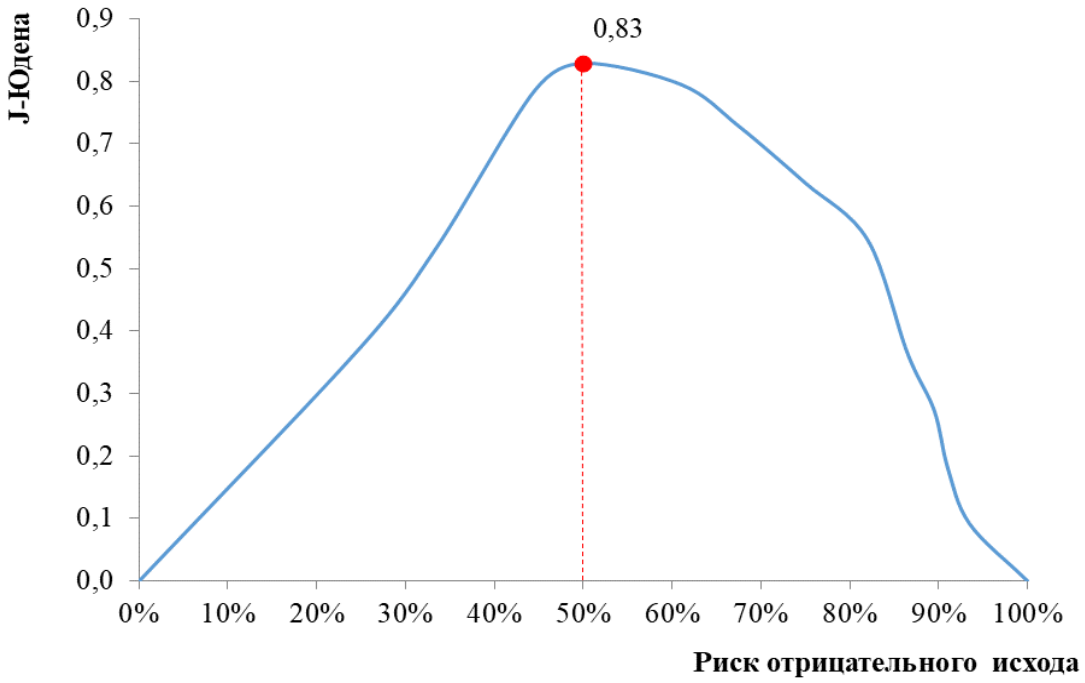


Рисунок 7 – J-статистика Юдена для модели прогноза отрицательного результата программы.

Модель построена и апробирована на тестовой выборке. Для каждой женщины, включенной в тестовую выборку, по формуле 1 была рассчитана вероятность отрицательного исхода программы. Если полученное значение было выше (либо равно) 50%, то прогноз считался отрицательным (беременность не наступала), если ниже, то прогноз был положительным - программа заканчивалась беременностью. Сравнение результатов, полученных с помощью прогнозирующей модели, и реальных данных представлено в таблице 26.

Таблица 26 – Реальные значения и полученные с помощью модели прогноза отрицательного исхода программы при трубно-перитонеальном бесплодии на тестовой выборке

ПРОГНОЗНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	РЕАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ		
	беременность наступила	беременность не наступила	Всего
Беременность наступит (положительный прогноз)	7	1	8
Беременность не наступит (отрицательный прогноз)	1	11	12
Всего	8	12	20

Точность модели (общая доля верно выявленных случаев) составляет 90% (18/20). Чувствительность модели – способность модели предсказывать отрицательный результат программы (характеризуется долей женщин с отрицательным прогнозом программы среди всех женщин, у которых беременность действительно не наступила) составляет 92% (11/12). Специфичность модели – способность предсказывать положительный исход программы (характеризуется долей женщин с положительным прогнозом, среди всех женщин, у которых беременность действительно наступила) составляет 88% (7/8). Прогностическая ценность отрицательного результата прогноза – вероятность того, что беременность не наступит, если модель предсказала отрицательный результат (доля женщин, у которых беременность не наступила, среди всех женщин с отрицательным прогнозом) составляет 88% (7/8). Прогностическая ценность положительного результата прогноза – вероятность того, что беременность наступит, если модель предскажет положительный результат (доля женщин, у которых беременность наступила, среди всех женщин с положительным прогнозом) составляет 92% (11/12).

5.2. Адаптация математической модели к практическому использованию: разработка скрининговой шкалы и прогнозирующего алгоритма.

На основе построенной модели риска отрицательного исхода ЭКО была разработана скрининговая шкала, баллы, соответствующие каждому фактору риска, представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Баллы, соответствующие факторам риска в прогнозной шкале отрицательного результата программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА ЭКО		
Гинекологический анамнез	Повторная попытка ЭКО	+6
	Наличие одного и более выкидышей	+9
При изолированном трубном факторе	Возраст старше 30 лет (включительно)	+2
	В сыворотке крови: альбумин менее 41,5 г/л	+5
	В сыворотке крови: ИЛ-6 более 2,5 пкг/мл	+7
При хроническом эндометрите	Возраст старше 30 лет (включительно)	+5
	В сыворотке крови: альбумин менее 42,4 г/л	+7
	В сыворотке крови: ФНО-а более 3,0 пкг/мл	+6
	В фолликулярной жидкости: альбумин менее 36,0 г/л	+5
	В фолликулярной жидкости: общий белок менее 59,2 г/л	+4
	В маточных смывах: α2-МГ более 4,1 г/л	+10

Пороговая сумма баллов (сумма баллов, после которой вероятность отрицательного исхода программы превышает 80%) определялась с помощью индекса Юдена – рисунок 8.

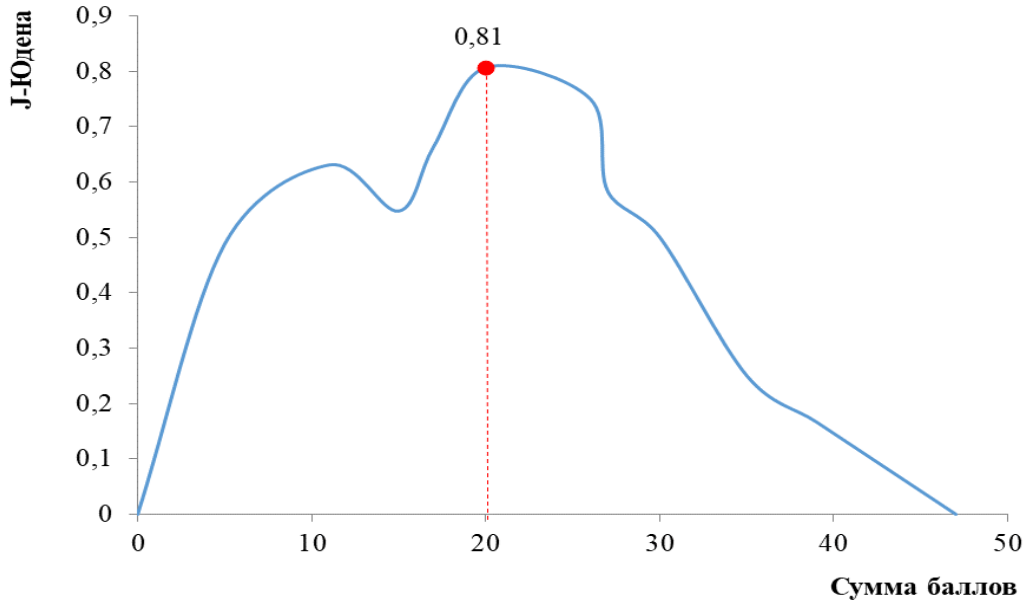


Рисунок 8 – J-статистика Юдена для прогнозной шкалы отрицательного результата программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии.

Оптимальной пороговой точкой является сумма баллов, соответствующая 20 (J=0,81). Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска превышает 20, то у женщины высокая вероятность отрицательного исхода программы в «свежем» цикле.

На основе построенной шкалы был разработан следующий прогнозирующий алгоритм отрицательного исхода программы:

– у пациентки определяется наличие факторов риска, каждому фактору соответствует свой балл:

- повторная попытка ЭКО – 6 баллов;
- наличие одного и более выкидышей – 9 баллов;

– при трубной причине бесплодия, ассоциированной с хроническим эндометритом, определяется наличие следующих факторов риска:

- возраст более 30 лет (включительно) – 2 балла;
- альбумин в сыворотке крови менее 42,4 г/л – 7 баллов;
- ФНО-а в сыворотке крови более 3,0 пкг/мл – 6 баллов;
- альбумин в фолликулярной жидкости менее 36,0 г/л –5 баллов;
- общий белок в фолликулярной жидкости менее 59,2 г/л –4 балла;
- α2-МГ в маточных смывах более 4,1 г/л – 10 баллов;

– при изолированном трубном факторе определяется наличие следующих факторов риска:

- возраст более 30 лет (включительно) – 5 балла;
- альбумин в сыворотке крови менее 41,5 г/л – 5 баллов;
- ИЛ-6 в сыворотке крови более 2,5 пкг/мл – 7 баллов;

Все баллы суммируются между собой, если итоговая сумма баллов выше 20, то прогнозируется высокий риск отрицательного исхода программы ЭКО. Рекомендуется отсроченный криоперенос с проведением персонифицированной прегравидарной подготовки.

Наглядно разработанный алгоритм представлен на рисунке 9.

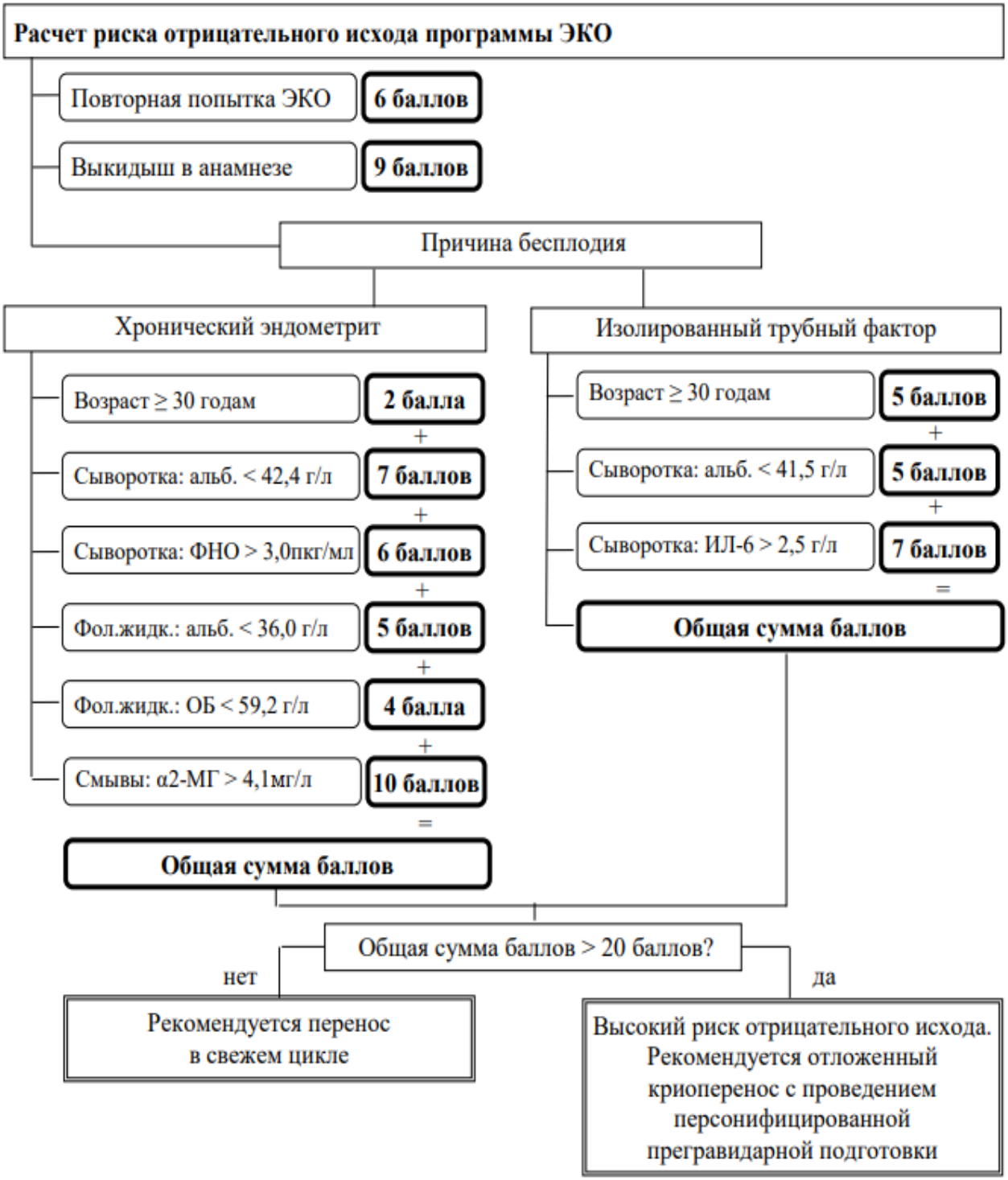


Рисунок 9 – Алгоритм прогноза отрицательного результата программы ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что частота наступления беременности в программах ЭКО остается сравнительно низкой и составляет 38–40% на цикл лечения, этот показатель значительно не меняется последние 10 лет [64, 68, 172, 191, 224]. По результатам проведенного нами исследования, частота наступившей беременности также не превышала 40% при трубно-перитонеальном факторе бесплодия, в том числе и в группе женщин с верифицированным хроническим эндометритом. Следует учитывать, что на сегодняшний день патология эндометрия у пациенток программ ЭКО составляет около 50% и первое место в структуре патологических изменений эндометрия занимает именно хронический эндометрит. Необходимо учитывать значительный разброс в оценке распространенности данного заболевания – от 2,8 до 68% [94, 81, 115, 190]. Подобное расхождение объясняется как недостаточным уровнем знаний о механизмах патогенеза хронического эндометрита в целом, так и отсутствием четких диагностических критериев, что в свою очередь осложняет прогноз результативности программ ЭКО при лечении бесплодия у данной группы женщин. До сих пор нет четкого представления о роли иммунной системы в патогенезе данного заболевания. Снижение рецептивности эндометрия происходит на фоне остаточных проявлений воспалительной реакции, в результате манифестирующих воспалительных осложнений после абортов и родов, определенная роль принадлежит инфекционным поражениям влагалища и шейки матки [19, 101, 60, 90, 204], влияющим на иммунный статус, и врожденные дефекты мукозального иммунитета, и даже развитие аутоиммунных процессов [126, 118, 183]. В частности, малоизучены взаимосвязи между иммунологическими показателями цервикальной и эндометриальной слизи при ХЭ [119, 141, 201]. Подобные факторы могут влиять на рецептивность эндометрия и результативность ЭКО, даже при получении высококачественных эмбрионов в программе. Необходимо учитывать, что с увеличением количества неудачных попыток, эффективность ЭКО прогрессивно

снижается [88, 6, 17, 19, 34, 126], не говоря уже о высокой цене на проведение подобных высокотехнологичных процедур. Учитывая вышеизложенные трудности в диагностике и прогнозе, мы провели комплексный анализ не только анамнестических показателей, но и концентраций ряда цитокинов, а также показателей, влияющих на их секрецию и функции иммунорегуляторных белков.

Проведенное исследование установило, что наибольшее количество бесплодных женщин (>50%) находилось в возрасте 31–34 лет. При этом у 70% женщин в анамнезе был как минимум 1 аборт. При этом в 26% случаев отмечались различные осложнения, в частности, острый эндометрит. Это полностью совпадает с литературными данными, определяющими осложнения после аборта и хронизацию воспаления как значимую причину неудачных попыток ЭКО при трубно-перитонеальном бесплодии, в том числе осложненном ХЭ [35, 42, 46, 151, 77]. Никакой зависимости от профессии и социального статуса женщин с результативностью программ ЭКО мы не выявили. В браке состояло около 50% обследованных, тем не менее, тот факт, что у каждой третьей женщины в анамнезе было не менее 2 половых партнеров может свидетельствовать о том, что свой вклад в развитие бесплодия внесла условно-патогенная флора и возбудители инфекции, полученные от партнеров. Ранее перенесенные ИППП диагностированы у большинства женщин с бесплодием (53,2%) и в 42% случаев это были хронические, рецидивирующие, воспалительные заболевания придатков матки.

Необходимо отметить, что если у контрольной группы возраст наступления менархе был в 13–14 лет (>80%), то у бесплодных женщин в эти рамки попадало 50–60%, в 10–15% случаев возраст наступления был – 15–16 лет. Это может свидетельствовать об определенных врожденных особенностях развития, предопределяющих риск развития патологии. Подтверждением данному предположению служит значительно большая частота соматической патологии у бесплодных женщин. Повышенное количество ОРВИ, заболеваний ЛОР-органов подтверждает наличие дефектов мукозального иммунитета, способ-

ствующих хронизации процессов, приводящих, в конечном итоге, к бесплодию [22, 137]. В группе бесплодных женщин с осложнением ХЭ также установлена повышенная частота выявления полипов и гиперплазии эндометрия в анамнезе.

Наши данные совпадают с литературными [157, 181, 185], свидетельствующими о том, что развитию ХЭ способствуют перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, различные лечебно-диагностические внутриматочные вмешательства, остатки плодного яйца.

При анализе данных УЗИ органов малого таза у обследованных женщин с ХЭ, выявленные изменения в структуре эндометрия соответствовали общепринятым критериям постановки диагноза ХЭ, разработанным В.Н. Демидовым в 1993 году – неоднородность эхо структуры эндометрия встречалась у каждой третьей бесплодной женщины с ХЭ. Данные гистероскопического исследования выявили неравномерность слизистой у 46% исследуемых основной группы (с ХЭ), неравномерность окраски у 70%, «симптом клубники» – более половины случаев.

Данные гистологического исследования в 100% случаев выявили склероз стромы, более чем у половины обследуемых женщин с ХЭ зафиксировано наличие плазматических клеток, лимфоидная инфильтрация наблюдалась у 65 пациенток. Сочетание лимфоидной инфильтрации и склероза стромы выявлялось у 94% обследованных в группе с ХЭ. Наши данные подтверждают результаты и выводы работ А.В. Шуршалиной [156] и других исследователей [28, 53, 115, 119, 141], заключающихся в том, что ультразвуковое исследование эндометрия является одним из важных неинвазивных методов диагностики ХЭ. Тем не менее, УЗИ не позволяет с высокой точностью провести дифференциальную диагностику хронического эндометрита. В частности, наличие плазмоцитов в ткани отличить от его остаточных явлений, что является принципиально важным при выборе тактики прегравидарной подготовки пациенток с признаками хронического эндометрита в проведении программ ВРТ. Это подтверждает мнение В.К. Таболова [141] о том, что результаты, полученные при УЗИ, следует использовать лишь как способ для обоснования проведения инвазивной диагностики хронического эндометрита.

В целом, локальное повреждение эндометрия без больших изменений на системном уровне, происходящее при хроническом эндометрите, затрудняет диагностику при трубно-перитонеальной форме бесплодия при помощи применяемых на данном этапе клинико-лабораторных методов. Нами не было выявлено существенных различий в показателях гормонального фона при трубно-перитонеальном бесплодии как в «изолированной группе», так и при ХЭ.

В целях поиска дополнительных методов диагностики ХЭ и прогноза результативности программ ЭКО был исследованы белки, обладающие регуляторными и транспортными свойствами, а также некоторые цитокины в различных биологических жидкостях у бесплодных женщин. При исследовании эндометриальных смывов у женщин с трубным бесплодием, в целом, не выявлено достоверных отличий от нормативных показателей при анализе концентрации классического провоспалительного цитокина – ФНО-α, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и антител класса G. Это может свидетельствовать о том, что ведущую роль в неуспешном исходе программы ЭКО при трубном бесплодии, осложненном ХЭ, могут играть не остаточные проявления воспалительной реакции как таковые, а нарушение структуры эндометриальной ткани и проницаемости тканевых барьеров. В пользу этого предположения свидетельствуют выявленное нами повышение концентрации фактора роста VEGF в смывах при ХЭ, а также повышение концентрации α2-макроглобулина и альбумина. Известно, что данные белки синтезируются преимущественно гепатоцитами печени [14, 16, 61, 170, 175] и увеличение их концентрации в матке является следствием экссудации. Особое внимание следует обратить на сниженный уровень ЛФ в смывах. Установлено, что данный белок синтезируется локально эпителиальными клетками, обладает не только выраженными противовирусными и антибактериальными свойствами, но и модулирует синтез цитокинов, включая факторы роста [16, 72, 123, 146]. Есть отдельные сообщения по сниженным концентрациям ЛФ в смывах при заболеваниях эндометрия [40, 123, 98]. Соответственно, его дефицит во многом обусловливает повышенный риск инфицирования у некоторых женщин.

Однако, помимо этого, дефицит иммуномодуляторного ЛФ на фоне избытка α2-МГ, также обладающего выраженной иммуномодулирующей активностью по отношению к цитокинам [98, 148, 184], может приводить к дисбалансу цитокинового профиля (не столько провоспалительных цитокинов, сколько факторов роста), что препятствует успешной имплантации эмбриона в программе. В то же время в подгруппе женщин с негативным исходом программы при ХЭ отмечается повышение ФНО-α в смывах, что подтверждает вклад остаточных воспалительных проявлений в снижение рецептивности эндометрия к имплантации. В целом, отмечена индивидуальная вариабельность результатов, несколько снижающая прогностическую ценность выявленных изменений – в частности, наблюдается повышение содержания альбумина и снижение ЛФ в смывах и при положительном исходе программы. Однако значительное повышение концентрации α2-МГ в смывах однозначно ассоциировано с негативным исходом программы ЭКО.

Для оценки системности изменений белкового состава при бесплодии, осложненном ХЭ, мы дополнительно проанализировали сывороточные концентрации изученных белков и цитокинов. Нам удалось выявить повышение α1-АТ в крови при хроническом эндометрите до вступления в программу. С одной стороны, это может свидетельствовать о наличии остаточного воспаления, поскольку в этом случае α1-АТ накапливается в циркуляции [40, 123, 158], а с другой, дисбаланс соотношения иммунорегуляторных ингибиторов протеиназ (α1-АТ и α2-МГ) может вносить свою лепту в патогенез хронического эндометрита. Кроме того, снижение концентрации альбумина, повышение уровня ФНО-α и лактоферрина в крови (после стимуляции суперовуляции) при ХЭ, как правило, также связывают с наличием воспаления [158, 98, 203, 146]. Таким образом, выявленные нами изменения в содержании цитокинов и регуляторно-транспортных белков в крови участниц подтверждают мнения некоторых авторов о системности в патогенетических механизмах хронического эндометрита.

Наконец, установленный нами дефицит общего белка и альбумина в фолликулярной жидкости при ХЭ может приводить к негативному исходу программы уже за счет недостаточно развитых ооцитов, на фоне локального дефицита важного для их развития альбумина.

Отдельный интерес представляет выявленное на фоне стимуляции суперовуляции увеличение концентрации эстрогензависимого белка – α2 гликопротеина у 25% всех участниц программ ЭКО и снижение уровня α1-АТ при бесплодии, осложненном хроническим эндометритом. Это может косвенно свидетельствовать об активизации защитных резервов организма, что благотворно сказывается на результативности при отсутствии остаточных проявлений воспаления. Повышение уровня α2-гликопротеина в крови у одной трети женщин закономерно и является индивидуальным ответом эстрогеновых рецепторов на прием препаратов, применяемых во время индукции суперовуляции. Аналогичное повышение описано при приеме оральных контрацептивов [133].

По результатам проведенного исследования сформирована программа, позволяющая улучшить прогнозирование исхода программы ЭКО и оптимизировать ведение женщин в программе. Мы предполагаем, что внедрение данной программы в практику позволит повысить результативность программ экстракорпорального оплодотворения при лечении бесплодия, осложненного хроническим эндометритом.

ВЫВОДЫ

1. **Клинико-анамнестические данные участниц ЭКО** при трубно-перитонеальной форме бесплодия, осложненной хроническим эндометритом, сопоставимы с группой сравнения (без ХЭ) по возрасту, социальному статусу, соматической патологии, менструальной функции, гормональному фону, но различаются по особенностям патологии эндометрия: наличием полипов и гиперплазии в 49,2% и 26,9% случаев (против 20% и 12,3% в группе сравнения); неравномерностью окраски и толщины слизистой в 60,3% и 41,2% случаев (против 9,2%, и 3% в группе сравнения соответственно).

2. **До вступления в программу ЭКО** концентрации регуляторно-транспортных белков (α2-макроглобулина, альбумина, лактоферрина и ассоциированного с беременностью α2-гликопротеина) в крови женщин при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненным хроническим эндометритом сопоставимы с результатами здоровых женщин контрольной группы, а уровни α1-антитрипсина повышены (p=0,008).

3**. В эндометриальных смывах** женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненным хроническим эндометритом, повышена концентрация альбумина (p=0,025), α2-макроглобулина (p=0,009), VEGF (p=0,016) и снижена лактоферрина (p=0,0005) в сравнении с показателями здоровых женщин. Содержание цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8, ИФН-γ) и IgG сопоставимо у всех обследованных женщин.

4. **В ответ на стимуляцию суперовуляции** в крови 21–29% участниц программы ЭКО увеличивается концентрация эстроген-зависимого белка – α2 гликопротеина (от 3 до 5 раз). В группе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, осложненном хроническим эндометритом, снижается содержание α1-антитрипсина (p=0,038).

5. **В нерезультативных программах ЭКО у** женщин при трубно-перитонеальном бесплодии, осложненным хроническим эндометритом, перед проведением трансвагинальной пункции в крови снижены концентрации альбумина (p=0,009), повышены ФНО-α (p=0,008), а в фолликулярной жидкости снижены показатели альбумина (p=0,009) и общего белка (p=0,003). Уровни цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ) в фолликулярной жидкости сопоставимы.

6. **Предикторами отрицательных исходов** программ ЭКО у женщин с хроническим эндометритом при трубно-перитонеальном бесплодии, по данным **математического анализа, являются**: сочетание **клинико-анамнестических факторов** (возраст старше 30 лет, ИППП, наличие одного и более выкидышей, повторная попытка ЭКО), повышенные уровни α2-МГ(>4,1мг/л) **в эндометриальных смывах**; сниженная концентрация альбумина (<42,4г/л) и повышенная ФНО-α (>3,0пкг/мл) **в крови** после стимуляции суперовуляцией перед TVP-пункцией; низкое содержание **в фолликулярной жидкости** альбумина (<36,0г/л) и общего белка (<59,2г/л).

Выявленные показатели регуляторно-транспортных белков позволяют усовершенствовать прогноз отрицательных исходов программ ЭКО путем создания высокоэффективной шкалы расчета и алгоритма действий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Неудачи в программах ЭКО и ПЭ при трубно-перитонеальном бесплодии определяют необходимость широкого внедрения в практику, перед вступлением в программу, исследования смывов эндометрия на 7–10-й день менструального цикла и определения его белкового состава. Повышенное содержание во внутриматочных смывах α2-МГ > 4,1 мг/л, на фоне повышенной концентрации альбумина >0,3 г/л и сниженной лактоферрина <0,4 мг/л, является прогностически неблагоприятным, указывает на остаточные явления хронического воспалительного процесса в эндометрии и необходимость проведения дополнительных лечебных мероприятий.

2. Внедрение в практику скрининговой шкалы отрицательного исхода программ ЭКО и алгоритма действий позволит персонализировать ведение женщин с ХЭ при трубно-перитонеальном бесплодии. При сумме баллов превышающих 20 – высока вероятность отрицательного исхода программы ЭКО, что диктует необходимость криоконсервации и отсроченный перенос эмбриона для проведения противовоспалительной и иммунокоррегирующей терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБГ	– ассоциированный с беременностью альфа–2 гликопротеин
а–ГнРг	– агонисты–гонадотропин релизинг гормона
АМГ	– антимюллеров гормон
анта–ГнРГ	– антагонист–гонадотропин релизинг гормона
АТ	– альфа-1антитрипсин
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ИЛ-1, 2, 4, 6, 10, 12	– интерлейкины 1, 2, 4, 6, 10, 12
ИППП	– инфекции передаваемые половым путем
ИФН-γ	– интерферон гамма
ЛФ	– лактоферрин
ЛФ-IgG	– иммунокомплексы лактоферрина с иммуноглобулином класса G
α2-МГ	– альфа-2макроглобулин
МГ-IgG	– иммунокомплексы макроглобулина с IgG
МГ-ПЛ	– специфические комплексы макроглобулина с плазмином
ПРЛ	– пролактин
р-ФСГ	– рекомбинантный ФСГ
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ТБГ	– трофобластический β1–глобулин
ФЖ	– фолликулярная жидкость
ФНО-α	– фактор некроза опухоли альфа
ХЭ	– хронический эндометрит
чМГ	– человеческий менопаузальный гонадотропин
ЭКО и ПЭ	– экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки
ß-ХГЧ	– ß субъединица хорионического гонадотропина
Th-1,2	– Т-хелперы 1 или 2 типа
TVP	– трансвагинальная пункция

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айзикович, Б. И. Патогенетические факторы бесплодия в браке как критерии прогноза эффективности вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис… д-ра мед.наук / Б.И. Айзакович. - Омск, 2008. - 24с.

2. Акопян, А. С. Биосоциальные аспекты репродукции человека и приоритеты демографической политики / А. С. Акопян // Проблемы репродукции. - 2008. - № 3. - С. 6–17.

3. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Г.О. Кливленд, И. В. Ключаров, Р. А. Дзамуков, В. Н. Цибулькина // Практическая медицина. - 2016. - Т. 2, № 4 (96). - С. 41–46.

4. Алиева, К. У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток с нарушением маточной гемодинамики: автореф. дис. … канд. мед.наук. - М., 2007. - 23 с.

5. Альфа2-микроглобулин фертильности (гликоделин–S) как возможный иммунодепрессивный фактор антиспермального иммунитета / Е. А. Калашникова, С. Н. Кокаровцева, М. И. Маршицкая и др. // Проблемы репродукции. - 2004.- Т. 10, № 5. - С. 37–41.

6. Амирова, А. А. Прогнозирование исходов ЭКО и ЭКО/ИКСИ у бесплодных супружеских пар при некоторых формах бесплодия: автореф. дис. … канд. мед.наук / А. А. Амирова. - М., 2011. - 22 с.

7. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите / Я. Н. Третьякова, В. В. Лихачева, В. Н. Зорина и др. // Проблемы репродукции. - 2017- Т. 23, № 4. - С. 74-80.

8. Аполихин, О. И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России / Аполихин О.И., Мос-

калева Н.Г., Комарова В.А. // Экспериментальная и клиническая урология. - 2015. - № 4. - С. 4–14.

9. Балханов, Ю. С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. … канд. мед.наук. - Пермь, 2009. - 23 с.

10. Бантыш, Б. Б. Иммуноморфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при железистой гиперплазии эндометрия: автореф. дис. …канд. мед.наук / Б. Б. Бантыш. - М., 2011. - 26 с.

11. Баранов, В. Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. … д-ра мед.наук / В. Н. Баранов. - Челябинск, 2002. - 32 с.

12. Баринский, И. Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций / И. Ф. Баринский. - М., 2004. - С. 5–7.

13. Белоусов, Д. М. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков: автореф. дис. … канд. мед. наук. / Д. М. Белоусов. - М., 2007. - 24 с.

14. Бережная, Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун.- Киев: Наукова Думка, 2005. - 791 с.

15. Блесманович, А. Е. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки: обзор литературы / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Международный журнал экспериментального образования. - 2007. - № 4.-С.18–21.

16. Болтовская, М. Н. α2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия / М. Н. Болтовская, Г. Д. Попов, Е. А. Калинина // Проблемы репродукции. - 2000. - №6. - С. 20–24.

17. Боярский, К. Ю. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкогоэндометрия в программах ВРТ: обзор литературы // К. Ю. Боярский,

С. Н. Гайдуков, Н. А. Пальченко // Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 51–60.

18. Брачность и родительство в контексте эволюции современной семьи: обзор международных исследований [Электронный ресурс] / Н. С. Григорьева, В. А. Дюпра-Куштанина, Т. В. Чубарова, И. В. Яковлева // Государственное управление. Электронный вестник. - 2012. - № 35. - С. 1–22.

19. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа привоспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы: дис. …д-ра.биолог. наук: 03.03.03 / О. В. Бурменская. - М, 2014. - 249 с.

20. Быков, В. Л. Функциональная морфология больших гранулярных лимфоцитов в эндометрии человека / В. Л. Быков // Морфология. - 2001. -Т. 119, № 2. - С. 70–76.

21. Вартанян, Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: дис. … д-ра мед.наук: 14.01.01 / Э. В. Вартанян. - М., 2012. - 145 с.

22. Вартанян, Э.В. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО / Э.В. Вартанян, Е.Ю. Мартышкина, К.А. Цатурова // Акушерство, гинекология, репродукция. - 2011. - Т. 5, № 4. - С. 40–43.

23. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / Е. М. Демидова, А. С. Анкирская, А. А. Земляная, Т. С. Ежова // Акушерство и гинекология. - 1996. - № 4. - С. 45-47.

24. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы/ Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. В. Корнеева и др. // Проблемы репродукции. - 2008. - № 3. - С. 53–56.

25. Влияние курения женщин на качество ооцитов и исходы вспомогательных репродуктивных технологий / И. В. Айзикович, Б. И. Айзикович, С. В. Зотов, И. В. Медведева // Вестник Новосибирского Государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2012. - Т. 10, №2. - С. 165-168.

26. Внутриматочные синехии: Современный взгляд на проблему / Ю. Н. Тарасенко, И. А. Салов, Д. Т. Ташухожаева и др. // Современные проблемы

науки и образования. - 2013. - № 4. - С. 1-13.

27. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий / Е. Б. Рудакова, Е. В. Полторака, А. А. Лузин и др. // Вестник ИГУ. - 2009. - Т. 7, Вып. 2. - С. 20-24.

28. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. дис. … канд. мед. наук / Е. Ю. Волкова. - М., 2014. - 145 с.

29. Волкова, Е. Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е. Ю. Волкова, И. Е. Корнеева, Е. С. Силантьева // Проблемы репродукции.- 2012. - № 2. - С. 57-62.

30. Воропаева, Е. Е. Иммунно-эндокринные взаимодействия и процессы клеточного обновления в эндометрии при синдроме потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова Э.А. // Вестник новых медицинских технологий. 2010. - Т. 17, № 4. - С. 158-161.

31. Гайдуков, С. Н. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы / С. Н. Гайдуков, Ю. К. Боярский, Н. А. Пальченко // Проблемы репродукции. - 2013. - № 4. - С. 51-60.

32. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности / Н. Б. Лаура, И. О. Буштырева, О. В. Воронова и др. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 30-31.

33. Глазманова, А. В. Слизистая оболочка цервикального канала и шейки матки при внутриматочной контрацепции: обзор литературы / А. В. Глазманова // Международный журнал экспериментального образования. - 2016. - № 5. - С. 55-58.

34. Горбачева, Т. И. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при хроническом эндометрите / Т. И. Горбачева, В. В. Вострикова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2013. - Т.12, № 2. - С. 99-104.

35. Гурьева, В. А. Причины неудач ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия / В. А. Гурьева, Е. А. Кургускина // Международный научно-исследовательский журнал. - 2016. - Т. 7, № 49. - С. 48-54.

36. Давыдова, Н. И. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением фертильности / Н. И. Давыдова, Е. А. Михнина, Е. К.Комаров // Russian Joumal of Immunology. - 2007. - Vol. 9 (4). - P. 77-78.

37. Данусевич, И. Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений / И. Н. Даусевич // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - Т. 4, № 92. - С. 18-20.

38. Девятова, Е. А. Роль оценки перистальтики эндометрия в прогнозировании успеха имплантации / Е. А. Девятова, К. А. Цатурова, Э. В. Вартанян // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22, № 4. - С. 47-51

39. Демидов, В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В.Н. Демидов, Б.С. Демидов, Л.А. Марченко // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. - № 4. С. 21-17.

40. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия / Е. С. Ахметова, Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский, Н. Н. Чарторижская // Проблемы репродукции. - 2013. - № 1. - С. 78-85.

41. Дисбаланс в системе «Цитокиновая сеть-регуляторно - транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах Экстракорпорального оплодотворения / В. Н. Зорина, В. В. Лихачева, Р. М. Зорина и др. // Медицинская иммунология. -2018. - Т. 20, № 2. - С.201-214.

42. Дубницкая,JI. В. Трубно-перитонеальное бесплодие / Л. В. Дубницкая, С. В. Кузенина // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. - М., 2006. - С. 94-112.

43. Дюжева, Е. В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: автореф. дис. … канд. мед.наук. - М., 2007. - 26с.

44. Дюжева, Е. В. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев и др // Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. - 2009. - № 6. - С. 98.

45. Забелкина, О. И. Состояние эндометрия и результат ЭКО у больных с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. … канд. мед.наук / О. И. Забелкина. - М., 2005. - 27 с.

46. Зайнетдинова, Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями / Л. Ф. Зайнетдинова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. - 2010. - № 6 (182). - С.33-36.

47. Зайнетдинова, Л. Ф. Особенности системного и местного иммунитета у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с генитальной инфекцией / Л. Ф. Зайнетдинова // Человек. Спорт. Медицина. -2011. - Вып. 26. - С. 53-56.

48. Здравоохранение в России. 2015 / Росстат // Статистический сборник. - М., 2015. - С. 54.

49. Зорина, В. Н. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии / В. Н. Зорина, Н. А. Зорин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2013. - № 3. - С. 111-117.

50. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. М. Кветной и др. // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 9. - С. 44-50.

51. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: обзор литературы / М. И. Базина, С. А. Сыромятникова, А. Т. Егорова, А. К. Кириченко // Сибирское медицинское образование. - 2013. - № 2. - С.62-66.

52. Исмайлова, М. К. Эндометрит как фактор неудачных попыток ЭКО / М. К. Исмайлова, Ю. Д. Мехдиева // Saglamliq (Здоровье). - 2013. - № 6. - С. 67-72.

53. Келлет, Е. П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктив-

ной функции / Е. П. Келлет, А. В. Шуршалина, И. Е. Корнеева // Проблемы репродукции. - 2010. - № 2. - С. 16-20.

54. Клименко, М. П. Рецепция половых стероидных гормонов как критерий прогноза и повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / М. П. Клименко. - М., 2012. - 24 с.

55. Клинико-морфологические аспекты эндометриальной дисфункции, обусловленной хроническим эндометритом / Л. М. Михалева, М. Н. Болтавская, С. А. Михалев и др. // Архив патологии. - 2017. - Т. 79, № 6. - С. 22-29.

56. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом / И. Б. Манухин, Л. Г. Гогсадзе, И. Г. Гогсадзе, Ю. Н. Пономарева // Лечащий врач. - 2014. - № 6. - С. 76-79.

57. Ключаров, И. В. Хирургическая микрогистероскопия при внутриматочных синехиях / И. В. Ключаров, А. А. Хасанов // Практическая медицина. - 2012. - № 8 (64). - С. 94-96.

58. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности при хроническом эндометрите / Е.А. Коган // Архив патологии. - 2012. - № 3. - С. 15-17.

59. Козырева, Е. В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности: обзор литературы / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. -2015. - № 4 (36). - С.124-131.

60. Колесникова, И. К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: автореф. дис. ... канд. мед.наук / И. К. Колесникова. - Иваново, 2004. - 24 с.

61. Комиссарова, Ю. В. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Ю. В. Комиссарова - М., 2010. - 25 с.

62. Комплексы альфа-2-макроглобулина с антителами класса G, плазми-

ном и их взаимосвязь с другими факторами гуморального иммунитета при развитии ревматоидного артрита / В. Н. Зорина, Н. А. Трофименко, С. В. Архипова и др. // Медицинская иммунология. - 2005. - Т. 7, № 5-6. - С. 557-562.

63. Корнеева, И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: дис. … д-ра мед.наук: 14.00.01 / И. Е. Корнеева. - М, 2003. - 280 с.

64. Корсак, В. С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2015 г. / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. - 2017. - № 5. - С. 8-22.

65. Корсак В.С., Мосягина И.В., Рулев М.В., Романова М.В., Бичевая Н.К., Васильева О.Е., Забелкина О.И., Исакова Э.В., Кирсанова А.А. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП Проблемы репродукции, 2012.-N 4.-С.35-39.

66. Краснопольская, К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К. В. Краснопольская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 240 с.

67. Краснопольская, К. В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: автореф. дис…. д-ра мед.наук / К. В. Краснопольская. - М., 2003.- 33 с.

68. Краснопольская, К. В. Экстракорпоральное оплодотворение в комплексном лечении женского бесплодия: автореф. дис. … д-ра мед.наук / К. В. Краснопольская. - М., 2003. - 34 с.

69. Краснопольский, В. И. Лечение хронического эндометрита впредгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей / В. И. Краснопольский. - М., 2007. - 25 с.

70. Крстич, Е. В. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста / Е. В. Крстич, К. В. Краснопольская, Д. И. Кабанова // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 2. - С. 48-53.

71. Крылова, Ю. С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия: дис. … канд. мед.наук: 14.03.02 / Ю. С. Крылова. -

СПб, 2015. - 246 с.

72. Кузнецова, А. В. Морфологические особенности хронического эндометрита / А. В. Кузнецова, С. В. Пауков, И. Н. Волощук и др. // Архив патологии. - 2001. - № 5. - С. 8-13

73. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015; 5.

74. Кулаков, В. И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев. - М.:МИА, 2005. - 592 с.

75. Кулаков, В. И. Репродуктивное здоровье населения / В. И. Кулаков // Consilium medicum. - 2007. - № 2. - С.37-39.

76. Кулаков, В. И. Репродуктивное здоровье населения России / В. И. Кулаков, Т. В. Лопатина // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. М., 2006. - С. 10-19.

77. Кулаков, В. И. Роль охраны репродуктивного здоровья населения России в решении демографических проблем / В. И Кулаков // Врач. - 2006. - №9. - С. 3.

78. Лебедев, В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Вашков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. - 2012. - № 5. - С. 30-38.

79. Линде, В. А. Иммунологические аспекты эндометриозов: обзор литературы / В. А. Линде, Н. А. Татарова, О. И. Гришанина // Проблемы репродукции. -2008. - №4. - С. 74-77.

80. Лызикова, Ю. А. Клинические особенности трубно-перитонеального бесплодия / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. - 2006. - № 4 (10). - С. 30-34.

81. Лызикова, Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин / Ю. А. Лызикова // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 3 (45). - С. 9-16.

82. Лысенко, О. В. Провоспалительные цитокины и SFAS-лиганд у женщин с гиперплазией и полипами эндометрия и бесплодием. Репродуктивные технологии сегодня и завтра / О. В. Лысенко // Материалы XXI международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека. - СПб, 2011. - С.64-65.

83. Макаров, О. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская. - М.: ГЕОТАР-медиа, 2007. - 175 с.

84. Малева, Т. А. Современные методы диагностики хронического эндометрита: обзор литературы / Т. А. Малева, А. В. Глазманова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 4-3. - С. 566-568.

85. Малышкина, А. И. Профилактика нарушений репродуктивной функции молодой семьи / А. И. Малышкина, М. В. Кулигина, Т. П. Васильевна // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 3. - С.94-97.

86. Мамаев,Т. М. Развитие эпидемии ВИЧ - инфекции среди женщин репродуктивного возраста в Ошской области Кыргызской республики / Т. М. Мамаев, А. Н. Мамаджанов, А. Дурусбеков // ВИЧ –инфекции и иммуносупрессии. - 2016. - Т. 8, № 2. - С. 61-66.

87. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения / Э. К. Айламазян, М. А. Пальцев, Ю. С. Крылова и др. // Молекулярная медицина. - 2014. - № 3. – С. 3-8.

88. Медведев, Б. И. Этиология хронического воспалительного процесса половых органов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б. И. Медведев, Л. Ф. Зайнетдинова // Вестн. ЮУрГУ. Серия: Образование, здравоохранение, физ. культура. - 2010. - № 3. - С. 44-46.

89. Мельник, Т. Н., Серова О.Ф. Современные подходы к профилактике воспалительных осложнений после аборта / Т. Н. Мельник, О. Ф. Серова // Вестник последипломного медицинского образования. - 2008. - № 1. - С. 30-32.

90. Мингалева, Н. В. Гинекологическая заболеваемость и амбулаторно-поликлиническая помощь женщинам / Н. В. Мингалева // Проблемы социаль-

ной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2007. - № 5. - С. 12-15.

91. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным бесплодием / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, К. Г. Серебренникова и др. // Архив патологии. - 2008. - Т. 70, № 1. - С. 31-37.

92. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева и др. // Архив патологии. - 2014. - Т. 76, № 3. - С. 53-58.

93. Морфофункциональная характеристика эндометрия у женщин с бесплодием неясного генеза) / Е. П. Келлэт, А. В. Шуршалина, И. Е. Корнеева и др. // Проблемы репродукции. - 2011. - № 3. - С.31-35.

94. Нифантова, Р. В. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия как социальные инновации в системе здравоохранения / Р. В. Нифантова // Ученые записки Забайкальского государственного университета. - 2013.- С. 96-100.

95. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий матки / М. Г. Шнейдерман, И. А. Аполихина, Е. А. Калинина и др. // Акушерство и гинекология. - 2013.-№ 11. - С. 75-78.

96. Овсянникова, Т. В. Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения / Т. В. Овсянникова, П. О. Макаров, Д. П. Камилова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С. 7-9.

97. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции: обзор литературы / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - № 1. - С. 1-11.

98. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП / В. С. Корсак, И. В. Мосягина, М. В. Рулев и др. //Проблемы репродукции. - 2012. - № 4. - С. 35-39.

99. Отчет за 2014 год [Электронный ресурс] / Отчеты регистра ВРТ// Российская Ассоциация Репродукции Человека. - М., 2014. - Режим доступа: http://www.rahr.ru/

100. Оценка экспрессии РНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская, О. В. Бурменская, Т. А. Демура и др. //

Акушерство и гинекология. - 2013. - № 11. - С. 35-40.

101. Паскарь, С. С. Возможности и перспективы применения прогностических моделей в лечении бесплодия: обзор литературы / С. С. Паскарь, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. - 2017. - Т. 23, № 3. - С. 8-11.

102. Перспективы методов вспомогательной репродукции в лечении бесплодия / А. А. Амирова, Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева и др. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. - 2099. - № 7. - С. 88- 93.

103. Петров, Ю. А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите / Ю. А. Петров // Валеология. - 2011. -№ 4. - С. 44-50.

104. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова, Е. С. Ванке и др. // Проблемы репродукции. - 2014. - № 4. - С. 62-67.

105. Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К. Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 4. - С. 90-97.

106. Попова, Т. В. Хронические эндометриты / Т. В. Попова // Акушерство и гинекология. - 1990. - № 8. - С. 13-16.

107. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева и др. - СПб, 2014. - 31 с.

108. Прогностическая модель оценки эффективности лечения бесплодия с помощью ЭКО / А.А. Останин, Б. И. Айзикович, И. В. Айзикович, Е. Р. Черных // Проблемы репродукции. - 2006. - № 4. - С. 63-69.

109. Радзинский, В. Е. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, Е. А. Калинина // Казанский медицинский журнал. - 2017. -Т. 98, № 1. - С.27-34.

110. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е. В. Митюрина, С. Г. Перминова, Т. А. Демура, Е. М. Галлямова // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. - С. 14-20.

111. Роль интерлейкина (ИЛ)-lβ и ИЛ-6 в регуляции гипоталамо-

гипофизарно-адренокортикальной системы при длительном воспалении у крыс / А. Б. Ресненко, Е. Б. Лискина, А. В. Мишарин и др. // Физиология и патология иммунной системы. - 2003. - № 5. - С. 173-174.

112. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита / Н. М. Подзолкова, Т. Г. Бархина, В. Б. Осадчев и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2004. - № 6. - С. 41-45.

113. Романова, Н. В. Роль преимплантационной генетической диагностики эмбрионов в перинатальных исходах программы ЭКО у пациенток с повторными неудачами имплантации / Н. В. Романова, В. Ю. Смольникова, Ж. И. Глинкина // Проблемы репродукции. - 2014. - № 2.- С. 66-71.

114. Рудакова, Е. Б. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. - 2015. - №1. - С. 83-86.

115. Рудакова, Е. Б. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей / Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская // Лечащий врач. - 2015. - № 12. - С. 12-15.

116. Сеидова, Л. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия вцервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационногопотенциала / Л. А. Сеидова, С. Г. Перминова, Т. А. Демура // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 5. - С. 74-79.

117. Серебрянникова К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита/Серебрянникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И.// Акушерство и гинекология.-2018.-№6.-С.53-59.

118. Серов, В. Н. Клинико-иммунологические факторы в формировании аутоиммуннойовариальной недостаточности воспалительного генеза / В. Н. Серов, М. В. Царегородцева, А. А. Кожин // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 6. - С. 28-33.

119. Серова, О. Ф. Современные подходы к профилактике воспалительных осложнений после аборта / О. Ф. Серова, Т. Н. Мельник // Вестник последипломного медицинского образования. - 2008. - № 1. - С. 30-31.

120. Силантьева, Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. … д-ра мед.наук: 14.00.01, 14.00.51 / Е. С. Силантьева. - М., 2008. - 50 с.

121. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, О. Л. Шишканова и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. - Т. 9, № 3. - С. 10-15.

122. Сметник, А. А. Эстрогеновые рецепторы и их функции: обзор литературы / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. - 2011. - № 3. - С. 11-15.

123. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В. В. Лихачева, В. Н. Зорина, Я. Н. Третьякова, Л. Г. Баженова, Т. В. Третьякова, Л. В. Ренге //Российский вестник акушера - гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 4. - С. 25-32.

124. Соснова, Е. А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е. А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, № 5. - С. 2-8.

125. Сосновская, Т. С. Бесплодие как социально-демографическая проблема России / Т. С. Сосновская // Научное сообщество студентов: Междисциплинарные исследования: сб. ст. по мат. XXXII междунар. студ. науч.-практ. конф. - 2018. - № 21. - С. 32.

126. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления: пат. РФ МПК G01N33/53 / Е.А. Михнина, В.Н. Эллиниди, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдов. - № 2236013; опубл. 10.09.2004.

127. Способ прогнозирования исхода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона: пат. РФ, МПК G01N33/53 / А. И. Малышкина, М. А. Липин, И. Н. Фетисова, И. К. Богатова, Ж. А. Дюжев, Е. В. Полумискова; патентообладатель ФГБУ "ИВ НИИ М и Д им. В. Н. Городкова" Минздрава России. - №2474822; заяв. 26.09.11, опубл.10.02.2013.

128. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ: пат. РФ

МПК G01N33/68 / А. В. Кузьмин, В. И. Орлов, К. Ю. Сагамонова, Е. А. Ефанова, С. В. Ломтева, Е. Н. Ермоленко; заявитель и патентообладатель Ростовский НИИ акушерства и педиатрии МЗ РФ. - № 2273031, опубл. 27.03.2006.

129. Способ прогнозирования исходов программы ЭКО и ПЭ: пат. РФ, МПК G01N33/483/ К. Ю. Сагамонова, В. И. Орлов, Т. Н. Погорелова, А. В. Кузьмин, С. В. Ломтева; заявитель и патентообладательРостовский НИИ акушерства и педиатрии. - № 2193777; заявл.15.06.2000;- опубл. 27.11.2002 , Бюл. № 33. - 4 с.

130. Способ прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ в стандартном длинном протоколе стимуляции суперовуляции: пат. РФ, МПК G01N33/74/ Г. М. Савельева, Н. Л. Шимановский, П. А. Клименко, Е. Н. Карева и др.; патентообладатель ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. - №2430379; заявл. 27.01.2010; опубл. 27.09.2011, Бюл. № 27. - С. 940.

131. Способ прогнозирования результатов лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения: пат. РФ, МПК-8 A61B10 / Ю. П. Потехина, Т. Г. Щербатюк, Н. В. Хрулева. - № 2357673; заявл. 01.10.2007; - опубл. 10.06.2009, Бюл. № 16. - 3с.

132. Сравнительная эффективность использования протеиназ и цитокинов для определения выраженности воспалительного процесса при гиперплазии эндометрия / С. В. Литвинова, Е. П. Коваленко, И. И. Фомочкина и др. // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3. - С.153-157.

133. Сравнительное изучение сывороточных уровней ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина, альфа2-макроглобулина и некоторых цитокинов у беременных и женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы / Р. М. Зорина, Е. В. Керемецкая, В. Н. Зорина и др. // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 4. - С. 33-38.

134. Стрижова, Т. В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика): автореф. дисс. … канд. мед.наук:14.01.01 / Т. В. Стрижова. - М., 2012. - 26 с.

135. Структура патологии эндометрияв различные возрастные периоды] / Г. Е. Чернуха, А. В. Асатурова, И. А. Иванов [и др.] // Акушерство и гинеколо-

гия. - 2018. - № 8. - С. 129-134.

136. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. и др. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 4. - С. 60-64.

137. Судома, И. А. Алгоритм обследования и лечения пациентов с многократными неудачными программами ВРТ / И. А. Судома, Ю. В. Маслий // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. - Казань, 2007. - С. 20-21.

138. Сухих, Г. Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению/ Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 784 с.

139. Сухих, Г. Т. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина, В. Н. Вересов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - Т. 141, № 1. -С. 113-115.

140. Сухих, Г. Т.Хронический эндометрит: рук-во / Г. Т. Сухих, А.В. Шуршалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-64с.

141. Таболова, В. К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дис. … канд. мед.наук: 14.00.01 / В. К. Таболова. - М, 2016. - 160 с.

142. Торшин, И. Ю. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастон). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, Г. Т. Сухих // Гинекология. - 2009. - № 11 (5), - С. 9.

143. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клинка и лечение.Роль антифиброзирующейтерапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. - 2012. - № 11. - С. 35-40.

144. Усольцева, Е. О. Прогнозирование эффективности эко у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия / Е. О. Усольцева //Акушерство и женские болезни. - 2017. - Т.66, № 5. - С. 153-154.

145. Федотова, А. С. Разработка прогностических критериев развития атипическойгиперплазии эндометрия: дис. … канд. мед.наук: 14.01.01 / А. С. Федотова. - М., 2012. - 111 с.

146. Фрейдлин, И. С. Клетки иммунной системы / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян. - Спб.: Наука, 2001. - 390с.

147. Функциональная активность эндометрия влияет на результативность ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / А. А. Бурлев, Л. Н. Кузьмичев, А. С. Онищенко и др. // Проблемы репродукции. - 2010. - № 2. - С. 41-52.

148. Харламов, Е. А. Иммунологические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков: автореф. дис. … канд. мед.наук / Е.А. Харламов. - М., 2007. - 18 с.

149. Хонина, Н. А. Иммунная дисфункция при бесплодии неясного генеза: обзор литературы / Н. А. Хонина, Н. М. Пасман, Е. Р. Черных // Проблемы репродукции. - 2010. - № 1. - С. 16-20.

150. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. LIV-LV междунар. науч.-практ. конф. / А. Н. Рыбалка, А. Н. Сулима, Е. К. Яковчук [и др.]. – Новосибирск: СибАК, 2016. - № 4-5(49). - С. 14-23.

151. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова,Ю. П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 5. - С. 20-27.

152. Хронический эндометрит-проблема и решения / А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова и др. // Лечащий врач. - 2012. - № 3. - С. 42-45.

153. Цитокины макрофагального звена при эндометриозе / И. А. Иванов, Б. Л. Цивьян, Д. А. Вологжанин и др. // Цитокины и воспаление. - 2013. - № 1. - С. 48-52.

154. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / М. Н. Чертовских // Научно-практический медицинский журнал лечение и про-

филактика. - 2013. - № 2. - С. 59-64.

155. Шешукова, Н. А. Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия / Н. А. Шешукова, Т. Д. Гуриев, А. С. Федотова // Гинекология. - 2014. - № 3. - С. 57-59.

156. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной системы: автореферат дис. … д-ра. мед.наук: - М., 2007. –38 с.

157. Шуршалина, А. В. Прегравидарная подготовка эндометрия и вспомогательные репродуктивные технологии / А. В. Шуршалина // Гинекология. - 2013. - № 2. - С. 12-14.

158. Эллиниди, В. Н. Практическая иммуногистохимия (методические рекомендации) / В. Н. Эллиниди, Н. В. Аникеева, Н. А. Максимова. - СПб, 2002. - С. 1-36.

159. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, М. А. Клещев и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 4. - С. 69-77.

160. Эндометрий пациенток с бесплодием и методы его коррекции / Э. В. Вартанян, К. Г. Серебренникова, Е. Н. Чмырь и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2010. - № 5. - С. 166-174.

161. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом / Я. А. Коваленко,В. А. Крутова, Н. В. Наумова, Л. М. Чуприненко // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, № 6. - С. 59-64.

162. Яворовская, К. А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии: обзор литературы / К. А. Яворовская, А. В. Шуршалина, Г. А. Назаренко // Проблемы репродукции. - 2010. - №2. - С. 21-25.

163. Яманова, М. В. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации / М. В. Яманова, А. Б. Салмина. - М.: Медика, 2009. - 201 с.

164. A randomized, multicenter, clinical trial to assess the efficacy and safety

of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion / Kim T, Ahn KH, Choi DS, et al. / T. Kim, K. H. Ahn, D. S. Choi et al. // J Minim Invasive Gynecol. - 2012. - Vol. 19, N 6. - P. 731-736.

165. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / M. Matteo, E. Cicinelli, P. Greco et al. // Americanjournal of reproductive immunology. - 2009. - Vol. 61, № 5. - P. 322-329.

166. Achache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful lembryo implantation / H. Achache, A. Revel // HumanReproduction . - 2006. - Vol. 12. - P. 731-746.

167. Adegboyega, P. A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis / P.A. Adegboyega, Y. Pei Y, J. McLarty // Human pathology. - 2010. - Vol. 41, № 1. - P. 33-37.

168. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Pietro, E. Di Cicinelli, M. R. Guglielmino et al. //Am. J. Repord. Immunol. - 2013. - Vol. 69, N 5. - P. 509-517.

169. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer / N. Inagaki, C. Stern, Mc J. Bain et al. // HumanReproduction. - 2003. - Vol. 18, N 3. - P. 608-615

170. Armstrong, P. B. Alpha 2-macroglobulin: an evolutionary conserved arm of the innate immune system / P. B. Armstrong, J. P. Quigley // Dev. Сотр. Immunol. - 1999. - Vol. 23. - P.375-390.

171. Asherman, J. G. Traumatic intra-uterine adhesions / J. G. Asherman // The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire. - 1950. - Vol. 57, N 6. - P. 892-896.

172. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE / A. N Andersen., L. Gianaroli, R. Felberbaum et al. // Hum. Reprod. - 2005. - Vol. 20, № 5. - P. 1158-76.

173. 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 et al. // PloS one. -2014. - Vol. 9, № 9. - P. e108287.

174. Bahamondes, L., Makuch M.Y. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings / L. Bahamondes, M. Y. Makuch M.Y. // Reprod Biol Endocrinol. - 2014. - Vol. 8. - P. 12-87.

175. Bhagwandecn, S.B. Chronic endometritis. A clinical and hislopaihoJogicat study / S.B. Bhagwandecn // Med J Zambia. - 1976. - Vol 10, Jfe 4. - P. 99-105.

176. Buckley, C. H. Biopsy patologyof the endometrium C. H. Buckley and H. Fox / C. H. Buckley. - NY.: Arnold, 2002. – 289p.

177. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen, Y. Chang, S. Yao // J. Clin. Exp. Pathol. - 2013. - Vol. 15, № 6 (7). - P. 1343-1350.

178. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli et al. // Reproductive sciences. - 2014. - Vol. 21, N 5. - P. 640-647.

179. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. E. Bouet, H. Hachen, E. Monceau et al. // Fertil Steril. - 2016. - Vol. 105, N 1. - P. 106-110.

180. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann et al. // Fertil Steril. - 2010. - Vol. 93, N 2. - P. 437-41

181. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti et al. // Fertility and sterility. - 2008. - Vol. 89. - № 3. - P. 677-684.

182. Chronic endometritisand infertility / Hyun Jan Park, You Shin Kim, Tae Ki Yoon, Woo Silk Lee // Clin Exp Reprod Med. - 2016. - Vol. 43, N 4. - P. 185-192.

183. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronicendometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // Am. J. Reprod. Immunol. - 2014. Vol. 72, N 4. - 386-391.

184. Dosiou, C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives / C. Dosiou, L.C. Giudice // End. Rev. - 2005. - Vol. 26, N 1. - P. 44-62.

185. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti et al. // Human reproduction. -2005. - Vol. 20, № 5. - P. 1386-1389.

186. Estrous Cycle Phases on Mare Endometrium Secretory Function and Fibrosis Markers (TIMP 1 and TGFß1) after Neutrophil Extracellular Traps and Cytokines / M. R. Rebordão, A. Galvão, A. Amaral et al. // Wiley-Blackwell, Reprod Dom Anim. - 2013a. - Vol. 48. - 114.

187. Evans-Hoeker, E. A. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease / E. A. Evans-Hoeker, S. L. Young // Semin. Reprod. Med. - 2014. - Vol. 32, №5. - P. 391-401.

188. Expected poor ovarian response in predicting cumulative pregnancy rates: a powerful tool. / Dave J. Hendriks, E. Velde, C. Looman et. el. // Reproductive biomedicine online. - 2008. - Vol. 17, N 5. - P. 727-736

189. Expression of interleukin-8 receptors in patients with adenomyosis. / M. Ulukus, E. C. Ulukus, Y. Seval etal. // Fertil Steril. - 2006. - Vol. 85, N 3. - P. 714-720.

190. 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.

191. Fertilization failure after IVF in 304 couples — A case-control study on predictors and long-term prognosis / M. Krog, M. Prior, E. Carlsen et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.-2015. - Vol. 184. - P. 32-37.

192. Glasser, S. R. The endmetrium / S. R. Glasser, J.D. Aplin, S. Tabibzadeh. -

London, 2002. - 203 p.

193. Heinonen, P. K. Intrauterine adhesions -Asherman's syndrome / P. K. Heinonen // Duodecim - 2010. - Vol. 126, № 21. - P. 86-91.

194. High basal LH levels in combination with low basal FSH levels are associated with high success rates at assisted reproduction / T. Brodin, T. Bergh, L. Berglund et al. // Hum Reprod. - 2009. - Vol. 24. - P. 2755-2759.

195. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction / A. E. Bolton, K. J. Clough., R. J. Stoker, A.G. Pockley // Lancet. 1987. - P. 593-595.

196. Inhorn, M. C. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologiesand global movements in the 21st century / M. C. Inhorn, P. Patrizio // Hum Reprod Update. - 2015. - Vol. 21, N 4. - P. 411-426.

197. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers ofchronicendometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Mat-teo et al. // Fertil Steril. - 2014. - Vol. 101, N 1. - P. 242-247.

198. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis./ H.M Fatemi, B. Popovic-Todorovic, L. Ameryckx et al. // J. FertilitySterility. - 2009. - Vol. 91, № 4. - P. 9-11

199. Judlin, P. G. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des infections gOnitales hautes. Pelvic inflammatory diseases / P. G. Judlin, O. Thie-baugeorges // GynOcologie ObstOtrique & FertilitO. - 2009. - Vol. 37. P. 172-82.

200. Kaspar, H. G.The Utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders / H. G. Kaspar, C. P. Crum // Arch Pathol Lab Med. 2015. - Vol. 139. - P. 39-54.

201. Kitaya, K. Immunohistochemistrical and clinicopathological characterization ofchronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // American journal of reproductive immunology. - 2011. - Vol. 66, № 5. - P. 410-415.

202. Kitaya, K. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detectionof endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis /

K. Kitaya, T. Yasuo // Experimental and therapeutic medicine. - 2013. - Vol. 5, №2. - P. 485-488.

203. Kodaman, P. H. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimizesuccess? / P H Kodaman, A. Arici // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2007. - Vol.19, N 3. - P. 207-214.

204. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory diseaseresearch / R. D. Vicetti Miguel, M. Chivukula, U. Krishnamurti et al. // Pathology, research and practice. - 2011. -Vol. 207, № 11. - P. 680-685.

205. Makled, A. K.Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility / A. K. Makled, M. M. Earghali, D. S. Shenouda // Arch. Cynecol. Obstet. - 2014. - Vol. 289, № 1. - P. 187-192.

206. March, C. M. Managemen to Asherman's syndrome // Reprod Biomed Online. - 2011. - Vol. 23, P. 63-76.

207. McLaren, J. F. Infertility evaluation / J. F. McLaren // Obstet Gynecol Clin North Am. - 2012. - Vol. 39, N 4. - P. 453-463.

208. Norwittz, M. D. Implantation and the survival of early pregnancy / M. D. Norwittz, D. J. Schust, S. J. Fisher // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1400-1408.

209. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium / J. Bellver, M. A. Melo, Bosch E. et al. // Fertil Steril-2007-Vol.88.-P.446-451.

210. Olman, M. A. Beyond TGF-β: a prostaglandin promotes fibrosis / M. A. Olman // Nat Med. - 2009. - Vol. 15, N 12. - P. 1360-1361.

211. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging / J. G. Bentzen, J. L. Forman, T. H. Johannsen et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2013. - Vol. 98. - P. 1602-1611.

212. Physiopathologic mechanisms involved in mare endometriosis / M. Rebordão, A. Galvão, A. Szóstek et al. // Reprod Domest Anim. - 2014. - Vol. 49, N 4. -

P. 82-87.

213. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? / H. Fernandez, J. L. Benifla, X. Fritel et al. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). - 2012. - Vol. 41, N 2. - P. 8-12.

214. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion / I. C. Westendorp, W. M. Ankum, B. W. Mol, J. Vonk // Hum Reprod. - 1998. - Vol. 13, N 12. - P. 3347-3350

215. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R.Tinelli et al. // Human reproduction. - 2015. - Vol. 30, № 2. - P. 323-330.

216. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease / O. Jaiyeoba, G. Lazenby, D. E. Soper // Expert Rev. Anti Infect Ther. - 2016. - Vol. 9, N. 1. - P. 61-70.

217. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion./ Chen Y., Chang Y., Yao S. // J. Clin. Exp. Pathol. 2013; 15, № 6 (7): 1343-1350.

218. Sharkey, A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. - 2003. - Vol. 17, N 2. - P. 289–307.

219. Singh, M. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors / M. Singh, P. Chaudhry, E. Asselin // J Endocrinol. 2011. - Vol. - 210, N 1. - P. 5-14.

220. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions / P. Carmeliet, L. Moons, A. Luttun et al. // Nat Med. - 2001. - Vol. 5. - P. 575-583.

221. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis inrecurrent implantation failure patients / R.Yang, X. Du, Y. Wang et al. // Arch Gynecol Obstet.– 2014. – Vol. 289, Vol. 6. - 1363-9.

222. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius,

H. M. Fatemi, C.Bourgai et al. // Fertil Steril. - 2011. - Vol. 96, N 6. - P. 1451-1456.

223. The relationship between some endometrial secretion cytokines and in vitro fertilization Iran / M. E. Rahiminejad, A. Moaddab, M. Ebrahimi et al. // J Reprod Med. - 2015. - Vol. 13, N 9. - P. 557-562.

224. The role at endometrium and embryo in human implantation / K. Diedrich, B. C. Fauser, P. Devroey et al. // Hum. Reprod. - 2007. - Vol. 13. - P. 365-377.

225. The role of hysteroscopy in the diagnostic work-up of infertile asymptomatic patients / U. Indraccolo, P. Greco, G. Scutiero G. et al. // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2014. -Vol. 41, N 2. - P. 124-7.

226. Tsigos, C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. / C. Tsigos, G. P. Chrousos // J. Psychosom Res. 2002. - Vol. 53, N 4. - P. 865-871.

227. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi et al. // HumReprod. - 2014. - Vol. 29, N 5. - P. 964-977.

228. Women with chronic endometritis / V. A. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth et al. // Am J Reprod Immunol. - 2016. - Vol. 75, N 6. - P. 672-677.

229. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T. A. Wynn // JPathol. - 2008. - Vol. 214. - P. 199-210.