

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧЕРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Скоропацкая Ольга Алексеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У
ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬСТЕРАПИИ НА
РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ**

14.01.01 Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Яворская Светлана Дмитриевна

Барнаул – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страницы
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ИЗВЕСТНОЕ И НЕИЗВЕСТНОЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Хронический эндометрит: клиника, диагностика, иммуногистохимия	12
1.2 Современные возможности коррекции хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции	20
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Дизайн исследования и характеристика групп	30
2.2 Методы обследования гинекологических пациенток	31
2.3 Методики прегравидарной подготовки у пациенток групп сравнения	34
2.4 Методы статистической обработки	35
ГЛАВА 3 ДВУХЭТАПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ФИЗИОТЕРАПИИ НА РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ	37
3.1 Клинико–анамнестическая и параклиническая характеристика пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием	39

3.2	Клинико–морфологическая и иммуногистохимическая оценка эндометрия infertильных пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса терапии с применением амплипульстерапии на этапе реабилитации	44
3.2.1	Клинико–морфологическая оценка эндометрия у infertильных пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса с использованием физиотерапии на этапе реабилитации	45
3.2.2	Иммуногистохимическая оценка эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса терапии с использованием физиотерапии на этапе реабилитации	50
3.3	Оценка клинической эффективности трехмесячного курса амплипульстерапии, как элемента предгравидарной подготовки, у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием	52
ГЛАВА 4	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	64
	ВЫВОДЫ	71
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	72
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	73
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	74
	ПРИЛОЖЕНИЯ	92

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие проблеме хронического эндометрита, как одной из частых причин infertility, уделяется большое внимание. Распространенность данной патологии в современной популяции женщин достигает 76% и не имеет тенденции к снижению [126; 151]. Хронический эндометрит является единственной причиной бесплодия в 20% случаев [58; 100], невынашивания в 50% [54; 81].

Эндометрий, как среда для инвазии цитотрофобласта, должен обладать адекватной рецепцией к половым стероидам, поддерживать оптимальное соотношение факторов специфического и неспецифического иммунитета и полноценную работу микроциркуляторного звена [30; 38; 39; 56; 135].

При хроническом эндометрите вследствие длительного воспалительного процесса нарушается рецептивность эндометрия к половым стероидам, происходит склерозирование сосудистой стенки и редукция капиллярного русла, нарушается баланс Th1/Th2– цитокинов в сторону реакций Th1–типа. Все выше перечисленное препятствует полноценной имплантации плодного яйца, приводит к infertility, невынашиванию беременности либо плацентарной дисфункции [117; 124].

Наиболее сложными для коррекции бесплодия представляются случаи коморбидности патологии, когда хронический эндометрит сочетается с гормональными нарушениями и/или врожденными дефектами в системе гемостаза [43; 62].

Программа прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом, должна состоять из этиотропной терапии хронического эндометрита и реабилитационного этапа, направленного на ликвидацию поствоспалительных изменений и восстановление морфофункционального потенциала эндометрия [1,38].

В настоящее время, проблема этиотропного лечения хронического эндометрита полностью решена [2; 20; 36; 104]. Проблема реабилитации эндометрия, его подготовки к гестации остается открытой и обсуждаемой, так как эффективность современных методов восстановления морфофункционального потенциала эндометрия, после перенесенного воспалительного процесса, остается низкой [53; 131; 132; 133]. Поэтому поиск новых, патогенетически обоснованных и экономически доступных методов подготовки пациенток с хроническим эндометритом к беременности, является актуальной задачей современной репродуктологии.

Степень разработанности темы

Остаются малоизученными вопросы морфофункционального восстановления эндометрия и его рецепции к половым стероидам при хроническом эндометрите. [87; 111; 139]. Особый интерес вызывают методы, способствующие восстановлению рецепции эндометрия, как фактора активирующего его морфофункциональную готовность к инвазии цитотрофобласта [97; 144]. В связи с этим, перспективным является поиск методов реабилитации, способствующих восстановлению микроциркуляции, констант местного гемостаза и иммунитета, рецепции эндометрия к половым стероидам. Оптимальная тактика ведения пациенток с хроническим эндометритом на этапе реабилитации способствует полноценной реализации их репродуктивной функции в последующем. Курсы комплексной физиотерапии (магнито-, лазеро-, пелоидо- бальнеотерапии) [2; 101; 102; 113; 120; 128], гормонотерапии [23; 41; 82], внутриматочных манипуляций [57; 150] в ряде случаев дают положительный эффект, однако вопрос восстановления рецепторного аппарата эндометрия остается до сих пор обсуждаемым и нерешенным [49; 88; 103; 138]. Остаются не до конца изученными механизмы самовосстановления эндометрия и его рецепции к половым стероидам [88; 109; 139], возможности коррекции аутоиммунного варианта хронического эндометрита [28; 146].

Цель исследования

Повысить частоту наступления беременности и её благополучного завершения у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом с помощью комплексной двухэтапной терапии (этиологическая и физиотерапия).

Задачи исследования:

1. Определить влияние двухэтапного курса терапии хронического эндометрита (этиотропной и физиотерапии) на клинические, эхоскопические и морфологические параметры эндометрия у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.
2. Сравнить иммуногистохимические характеристики эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом, до и после двухэтапного курса терапии хронического эндометрита (этиотропной и физиотерапии).
3. Разработать программу прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии.
4. Оценить частоту наступления беременности и её исходы у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом, после применения на прегравидарном этапе пролонгированного курса амплипульстерапии.

Научная новизна

Впервые предложена комплексная двухэтапная терапия хронического эндометрита, с применением на реабилитационном этапе удлиненного курса физиотерапии (амплипульстерапии), что позволяет улучшить рецепцию эндометрия к половым стероидам после перенесенного воспалительного стресса.

Оптимизирована программа прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом, апробация которой показала, что

комплексная терапия с применением удлиненного курса амплипульстерапии на реабилитационном этапе позволяет нормализовать менструальную функцию в 50% случаев; добиться наступления беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан метод комплексного лечения хронического эндометрита, вторым этапом которого является пролонгированный курс физиотерапии. Эффективность данного метода доказана на морфологическом, иммуногистохимическом и клиническом уровнях. Результаты исследования отражены в учебном пособии для врачей интернов, ординаторов, практикующих врачей по специальности акушерство и гинекология: «Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация)» (Барнаул, 2017, 62 с.), в монографии «Морфогистология и иммуногистохимия эндометрия в норме и при хроническом эндометрите» (Германия, 2017, 57 с.).

Результаты исследования используются в учебной работе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ, включены в программы подготовки специалистов по направлениям «клиническая ординатура» и «дополнительное профессиональное образование».

Разработанный и апробированный метод прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом внедрен в работу: поликлиники «Консультативно–диагностический центр» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; городского центра планирования семьи и репродукции.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели дизайн исследования был разработан и реализован в виде проспективного рандомизированного контролируемого исследования, состоящего из двух серий. Произведена оценка эффективности предложенной терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток, частоты наступления у них беременности и её исходов для матери. Первым этапом терапии было этиотропное лечение, составленное на основе результатов ПЦР–диагностики. Забор материала проведен в виде пайпель–биоптатов эндометрия и соскобов цервикального канала. Этиотропная терапия включала антибиотикотерапию и/или противовирусную, иммуномодулирующую терапию. По окончании первого этапа всем пациенткам проводили двойной амбулаторный контроль излеченности теми же методами. При двойном отрицательном контроле, пациенткам был предложен второй этап – реабилитационная физиотерапия, состоящая из трех курсов амплипульстерапии (10 процедур на каждый цикл), прием 400 мкг фолиевой кислоты на фоне барьерной контрацепции на весь курс терапии (3 месяца). Разделение на группы проводили методом простой рандомизации (конверты с цифрами 1 – физиолечение, 2 – выжидательная тактика). Дополнительно из пациенток первой группы методом лотереи (каждая 5) отобрано 20 пациенток для углубленного иммуногистохимического и гормонального исследования. Таким образом, клиническое исследование состояло из 2–х серий.

Серия 1 проведена в малой клинической группе (20 пациенток первой группы) с целью оценки клинико – морфологических, гормональных и иммуногистохимических эффектов второго этапа лечения хронического эндометрита с помощью пролонгированного курса амплипульстерапии.

Серия 2 – исследование в большой клинической группе (n=161), для сравнительной оценки эффективности предложенного нами курса двухэтапной терапии (этиотропный + физиотерапия) и выжидательной тактикой после этиотропного лечения.

Для достижения цели все пациентки с бесплодием и хроническим эндометритом, в зависимости от тактики на прегравидарном этапе, методом простой рандомизации были разделены на две группы сравнения: первая группа – 101 пациентка, проведен курс физиотерапии в течение трех месяцев (по 10 процедур в каждом менструальном цикле); вторая – 60 пациенток, у которых физиотерапевтическое лечение не применялось, получали только препараты фолиевой кислоты в течение 3 месяцев. Конечные точки оценки – частота наступления беременности и её исход. Все этапы исследования были выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обработан с использованием современных методов медицинской статистики [17; 19; 64].

Положения, выносимые на защиту

1. Применение двухэтапной комплексной терапии с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульстерапии у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием способствует улучшению иммуногистохимических показателей эндометрия и его рецепции к стероидным гормонам яичников.
2. Применение двухэтапного курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием на этапе реабилитации пролонгированного курса амплипульстерапии способствует улучшению менструальной функции в 50% случаев, наступлению беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами, что более эффективно, чем выжидательная тактика.

Апробация

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на: региональной научно – практической конференции, посвященной 35–летию краевой общественной организации врачей

восстановительной медицины, физиотерапевтов, курортологов «Актуальные вопросы восстановительной медицины, физиотерапии, курортологии, лечебной физкультуры» (Барнаул, 2008); четырех ежегодных научно – практических конференциях молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2009, 2010, 2015, 2016); XV научно – практической конференции Алтайского государственного медицинского университета, посвященной Дню Российской науки (Барнаул, 2015); VII съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Барнаул, 2016); III международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивно медицине» (Новосибирск, 2017); российской научно–практической конференции с международным участием посвященной 60–летию кафедры акушерства и гинекологии Алтайского государственного медицинского университета «60 лет на страже здоровья матери и ребенка» (Барнаул, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из которых 3 статьи, опубликованны в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, одно учебное пособие «Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация)» и одна монография «Морфогистология и иммуногистохимия эндометрия в норме и при хроническом эндометрите» (Германия, 2017, 57 с.).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 15 таблиц, иллюстрирована тремя рисунками. Библиографический указатель включает 156 источник – 122 на русском и 34 на иностранных языках.

ГЛАВА 1

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: ИЗВЕСТНОЕ И НЕИЗВЕСТНОЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Эндометрий играет одну из ключевых ролей в реализации репродуктивной функции женщины. Наступление и вынашивание беременности возможно только при полноценном «диалоге» между эндометрием и плодным яйцом. От эндометрия требуется полноценная рецепция к половым стероидам, адекватный иммунитет, качественная система микроциркуляции [3; 5; 8].

Известно, что скрытая и не диагностированная патология эндометрия может быть причиной бесплодия, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), невынашивания беременности (НБ) [10; 11; 95; 140].

Одним из частых заболеваний репродуктивных органов женщины является хронический эндометрит (ХЭ) [90; 133; 134]. По данным литературы, частота данной патологии составляет от 3–73% [4; 9; 127]. У пациенток с бесплодием при эндоскопическом и гистологическом обследовании ХЭ встречается в 12–68% случаев [12; 16; 110; 136]. Учитывая то, что частота бесплодных браков в России превышает 15%, проблема ХЭ обретает уже социальную значимость [25; 31; 52; 89; 118; 142]. При наступлении беременности у пациенток с хроническим эндометритом у каждой пятой она заканчивается спонтанным прерыванием [6; 69; 73].

Проблеме ХЭ посвящены многие фундаментальные исследования [33; 55; 59; 107; 137].

Разработана и успешно реализуется в практике программа этиотропного лечения ХЭ, включающая антибиотико– и/или противовирусную терапию [3;

36; 76; 84]. Проблема сегодняшнего дня – поиск эффективных и экономически доступных методов восстановления морфофункционального и рецепторного потенциала поврежденного эндометрия [6; 13; 14; 51; 52; 139].

1.1 Хронический эндометрит: клиника, диагностика, иммуногистохимия

Хронический эндометрит (ХЭ) – клинико–морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности эндометрия [106; 148] впервые выделен как отдельная нозологическая форма в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г [67].

По последним данным ХЭ характеризуется изменением этиологической структуры с увеличением вклада вирусной и условно– патогенной флоры, ростом устойчивости флоры к фармакотерапии. При длительном течении воспалительный процесс нередко распространяется на мышечный слой, приводя к дистрофическим изменениям эндо–, миометрия (эндометрит, эндомиометрит) [42; 151]. Однако, при ХЭ первичный инфекционный фактор далеко не всегда имеет определяющее значение [8; 15; 32; 34;50]. Главную роль играет вторичное инфицирование и/или поствоспалительные морфофункциональные нарушения эндометрия [154]. В 2002 г. К. Баркли [125] предложил классификацию ХЭ, основанную на этиологическом факторе (Табл. 1).

В настоящее время в литературе не существует единого мнения в отношении клинической картины ХЭ. По данным одних авторов, для него характерно: нарушение менструального цикла по типу гипер– или гипоменореи, метрорагий (53,2%), болевой синдром (29,6%), наличие серозных или серозно– гноевидных белей [18].

Маточные кровотечения вызваны: торможением процесса восстановления функционального слоя эндометрия в связи с поражением базального (более

глубокого) слоя слизистой оболочки, за счёт ухудшения сократительной деятельности матки и нарушения проницаемости сосудов, а также за счёт вторичного изменения функции яичников [35]. В ряде случаев наблюдается умеренное увеличение и уплотнение матки, ограничение её подвижности (сращения с соседними органами – периметрит) [74].

Таблица 1 – Классификация ХЭ по этиологическому признаку

Неспецифический ХЭ	на фоне ношения внутриматочных спиралей
	после лучевой терапии органов малого таза
	на фоне оральных контрацептивов
Специфический ХЭ	Вирусные – вызванные вирусами простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом (ЦМВ), иммунодефицита (ВИЧ) и прочими.
	Хламидийные – <i>Chlamydia trachomatis</i>
	Микоплазменные – <i>Mycoplasma hominis</i>
	Бактериальные – <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Neisseria gonorrhoea</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Treponema pallidum</i> и др.
	Грибковые – <i>Candida</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus glabratus</i> <i>Actinomyces israelii</i> , и пр.
	Протозойные – <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Schistosoma haematobium</i> и др.
	Паразитарные – <i>Enterobius vermicularis</i>

Ряд исследователей, наоборот считают, что у 35– 40% пациенток с ХЭ какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют [93; 121]. Пациентки обращаются к врачу в связи с бесплодием, неудачами ВРТ или с синдромом привычной беременности и, при обследовании, у них выявляется ХЭ [15; 60]. Например, по данным В.И. Кулакова, среди пациенток с верифицированным ХЭ, в 60,4% случаев страдали бесплодием, в 37% случаев зарегистрированы неудачные попытки ВРТ [58].

В 2006 году на XVIII Конгрессе FIGO, Международной федерации акушеров– гинекологов (Куала– Лумпур, Малайзия) впервые было предложено считать неразвивающуюся беременность сочетанной с ХЭ у всех пациенток независимо от основной причины остановки гестации, поскольку отторжение хориона всегда сопровождается воспалительной реакцией [108].

По данным Sharkey A. (2013), С. Н. Гайдукова (2013) ХЭ почти в половине случаев сочетается с миомой матки (44%) [71]. При этом, подслизистые (субмукозные) узлы могут быть причиной эндометрита, так как слизистая оболочка над таким узлом гораздо тоньше и более доступна инфекции из полости матки. Условно– патогенная микрофлора может способствовать «ложному» росту миоматозных узлов, о чём свидетельствует высокий процент обнаружения активных форм условно– патогенных микроорганизмов у женщин с миомой матки [73].

Учитывая отсутствие специфичности клинических проявлений ХЭ, принято считать, что ХЭ это клинико–морфологический синдром, при котором клинические симптомы и морфологическая картина являются одинаково важными и существенно дополняют друг друга, тем более, что клиническая картина, далеко не всегда отражает глубину структурных и функциональных изменений эндометрия [37; 40; 44; 46].

Многие исследователи считают, диагностика ХЭ должна базироваться на комплексной оценке анамнестических данных, клинической картины, верификация этиологического фактора или, часто, его отсутствию, данных УЗИ и гистероскопии, гистологического исследования [41; 65; 115; 132].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с трехмерной реконструкцией и трехмерной энергетической доплерометрией (ДМ) следует проводить на 5–7 и 22–25 день менструального цикла [85; 91; 94]. Эхографические критерии ХЭ впервые разработаны В.Н. Демидовым в 1993 году [29]. Сегодня актуальны эхоскопические признаки ХЭ, предложенные Рейтер К.Л. [83; 86; 91]:

– изменение толщины эндометрия;

- повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;
- неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов;
- атрофия эндометрия при длительно текущем процессе;
- неровный контур эндометрия;
- неоднородная эхоструктура эндометрия;
- неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки;
- наличие инородного тела в полости матки (внутриматочный контрацептив, фрагменты скелета плода после неполного аборта) как провокатора воспаления;
- газообразные пузырьки в полости матки;
- гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными вплоть до эффекта "ободка";
- синехии в полости матки, определяемые в виде изо– или гиперэхогенного столбика в полости матки;
- диффузно–очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия;
- расширение вен миометрия более 3мм и параметрия более 5мм.

У каждой второй больной с ХЭ отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков. Косвенными признаками, указывающими на наличие воспалительного процесса в яичниках и матке, является нарушение гемодинамики в яичниковых и маточных артериях [98].

Гистероскопия один из обязательных диагностических тестов на выявление ХЭ [48; 128]. Макроскопическими признаками ХЭ являются: гиперемия (ярко–красный цвет) и дряблость стенок матки, стенка легко ранима, при малейшем прикосновении кровоточит. Могут определяться островки белесоватого или желтоватого цвета – участки гипертрофированной отёчной слизистой оболочки матки, на фоне общей гиперемии эндометрия видны протоки желёз белесоватого цвета («земляничное поле») [133]. Именно с этих

подозрительных участков необходимо брать биоптаты эндометрия для гистологического исследования [134; 155].

Однако, по данным L.Cravello (1997г.) и F.Polisseni (2013г.) при гистероскопии поставить диагноз ХЭ удастся только в 16–35% случаев [135; 156]. В 73% случаев при ХЭ какие-либо специфические макроскопические изменения отсутствуют, на поверхности эндометрия могут наблюдаться серозные, геморрагические или гнойные выделения. Эндометрий может быть утолщен в 15% случаев, а в 12%, наоборот, истончен. Фиброзные спайки встречаются менее чем в 7,5% случаев [48; 135].

Гистероскопия необходима для исключения всего спектра внутриматочной патологии, тогда как для верификации диагноза ХЭ необходимо проведение морфологического исследования эндометрия [103; 116], поэтому стандартом диагностики ХЭ является гистологическое исследование биоптата эндометрия [81]. В настоящее время широко применяется пайпель – биопсия эндометрия, проведение которой безболезненно, поэтому не требует анестезии, и не вызывает осложнений [38].

Для постановки диагноза ХЭ, важен не только метод забора материала, но и срок забора относительно менструального цикла. Так если взять биопсию эндометрия в фазу десквамации (3–5 день), когда имеет место большое содержание лейкоцитов, или в последние дни секреторной фазы цикла, когда имеет место физиологический отек стромы, скопление больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов, высок риск гипердиагностики ХЭ [105; 108].

Считается, что для подтверждения диагноза «ХЭ» лучше всего исследовать биоптаты эндометрия, взятые на 7– 11 день цикла, когда зона отторжения функционального слоя очистилась от некротизированного эпителия [95; 99]. В работах Б.И. Железнова (1977) было показано, что при ХЭ в воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой эндометрия. Морфологические изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии аналогичны изменениям при хроническом воспалении в

других органах и тканях. Характерными для ХЭ морфологическими критериями являются: наличие плазматических клеток; воспалительные инфильтраты, имеющих вид «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое и во всех отделах функционального слоя слизистой оболочки; склероз стромы; склероз спиральных артерий [33].

Для постановки диагноза необходимо сочетание минимум трех перечисленных критериев с обязательным наличием плазматических клеток, являющихся основным маркером ХЭ [89; 107].

В настоящее время отечественными учеными используется термин «неполная морфологическая картина ХЭ, когда есть наличие только очаговой и/или рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы эндометрия без плазматических клеток [45; 88].

Существует клинико–морфологическая классификация ХЭ, предложенная В.П. Сметник (2007) [34]. Согласно этой классификации, выделяют следующие формы ХЭ:

1. Атрофическая (атрофия желёз, фиброз стромы, инфильтрация её лимфоидными элементами).
2. Кистозная, если фиброзная ткань сдавливает протоки желёз (их содержимое сгущается, и образуются кисты).
3. Гипертрофическая, если в результате хронического воспаления происходит гиперплазия слизистой оболочки.

Однако, есть мнение, что взаимосвязь клинико– морфологических и лабораторно–морфологических признаков ХЭ у пациенток с различными формами нарушениями репродуктивной функции изучена еще недостаточно. Целостной морфологической и иммуногистохимической характеристики эндометрия при бесплодии, его разных формах пока не существует. Проведен ряд исследований, который подтверждает значимость оценки состояния рецепторного аппарата при хроническом эндометрите, бесплодии и при подготовке к программам ВРТ, синдроме привычной потери беременности [88; 117;119].

Доказано, что при ХЭ нарушается рецептивность клеток стромы и желез эндометрия, что, в свою очередь, приводит к нарушению морфо-функциональной перестройки эндометрия [75; 145] и, как следствие этого, нарушениям процесса с имплантации плодного яйца, развитие патологических вариантов течения беременности [53; 83]. Поэтому ряд исследований, считают, что для определения тактики ведения пациенток, в том числе при подготовке их к программам ВРТ, с бесплодием или НБ, необходимо оценивать состояние рецепторного аппарата эндометрия [22; 68; 71; 80].

Для оценки рецептивности эндометрия можно использовать иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов эндометрия: α -эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых – (ПР) [63; 40; 149; 153]. Оно проводится с использованием моноклональных антител к α -эстрогеновым и прогестероновым рецепторам. Интенсивность ИГХ-реакции ЭР и ПР наиболее часто оценивается по методу гистологического счета «quick score»: $A \times B$, где А – процент позитивно окрашенных клеток (подсчет не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения), а В – число полей зрения [22; 46].

Известно, что при ХЭ нарушен местный иммунитет. При остром процессе в эндометрии наблюдается активация иммунитета (увеличение естественных CD 16 + и CD 56+ выше 10 при активации комплекса гистосовместимости HLA-DR(II+)), при хроническом процессе – его напряжение (повышение уровня только натуральных киллеров (НК) CD 16+ и активация комплекса гистосовместимости HLA-DR(II)). Длительная избыточная активация местного иммунитета – одна из причин формирования аутоиммунного эндометрита (только активация НК CD 56+) [73].

По мнению ряда авторов, ИГХ-исследование, позволяет установить следующие признаки ХЭ: наличие плазматических клеток (CD138); повышение числа макрофагов (CD68, CD14) и больших гранулярных лимфоцитов (CD56) [70; 73].

Интересна методика иммуногистохимического определения характера

воспаления Е.А. Михниной и соавторов [70]. Авторами проведена оценка количества естественных киллеров CD56+, CD16+ и лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA–DR+II класса. По предлагаемому способу, количество клеток с CD 56+, CD 16+, HLA–DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для здоровых женщин. При CD 56+ выше 10, и CD 16+, HLA–DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения – признак аутоиммунного ХЭ. При количестве клеток, экспрессирующих CD 16+ и HLA–DR(II)+ выше 10, и CD 56+ от 0 до 10 в поле зрения – можно говорить о остром эндометрите или об обострении хронического процесса [70].

Предлагаются методики определения ХЭ по соотношению провоспалительных и регуляторных цитокинов. Считается, что при хроническом эндометрите есть сдвиг в сторону преобладания Th1 – типа (клеточный иммунный ответ, гиперчувствительность замедленного типа с участием Th1 – хелперов CD4); усиления процессов пролиферации клеток эндометрия (усиление экспрессии EGF (эпидермального фактора роста) и Ki–67 (маркер пролиферации клеток) и усиление апоптоза клеток, особенно в поверхностных слоях эндометрия; нарушение ангиоархитектоники ткани с увеличением экспрессии сосудисто–эндотелиального фактора роста (VEGF) и коллагена IV типа; присутствуют интенсивные процессы склерозирования эндометрия с увеличением экспрессии интерстициального коллагена III типа и коллагена базальных мембран IV типа [9; 115].

Проведен ряд исследований по определению содержания эндометриальных белков АМГФ (альфа–2–микроглобулин фертильности) и ПАМГ (плацентарный альфа–1–микроглобулин) в смывах из полости матки и в менструальных выделениях иммуноферментным методом. Считается, что наиболее информативной является оценка содержания АМГФ в смывах из полости матки. АМГФ, рядом ученых, рассматривается как показатель функциональной активности маточных желез. АМГФ вызывает увеличение продукции интерлейкина–6 эпителием эндометрия, что дает возможность предполагать участие данного белка в местном иммунитете [9, 70].

Таким образом, несмотря на многообразие клинической картины хронического эндометрита, и диагностических возможностей сегодняшнего дня, достаточно часто у пациенток с нарушениями репродуктивной функции этот диагноз не выставляется, а если и выставляется, то часто недооценивается степень повреждения эндометрия, состояние рецепторного аппарата и местного иммунитета. Нет целостного представления о морфологической и иммуногистохимической структуре эндометрия у здоровых фертильных женщин и женщин, с нарушениями репродуктивной функции и хроническим эндометритом.

1.2 Современные возможности коррекции хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции

Проблема терапии хронического эндометрита обусловлена скудной клиникой, сложностью морфофункциональных изменений в эндометрии и необходимостью применения длительных многокомпонентных схем лечения.

Первым этапом при лечении эндометрита, конечно, является воздействие на этиологический фактор, с обязательной верификации последнего [34; 140].

В настоящее время все схемы, используемые для лечения как острого, так и ХЭ, основываются на клинических рекомендациях [79]. Считается, что антибактериальная терапия эндометрита, как и при любом воспалительном заболевании органов малого таза (ВЗОМТ), должна быть эффективна в первую очередь против *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Потому что отрицательный цервикальный скрининг на наличие этих микроорганизмов, не исключает, что инфекции нет [44; 81; 96; 131].

Однако при исследовании гистологического материала от пациенток с хроническим эндометритом была доказана этиологическая роль микст-инфекций: хламидии, микоплазмы, энтерококки, стафилококки, уреоплазмы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др. [53; 60; 129]. Поэтому часто в клинической практике используется комбинация нескольких классов

антимикробных и противовирусных препаратов [96]. Лечение назначают с первого дня менструального цикла [54].

Считается, что базовая антибактериальная терапия должна иметь широкий спектр действия, высокую способность проникновения в клетку. Таким требованиям отвечает комбинация макролидов последнего поколения с нитроимидазолами или защищенные пенициллины в сочетании с фторхинолонами II поколения [20; 54].

Клиническое значение макролидов в терапии ВЗОМТ – их активность в отношении инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (*C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*) [3, 53]. Согласно международных стандартов (CDC, Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*), препаратами выбора в лечении ХЭ, являются азитромицин и доксициклин [60;131].

Европейским руководством по лечению ВЗОМТ, 2012 года и Управлением по медицинскому надзору США (FDA) для амбулаторного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе и эндометрита, рекомендуют монотерапию [136; 138].

Например, считается, что монотерапия Моксифлоксацином 400мг один раз в сутки в течение 14 дней, по клинической и бактериологической эффективности, сопоставима с комбинированной терапией неосложненных ВЗОМТ, но значительно лучше переноситься, и вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно– кишечного тракта (ЖКТ) [107]. При терапии Моксифлоксацином нет необходимости в применении производных нитроимидазолов, так как он активен в отношении атипичных бактерий и анаэробов [20].

Есть положительные данные о монотерапии эндометрита фторхинолонами IV поколения, которые обладают широким спектром противомикробного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных возбудителей и анаэробов [136; 138].

Учитывая, что у женщин с бесплодием и хроническим эндометритом высока частота вирусной патологии, некоторые специалисты рекомендуют включать в комплексную терапию **ХЭ противовирусные препараты**, необходимость использования которых при лечении больных с хроническими ВЗОМТ является доказанной [87].

Ряд авторов указывает, что частой причиной неэффективности этиотропной терапии ХЭ является наличие бактериального вагиноза/вагинита с наличием анаэробной микрофлоры, поэтому, по их мнению, более рационально сочетание антибактериальной терапии с применением **противопротозойных препаратов** (метронидазол, орнидазол) [87; 131].

Для профилактики кандидоза на фоне применения антибиотиков необходимо назначение системных **противогрибковых препаратов**. В настоящее время применяются полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, натамицин), производные имидазола (миконазол, кетоконазол, итраконазол, клотримазол, эконазол, бутоконазол), производные триазола (флуконазол, итраконазол, вориконазол) и др. На практике наиболее часто рекомендуются препараты флуконазола в дозе 150 мг дважды во время антибиотикотерапии [131].

С целью уменьшения рецидивов бактериальных вагинозов/вагинитов у пациенток с ХЭ и нарушениями репродуктивной системы обязательным является этап восстановления микробиоценоза влагалища путем назначения **эубиотиков** [50; 54].

Известно, что эффективность антибиотиков, противовирусных препаратов и противогрибковых средств у лиц со сниженным антиинфекционным иммунитетом низка. Поэтому, рекомендуется одновременно с этиотропным лечением применять **иммунокорректирующую терапию**, с учетом данных иммунного и интерферонового статуса пациентки [54; 137; 152].

Самым сложным, длительным и дорогостоящим является **второй этап лечения – реабилитация** и предгравидарная подготовка, цель которого

нормализовать биохимические процессы в эндометрии, ликвидировать аутоиммунную агрессию и восстановить иммунный ответ эндометрия, улучшить кровоток в малом тазу, восстановить морфофункциональный потенциал эндометрия, рецепцию к половым стероидам [10; 28; 30; 88]. Полноценная реализация репродуктивной функции возможна только при восстановлении всех вышеуказанных параметров.

Ликвидация поствоспалительных изменений (очаговый склероз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия) очень трудна и требует приверженности к длительному лечению со стороны пациента. Затрудняет лечение нарушение микроциркуляции (за счет склеротических изменения стенок артерий, закисления и отека ткани) [15;18;105].

Для реализации этой цели используются многие виды терапии, но все они имеют ограниченные возможности и не решают проблему в целом.

На реабилитационном этапе основной целью является восстановление морфофункционального потенциала эндометрия и устранение последствий вторичного его повреждения: коррекция метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики, показателей местного и гуморального иммунитета и активности рецепторного аппарата. Необходимо помнить, что реабилитация должна быть продолжительной и контролируемой. Для метаболической терапии могут быть использованы витамины, антиоксиданты, гепатопротекторы, метаболическая терапия и системная энзимотерапия. Системная энзимотерапии проводится в течение 1 месяца [23,24].

Воздействие на иммунную систему, также одна из составляющих успешной терапии и реабилитации эндометрия после перенесенного воспалительного стресса.

При хроническом эндометрите нарушается местный иммунитет. Встречается как активация при остром процессе эндометрия (увеличение естественных CD 16 + и CD 56+ выше 10 при активации комплекса

гистосовместимости HLA–DR(II)+), так и напряжение иммунитета при хроническом эндометрите (повышение уровня только натуральных киллеров CD 16+ и активация комплекса гистосовместимости HLA–DR(II)). Также большое значение играет избыточная активация местного иммунитета иммунитета, приводящая к аутоиммунному эндометриту (только активация НК CD 56+) [68;70].

Большое влияние на местный иммунитет оказывает гормональный фон женщины. Верхние отделы половых путей (эндоцервикс, эндометрий и фаллопиевы трубы) выстланы однослойным цилиндрическим эпителием с плотными контактами между клетками. В экспериментах *in vitro* показано, что при снижении уровня эстрадиола проницаемость слизистых оболочек, в том числе и для ассоциаций вирусов и бактерий может изменяться [127; 134].

Между клетками эпителиального слоя влагалища отсутствуют плотные контакты, что способствует проникновению мелких микроорганизмов, в частности вирусов, в эпителий. В слое эпителия происходит взаимодействие патогенов с диффузно расположенными клетками Лангерганса, либо CD4+ лимфоцитами [135].

Эпителиальные клетки формируют не только физический барьер, но и содержат паттерн– распознающие рецепторы (PPP, PRR– pattern– recognition receptor), которые воспринимают патоген– ассоциированные молекулярные паттерны микроорганизмов (PAMP – pathogen– associated molecular pattern, ПАМП или «образы патогенности»), при этом запускается целый каскад реакций, результатом которых является синтез цитокинов, хемокинов и противомикробных пептидов этими клетками. От прямого контакта с патогенами эпителий частично защищает слизь. Слизь состоит из гликозилированных белков, так называемых муцинов. Помимо этого в водной фазе муцинов содержатся иммуноглобулины и противомикробные пептиды, которые тоже предохраняют эпителий от поражения [138].

Состав шеечно– вагинальной слизи зависит от гормонального фона. При действии эстрадиола в пролиферативную фазу и во время овуляции она жидкая,

водянистая, с низкой плотностью, что способствует продвижению сперматозоидов. Под действием прогестерона в секреторную, раннюю пролиферативную фазу и во время менструации слизь становится более концентрированной [137].

Важной составляющей шейно–влагалищной слизи является кислая среда $pH=4-5$, которая препятствует размножению условно–патогенной флоры.

Врожденный иммунитет обеспечивает первую линию обороны и лежит в основе большинства воспалительных реакций. К клеткам врожденного иммунитета относятся макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), натуральные киллеры (НК– клетки), нейтрофилы. Макрофаги и дендритные клетки осуществляют фагоцитоз и уничтожение микроорганизмов посредством ферментативного расщепления. Процесс фагоцитоза сопровождается синтезом целого ряда провоспалительных цитокинов (TNF– α , IL– 1 β , IL– 6 и др.), сигнализирующих о внедрении чужеродных микроорганизмов и обеспечивающих привлечение других иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления: нейтрофилов, НК– клеток, моноцитов и плазмоцитов из крови [143]

Как профессиональные антигенпредставляющие клетки, МФ и ДК являются важными посредниками запуска адаптивного иммунитета во время инфекционного процесса. Процессы фагоцитоза инициируют в МФ и ДК процессы созревания и презентации антигенов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости I или II класса (HLA– I и HLA– II). Презентация антигена наивным T– лимфоцитам (Th0) приводит к запуску патоген– специфичного адаптивного иммунитета. Натуральные киллеры обладают цитотоксической активностью, выполняют защитные функции, при повышенном количестве препятствуют имплантации и поддержанию беременности [149].

В других отделах половых путей количество НК клеток не зависит от стадии цикла и составляет 10– 30% в общем пуле лейкоцитов. Наименьшее количество НК клеток содержится в фаллопиевых трубах. Подобно НК–

клеткам крови маточные НК– клетки (uNK) продуцируют GM– CSF, IL– 10, IL– 8 и IFN– γ , тем самым поддерживают воспалительную реакцию, активируя макрофаги и цитотоксические Т– лимфоциты. Маточные НК– клетки в отличие от кровяных, продуцируют LIF и другие ангиогенные ростовые факторы, которые необходимы для формирования сосудов [153].

Все вышеописанное обосновывает применение различных терапевтических методик оказывающих доказанное иммуномодулирующее, эстрогено– и прогестероноподобное действия. Описаны хорошие результаты после комплексного санаторно–курортного лечения (грязелечение, радоновые ванны и др.) [2; 7; 24].

С целью устранения поствоспалительных морфофункциональных изменений эндометрия с прошлого века применяют физиотерапию, под воздействием которой происходит улучшение гемодинамики и микроциркуляции органов малого таза, ускоряются процессы регенерации эндометрия, уменьшается количество склерозных включений, повышается местный иммунитет [89; 102; 105].

Особенностью физиотерапии является доказанное в эксперименте и на практике снижение провоспалительных цитокинов непосредственно в патологическом очаге и восстановление гемодинамики в сосудах матки, деградация коллагена третьего типа, преобладающего в эндометрии при хроническом воспалении [120; 147].

Метод физиолечения определяется исходя из фазы процесса, сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [91; 92; 114].

В литературе есть данные о положительном влиянии электроимпульсной терапии, интерференционных токов, переменных магнитных полей низкой частоты, токов надтональной частоты, низкочастотного ультразвука и кавитированных им жидкостей (антисептиков), внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), иглорефлексотерапии, общесистемной магнитотерапии. Не утратил своей актуальности электрофорез различных

лекарственных веществ импульсными токами, ультразвук в импульсном режиме [21; 24; 61; 104].

Считается, что при наличии фибродеструктивного синдрома в эндометрии более целесообразна электротерапия, при отсутствии миомы матки и генитального эндометриоза – электроимпульсная терапия. При дистрофическом и дисциркуляторном синдромах более эффективно сочетание нескольких физиотерапевтических методик [106;120]. Например, сочетание электростимуляции, нейростимуляции, лазеротерапии, магнитотерапии и цветоритмотерапии [7; 85; 96; 119].

Все исследователи подчеркивают, что применение физиотерапии при ХЭ должно быть продолжительным и контролируемым.

Последнее время вопрос удлинения курса физиотерапии на этапе реабилитации инфертильных пациенток становится широко обсуждаемым. Формирование поствоспалительного склероза сосудов, атрофии эндометрия происходит на протяжении 6–8 месяцев и более, обратное развитие и самовосстановление ткани также не может произойти за месяц, поэтому удлинение сроков реабилитации – необходимая мера для подготовки эндометрия после перенесенного воспалительного [11; 13].

В некоторых исследованиях доказано, что амплипульстерапия, оказывает прекрасный трофический эффект на органы малого таза и миометрий. Переменный ток с частотой 5–10 кГц, хорошо проникает через кожу и достигает глубоко лежащих тканей. В результате модуляции формируются отдельные серии импульсов, стимулирующих в нервных волокнах собственных токов, обладающих возбуждающим действием. В центральной нервной системе усиливается выработка эндорфинов, что оказывает обезболивающее и противотревожное действие. Воздействие синусоидальных модулированных токов также приводит к ритмическим сокращениям мышечных волокон, что сопровождается усилением артериального притока и венозного оттока крови [2; 21; 85].

Клинических рандомизированных исследований эффективности пролонгированных курсов амплипульстерапии в доступной нам литературе, мы не нашли. Однако данные ряда исследователей [2; 21], предлагающих удлинить курс терапии и собственные наблюдения, позволяют предположить, что удлиненный курс физиотерапии будет патогенетически обоснованным на прегравидарном этапе пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции.

Таким образом, терапия женщин с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции, подготовки их к беременности достаточно трудная задача. Безусловно, в процессе прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом, необходимо провести правильный диагностический поиск причин инфертильности, доказать наличие хронического эндометрита, выявить инфекционный агент и провести этиотропное лечение, а затем восстановить морфофункциональный потенциал эндометрия, чувствительность его рецепторов к стероидным гормонам. Однако, если вопросы диагностики причин инфертильности, элиминации инфекционного агента (при его наличии) хорошо разработаны и с успехом применяется в клинической практике, то эффективность различных методов восстановления эндометрия, после перенесенного воспалительного стресса, до сих пор является предметом обсуждения и дискуссий [84; 95].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно– исследовательская работа выполнена в период с 2008 по 2017 годы на лабораторных и клинических базах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ).

Проведено проспективное контролируемое исследование, состоящее из двух серий на базе поликлиники «Консультативно– диагностический центр» Алтайского государственного медицинского университета (главный врач Лучникова Е.В.), ООО «Поликлиника– восстановительный центр "ЛЭНАР"» (главный врач к.м.н. Левченко И.М.), городского центра планирования семьи и репродукции (заведующий центра Шадымова Е.А.), женской консультации КГБУЗ «Родильный дом 2» (главный врач Ананьина Л.П), ООО «Ситилаб ЦО», Москва (руководитель Ицков О.И.), совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО.

Данное диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно– исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО «Диагностика и лечение женской infertility, профилактика репродуктивных и перинатальных потерь», утверждено на заседании кафедры акушерства и гинекологии (протокол № 6 от 6.10. 2015 г.).

Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016, приказ Росздравнадзора № 2325– Пр/06 от 17.10.06 г. [77]); Федеральному закону № 323– ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны

здоровья граждан в РФ» и одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ (Протокол № 12 от 12.11.2015 г.).

Учитывая юридические аспекты проведения научных исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42– 511– 99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.) [72], все пациентки, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие. Информированное согласие (Прил. 1) содержало всю доступную информацию о возможных осложнениях для здоровья, возникающих вследствие проводимого исследования или медицинских процедур [112].

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично полностью проведено малое клиническое исследование (Серия 1). Клиническое исследование в большой группе (Серия 2) проведено совместно с сотрудниками Алтайского государственного медицинского университета, поликлиники «КДЦ АГМУ» (главный врач к.м.н. Лучникова Е.В.) и ООО «Поликлиника – восстановительный центр "ЛЭНАР"» (главный врач к.м.н. Левченко И.М.) Лично автором проведен сбор, оценка и статистическая обработка полученных результатов.

2.1 Дизайн исследования и характеристика групп

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач работа была проведена в две серии (Рис. 1).

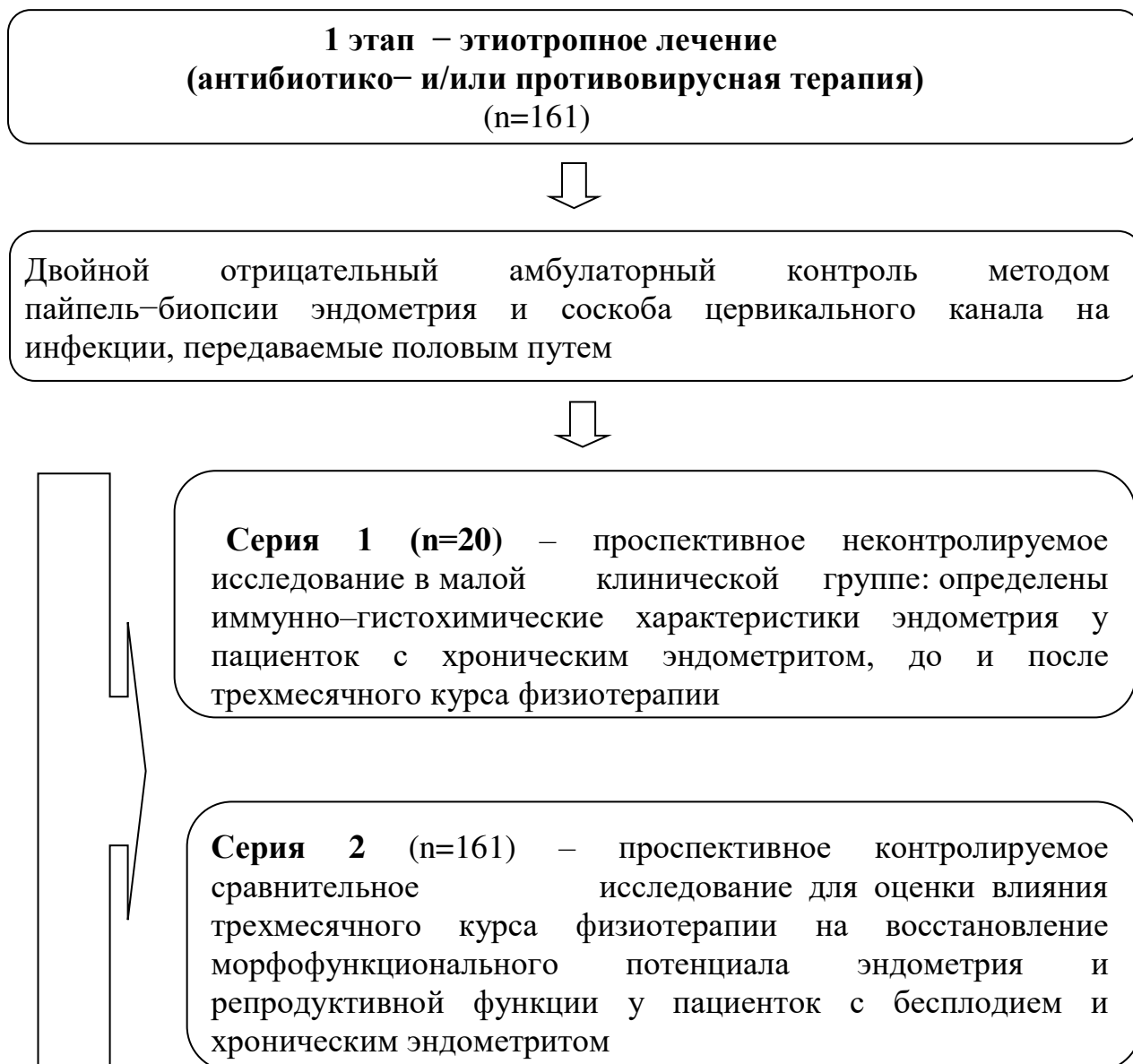


Рисунок 1 - Дизайн клинического исследования

2.2. Методы обследования гинекологических пациенток

Все пациентки с хроническим эндометритом и бесплодием, включенные в исследование, ранее были обследованы согласно нормативных документов (приказы МЗ РФ № 572– н от 01.11.2012 и №107– н от 30.08.2012) [81; 83].

Все другие, кроме хронического эндометрита, причины бесплодия, включая мужской фактор, были исключены.

Первично, на первом этапе исследования, все пациентки получили антибактериальную и/или противовирусную терапию, с учетом выявленного возбудителя, с двойным амбулаторным контролем излеченности.

При включении в исследование, прошли обследование, согласно составленного плана: клиническое наблюдение с заполнением специально разработанной статистической карты, в которой методом опроса были отражены жалобы, данные социального характера, перинатального, наследственного, акушерского анамнезов, начало и характер менструаций и половой жизни, соматическое, гинекологическое и репродуктивное здоровье до момента включения в исследование.

После сбора анамнестических данных проводился общий и гинекологический осмотр.

При общем осмотре обращали внимание на конституциональный тип пациентки, определяли рост, вес, наличие стрий на бедрах и животе, индекс массы тела (ИМТ) по G.Brey (1978). Методом осмотра и пальпации определяли состояние молочных желез и наличие/отсутствие выделений из сосков [90].

При гинекологическом обследовании определяли состояние наружных и внутренних (бимануально) половых органов.

Ультразвуковой метод: оценка состояния органов малого таза методом проведена в динамике (в начале и в процессе лечения), на 21– 24 день менструального цикла на ультразвуковых аппаратах SA– 8000EX, Medison (Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5 МГц и Sonoline Elegra (Simens, Германия) с использованием датчиков 3,5– 7– 10 МГц. Определяли размеры и структуру матки и эндометрия, яичников, выраженность фолликулярного аппарата, тип расположения, количество и величину фолликулов, наличие и функцию (ИР) желтого тела. Полученные результаты сравнивали с нормативными данными для здоровых женщин репродуктивного возраста [20; 67; 68; 90].

Эндоскопические методы: в первую фазу менструального цикла всем пациенткам до исследования проводилось обследование состояния полости

матки (гистероскопия). Обследование проводилось на базе гинекологического отделения НУЗ «ОКБ на ст. Барнаул» ОАО «РЖД» (главный врач Зальцман А. Г., зав. отделением Мирошниченко С. П.). Эндоскопическое исследование полости матки проводили фиброгистероскопами HUF типа IT и P фирмы «Olympus» (Япония) в жидкостном варианте.

Пайпель–биопсия эндометрия проведена на 5–7 день цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованиями биоптата (определение характера воспаления и гормональной рецепции эндометрия к эстрогенам и прогестерону). Для забора использовалась аспирационная кюретка Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция). Гистологическое исследование проведено трижды: до этиотропной терапии, после этиотропной терапии и после курса физиотерапии у всех пациенток, включенных во второй этап исследования.

Морфологическое исследование образцов эндометрия, полученных методом пайпель–биопсии, проведено по стандартной методике: окраска гематоксилином и эозином с дальнейшей количественной морфологической оценкой степени выраженности хронического эндометрита по методике Кузнецова А.В. [107].

Лабораторное обследование (гормоны, пцр–диагностика на ИППП, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия) проведено на базе ООО «Ситилаб ЦО» (Руководитель Ицков О.И.), Москва. Определение уровней гормонов, проводили на 21–25 день спонтанного менструального цикла. Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак с 8 до 10 утра.

Определение уровня стероидных гормонов и АКТГ в сыворотке крови (эстрадиол, эстриол, прогестерон, ДГЭС, тестостерон, 17–ОН–прогестерона, кортизол) и оценку динамики их средних уровней проводили на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) с использованием реагентов этой же фирмы. В качестве материала для гормональных исследований использовалась сыворотка крови.

Для выявления возбудителей ИППП (ВПГ1–2 тип, ЦМВИ, ВПЧ (скрининг), хламидий, микоплазм) в пайпель биоптате, соскобе эпителиальных клеток цервикального канала, задней стенки влагалища и уретры проводили методикой **ПЦР– анализа** на ДНК возбудителей на аппарате GeneXpert II (США).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов эндометрия (α -эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) проводилось с использованием моноклональных антител к α -ЭР (клон SP1, разведение 1:200, Epitomics, США), ПР (клон YR85, разведение 1:350, Epitomics, США).

Интенсивность ИГХ–реакции ЭР и ПР оценивали по методу гистологического счета «quick score»: $A \times B$, где А – процент позитивно окрашенных клеток (подсчет не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения). Результаты ИГХ реакций оценивались количественным методом, подсчетом в полях зрения при увеличении 1X400 позитивных клеток, и с использованием программы анализа изображений SigmaScanPro 5 (Sigma, 8 США).

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов с фенотипом CD16+, CD56+, CD20+ и CD138+, а также число клеток, экспрессирующих антиген HLA–DR+ выполнено иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания), подсчет лимфоцитов осуществлялся в световом микроскопе при увеличении $\times 400$ в трех полях зрения.

2.3 Методика прегравидарной подготовки у пациенток групп сравнения

На первом этапе пациентки групп сравнения прошли курс этиотропной терапии, в зависимости от результатов обследования соскобов эндометрия и цервикального канала на инфекции, передаваемые половым путем. При двойном отрицательном амбулаторном контроле на ИППП пациенткам назначали фолиевую кислоту и в зависимости от выбранного ими конверта (простая рандомизация) назначали или не назначали курс физиотерапии.

Комплексная прегравидарная подготовка с помощью курса **физиотерапии** (основная группа). Пациенткам данной группы был проведен трехмесячный курс амплипульстерапии в условиях ООО поликлиника–восстановительный центр "ЛЭНАР" (главный врач Левченко И.М.). Каждый курс физиотерапии состоял из 10–и ежедневных процедур с 5–7–го по 17–20–ый день цикла с перерывом на выходные дни. Амплипульстерапия (синусоидально–модулированные токи) проводилась на аппарате «Амплипульс–5». Для проведения воздействия в надлобковой области использовали два электрода размером 10*12 см, укладывали их поперечно и один на пояснично–крестцовую область. Воздействие проводили при первом режиме, третьим – четвертым родом работ, 100–50 Гц; 50–100% по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур.

Комплексная прегравидарная подготовка с помощью фолиевой кислоты (группа сравнения). Согласно приказа МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клинического протокола «Прегравидарная подготовка» от 2017 года пациентки получали фолиевую кислоту однократно утром с приемом пищи в дозе 400 мкг в течение 3 месяцев [75; 78].

2.4 Методы статистической обработки

Степень значимости полученных результатов достигнута за счет достаточного объема исследования и применения современных методов статистической обработки. Методы статистической обработки выбраны с учетом задачи исследования и типа случайных величин [19].

Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот, процентов и границ доверительных интервалов для вероятности 95% (ДИ_{95%}), рассчитанных по методу Вильсона.

Для оценки типа распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Равенство дисперсий оценивали по F– критерию.

В случаях нормального распределения и равенства дисперсий использовали парный t– критерий Стьюдента, при неравенстве дисперсий – непараметрический t– критерий Стьюдента.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрические U– критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и T– критерий Вилкоксона (для связанных выборок).

Для одновременного сравнения двух групп использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Для сравнения качественных признаков в независимых группах использовали непараметрический критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера [64]. Для сравнения связанных групп использовали Q– критерий Кочрена. Для оценки влияния факторов на проявления признаков в независимых группах рассчитывали отношение шансов (ОШ).

Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 11.0 и Excel 2010.

ГЛАВА 3

ДВУХЭТАПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ФИЗИОТЕРАПИИ НА РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ

Хронический эндометрит – «камень» преткновения для полноценной nidации плодного яйца и развития беременности. Ранее разработанные методы коррекции ХЭ далеки от совершенства. В настоящее время, используя сочетанную антибиотикотерапию и противовирусные препараты, легко устранить инфекционный агент вызвавший воспаление в эндометрии, но восстановить рецепцию эндометрия к стероидным гормонам яичника, местный иммунный ответ и адекватную микроциркуляцию удается далеко не всегда [6; 17; 16; 23; 30; 55]. Поэтому поиск новых методов поствоспалительной коррекции эндометрия, полноценной его подготовки к имплантации, остается еще не решенной проблемой современной репродуктологии [130].

Физиотерапия ХЭ широко обсуждаемый и актуальный вопрос современной гинекологии. Многофакторность действия и доступность применения фитопрепаратов позволяет использовать их на этапе реабилитации после любого острого воспалительного процесса. В настоящее время физиотерапия с успехом применяется в педиатрии, травматологии, урологии и в других медицинских отраслях [18; 32].

С целью оценки эффективности двухэтапного комплексного курса терапии для нормализации рецепции эндометрия к стероидным гормонам яичника, уменьшения поствоспалительных изменений в эндометрии и повышения частоты наступления беременности у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом, проведено данное клиническое исследование.

В исследование включены 161 пациентка репродуктивного возраста, с бесплодием и хроническим эндометритом, как единственной установленной причиной infertility.

Критерии включения в исследование:

1. Ранний репродуктивный возраст (до 35 лет)
2. Овуляторный двухфазный менструальный цикл
3. Морфологически подтвержденный ХЭ

Критерии исключения из исследования:

1. Мужской фактор бесплодия
2. Трубно–перитонеальное бесплодие
3. Аденомиоз 2–3 степени
4. Наличие декомпенсированных соматических заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результат исследования
5. Аутоиммунные заболевания с системным поражением соединительной ткани.
6. Женщины, параллельно получающие другую терапию
7. Больные с трансплантированными органами, получающие иммуносупрессивную терапию.
8. Больные гепатитом В и С, ВИЧ–инфицированные
9. Участие в любом другом клиническом исследовании за последние 3 месяца.

На первом этапе исследования, всем пациенткам (n=161), в зависимости от выявленной флоры, проведена этиотропная терапия, с двойным амбулаторным отрицательным контролем на наличие ИППП. Второй этап исследования – реабилитационный, состоял из двух одномоментно выполняющихся серий исследований (в малой и большой клинической группе).

Серия 1, проведена в малой клинической группе (n=20) с целью оценки углубленной иммуногистохимической оценки двухэтапного курса терапии хронического эндометрита (этиологическая антибактериальная и/или

противовирусная терапия и физиотерапия) на морфологию и состояние рецепторного аппарата эндометрия.

Серия 2 исследования проведена в большой клинической группе (n=161) с целью сравнительной оценки клинической эффективности разработанного нами двухэтапного курса терапии пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием с использованием физиотерапии на реабилитационном (прегравидарном) этапе.

Методом простой рандомизации, все пациентки (n=161) разделены на 2 группы сравнения: физиотерапию и только прием фолиевой кислоты (номера конвертов 1 и 2).

Первая группа **основная** – 101 пациентка (32,6%) представлена пациентками, которые при рандомизации выбрали цифру 1. Всем пациенткам этой группы проведена коррекция поствоспалительных изменений эндометрия с использованием переформированных факторов (амплипульстерапии, в течение трех менструальных циклов) [79; 81].

Вторая группа **сравнения** – 60 человек (19,5 %), которые при рандомизации выбрали цифру 2. Им была предложен стандартный прием фолиевой кислоты (400 мкг/сут) [2; 79; 81].

3.1 Клинико–анамнестическая и параклиническая характеристика пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием

По данным научной литературы, оценка состояния эндометрия у пациенток с ХЭ возможна на основании клинического обследования – выявление изменения характера менструации (опсо– или гиперменорея, которая появилась после смены полового партнера, стационарного лечения, обострения половой инфекции, пролеченной амбулаторно). Клинические данные дополняют результаты ультразвукового исследования – уменьшение м–эхо и гиперэхогенные включения. При клинических маркерах ХЭ, подтвержденных

результатами УЗИ, проводится гистологическое исследование эндометрия, материал для исследования берется методом пайпель–биопсии [33; 130]. Если у пациентки возникают проблемы с наступлением или вынашиванием беременности, то целесообразно провести гистероскопию, при которой визуализируется состояние эндометрия, благодаря чему возможно гистологическое исследование из наиболее измененной области эндометрия [ссылки цифрами].

Средний возраст ($31,3 \pm 2,8$ года и $29,01 \pm 2,8$ года, $P=0,852$), частота бесплодия у родственников первой и второй линии родства (19,8% (ДИ_{95%}: 13,2–28,6%) и 15% (ДИ_{95%}: 8,1–26,1%); $P=0,723$), социальный статус пациенток групп сравнения значимо не различался. Все они были замужем, имели среднее или высшее образование, стабильную заработную плату, т.е. относились к группе социально–благополучных людей.

При изучении **соматического анамнеза** установлено, что пациентки всех групп сравнения имели высокую частоту заболеваний инфекционного генеза. Общая структура и частота соматической патологии в группах сравнения значимо не отличались (Табл. 2).

Таблица 2 – Структура и частота соматической патологии у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом

Показатели	Первая группа (n=101) абс. (%)	Вторая группа (n=60) абс. (%)	Статистическая значимость различий, P
Хронический тонзиллит (обострения > 2 раз в год) J35.0	42 (41,2)	15 (25,0)	0,144
Хронический гастрит K29.3	62 (61,4)	25 (42,0)	0,069
Хронический пиелонефрит N11.1	49 (50)	24 (40)	0,473

Хронический цистит N30.1	17 (16,9)	15 (25)	0,17
Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз E06.3	10 (9,9)	6 (10)	0,09
Аппендэктомия	7(6,9)	6 (10,0)	0,06

При оценке **гинекологического анамнеза** установлено, что возраст менархе, как показатель становления репродуктивной функции, у пациенток групп сравнения соответствовал региональным нормам и значимо в группах не различался ($12 \pm 1,2$ и $11,6 \pm 2,1$ $P=0,84$), как и средний возраст полового дебюта ($21,4 \pm 2,7$ и $20,4 \pm 3,2$ года, $P=0,906$).

Учитывая то, что у всех пациенток групп сравнения основной жалобой было бесплодие, часть из них до включения в исследование имела лапароскопические оперативные вмешательства на органах малого таза (12,9% (ДИ_{95%}: 9,0–17,4%) и 11,7% (ДИ_{95%}: 9,0–15,0%), $p>0,05$). В большинстве случаев это диагностические лапароскопии (9,9% (ДИ_{95%}: 7,4–13,4%) и 10% (ДИ_{95%}: 9,0–13,0%), $P=1$). В единичных случаях проведен сальпинголизис (3% и 1,7%; $P=0,2$). Интраоперационно или методом гистеросальпингографии было доказано, что у всех пациенток, включенных в исследование, маточные трубы проходимы и функционально состоятельны.

Первичное бесплодие было диагностировано у 36 пациенток первой группы (35,6%; (ДИ_{95%}: 32,2–39,5%)) и у 22 пациенток второй группы сравнения (36,7%; (ДИ_{95%}: 32,0–47,2%)).

Вторичное бесплодие – у 65 пациенток (64,4%; (ДИ_{95%}: 60,4– 93,0%)) – первой группы и у 38 (63,3%; (ДИ_{95%}: 53,0–84,0%)) пациенток второй группы ($p>0,05$).

Длительность бесплодия у пациенток с хроническим эндометритом составила от 1 до 5 лет (медиана $2,6 \pm 0,9$ и $2,9 \pm 1,6$ лет; $p>0,05$) и в группах сравнения значимо не различалась.

При оценке акушерского анамнеза пациенток с вторичным бесплодием установлено, что частота срочных родов по группам не различалась. В первой

группе срочные роды имели место в 33,7%(ДИ_{95%}: 20,0–53,8%) во второй в 25% (ДИ_{95%}: 20,0–52,0%); P = 0,697). Частота преждевременных родов в группах значимо не различалась (21,8% (ДИ_{95%}: 15,8–37,0%) и 8,4% (ДИ_{95%}: 4,8–12,0%); P=0,133).

Частота ранних репродуктивных потерь была идентичной (27,7% (ДИ_{95%}: 20,0–34,0%) и 20% (ДИ_{95%}: 12,8–34,0%), P= 0,06): неразвивающаяся беременность до 5 недель (3,9% (ДИ_{95%}: 2,3–5,0%) и 3,3% (ДИ_{95%}: 2,1–5,7%), P= 0,06); до 8 недель (3,7% (ДИ_{95%}: 2,3–5,7%) и 6,6%(ДИ_{95%}: 7,2–9,3%), P=0,98) и самопроизвольные аборт (20,1% (ДИ_{95%}: 17,0–36,0%) и 15,1% (ДИ_{95%}: 10,0–32,0%), P=0,27), как и частота искусственных абортов (6,6% и 6,7%; P=1).

Как известно, ХЭ можно заподозрить клинически, при оценке менструальной функции женщины, визуально подтвердить с помощью ультразвуковой диагностики и при проведении гистероскопии, окончательно поставить диагноз только после гистологического исследования эндометрия [27; 79; 81; 83; 141; 143].

Клинические проявления ХЭ, в виде нарушения менструальной функции, имели место у большинства пациенток групп сравнения. Частота и структура нарушений, в группах сравнения значимо не различалась: олигоменорея (17,9% (ДИ_{95%}: 11,6–26,5%) и 16,7% (ДИ_{95%}: 9,3–28,1%); P=0,658), полименорея (12,9% (ДИ_{95%}: 7,7–20,8%) и 11,7% (ДИ_{95%}: 5,8–22,2%), P=0,933); альгодисменорея (4,9% (ДИ_{95%}: 2,1–11,0%) и 6,7% (ДИ_{95%}: 2,6–16,0%), P=0,981).

При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток групп сравнения, в базальном слое эндометрия выявлены: четкие гиперэхогенные образования до 0,1–0,2 см (очаги фиброза, склероза или кальциноза), неоднородность структуры и неровность контуров эндометрия (25,7% (ДИ_{95%}: 18,2–35,0%) и 25% (ДИ_{95%}: 15,8–37,2%), P=0,822). Частота выявления прогностически неблагоприятного «тонкого» эндометрия (M-эхо <7 мм) достоверно в группах также не различалась (8% (ДИ_{95%}: 4,1–15,0%) и 5% (ДИ_{95%}: 1,7–13,7%); P=0,006).

При оценке видового состава бактериальной микрофлоры из цервикального канала (ПЦР, ИФА) значимых различий у пациенток групп сравнения не установлено (Табл. 3).

Наиболее характерной особенностью явилось преобладание смешанной (бактериальной и вирусной) флоры во всех группах сравнения: 64 (63,3%), 40 (66,7 %) (P=0,15) и дефицит лактобактерий 37 (36,6%); 23 (38%) (P=0,11).

Часто были выделены ассоциации хламидий с анаэробной и вирусной флорой: 27 (26,7%) пациенток; 14 (23%) пациенток соответственно по группам сравнения ($p \geq 0,05$).

Из факультативных анаэробных видов микроорганизмов, часто были выявлены ассоциаций бактерий: *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Esherichia coli*, *Staphylococcus spp.*

Вирусная флора, как единственная причина эндометрита, выявлена в единичных случаях во всех группах сравнения.

**Таблица 3 – ИППП перед началом комплексного курса терапии
инфертильных пациенток групп сравнения**

	Первая группа абс (%) n=101	Вторая группа абс (%) n=60	P ₂₋₃
Бактериальная флора:			
Хламидии	19 (18,9)	12 (20,0)	0,12
Микоплазмы	9 (8,9)	Не выявлено	–
Два и более возбудителя, включая - уреаплазмы, стафилококки, стрептококки сапрофитные	21 (20,8%)	12(20,0%)	0,13
Только бактериальная флора (сумм)	30 (23,1%)	17 (28,3%)	0,06
Вирусная флора			
ВПЧ	4 (3,9)	2 (3,3%)	0,23
Из них ВПЧ, высокого и среднего онкориска	не выявлены	не выявлены	–

ЦМВИ	20 (19,8)	10(16,6)	0,18
ВПГ	14 (13,9)	10(16,6)	0,18
Только вирусная флора (сумма)	7 (6,9%)	3 (5%)	0,08
Смешанная флора (бактериальная и вирусная)	64 (63,3%)	40 (66,7 %)	0,18

По данным гистероскопии, проведенной до включения в исследование, у пациенток групп сравнения установлены следующие проявления хронического эндометрита: гипертрофия слизистой оболочки (диффузная или очаговая) (6,9%(ДИ_{95%}: 5,3–12,4%) и 5,3% (ДИ_{95%}: 4,9–7,2%), P=0,06); неравномерная толщина эндометрия (34,7% (ДИ_{95%}: 20,0–42,3%) и 25% (ДИ_{95%}: 20,0–33,0%), P=0,06) и гипотрофия слизистой эндометрия (12,9%(ДИ_{95%}: 10,4–16,8%) и 10,7% (ДИ_{95%}: 8,3–16,2%), P=0,88). У всех пациенток групп сравнения диагноз ХЭ был подтвержден гистологически.

Всем пациенткам, был проведен курс этиотропной (антибактериальной и противовирусной), противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии, согласно действующих стандартов [79; 81; 83; 122].

Таким образом, пациентки групп сравнения, на момент включения в исследование, были идентичны по возрасту, социальному статусу, структуре бесплодия, соматической и гинекологической заболеваемости, акушерскому статусу, клиническим и параклиническим характеристикам.

По окончании курса этиотропной терапии, после двойного отрицательного амбулаторного контроля (пайпель биопсия эндометрия на гистологическое и ПЦР– исследования) всем пациенткам назначался либо курс физиотерапии, либо выжидательная тактика на фоне приема фолатов.

3.2 Клинико–морфологическая и иммуногистохимическая оценка эндометрия инфертильных пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса терапии с применением амплипульстерапии на этапе реабилитации

Серия 1 данного клинического исследования, проведена в малой клинической группе (n=20) с целью углубленной оценки влияния двухэтапного курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток (этиологическая антибактериальная и/или противовирусная терапия и физиотерапия) на морфологию и состояние рецепторного аппарата эндометрия.

Исследование проведено на добровольцах в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266 [80].

3.2.1 Клинико–морфологическая оценка эндометрия у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса с использованием физиотерапии на этапе реабилитации

На момент включения в исследование, основными жалобами пациенток было бесплодие – 100% и нарушение менструальной функции – 85%, в виде олигоменореи в 40% (ДИ 95%: 21,9 – 61,3%), полименореи в 35% (ДИ 95%: 18,1 – 56,7%) или меноррагий в 30% (ДИ 95%: 14,5 – 51,9%) случаев.

После комплексного обследования, всем пациенткам был выставлен диагноз хронический эндометрит. При обследовании на инфекции, передаваемые половым путем, установлено, что микст–инфекции (хламидийная + ВПЧ) имели место в 50% случаев; *Mycoplasma genitalium* в 20% случаев, *Neisseria gonorrhoeae* в 15% случаев.

Всем пациенткам была назначена этиотропная терапия с последующим контролем излеченности. Часть пациенток (20%), из-за обострения ХЭ, получали комплексную антибиотикотерапию в условиях стационара, другие – амбулаторно. По окончании курса терапии всем проведен двойной амбулаторный контроль.

При ПЦР-диагностике, проведенной после этиологической терапии, патогенная бактериальная и вирусная инфекция у всех пациенток отсутствовала.

Далее, всем пациенткам, был проведен трехмесячный курс физиотерапии (в каждом менструальном цикле по 10 процедур амплипульстерапии)

Через 3 месяца терапии все пациентки отметили улучшение менструальной функции, в виде уменьшения длительности фазы десквамации и объема кровопотери (Табл. 4)

Таблица 4 – Характеристика менструального цикла инфертильных пациенток с хроническим эндометритом до и после курса физиотерапии

	До лечения	После лечения	P
Количество менструальных дней (общее)	7,4±0,7	5,1±0,2	0,003
Количество мажущих дней (из общей продолжительности)	2,8±0,5	1,3±0,5	0,083
Продолжительность цикла	30,3±1,3	27,2±0,6	0,027
Олигоменорея	40%	15%	0,001
Полименорея	35%	10%	0,001
Меноррагии	30%	5%	0,0001

Клиническое улучшение менструальной функции пациенток с хроническим эндометритом после предложенного нами курса физиотерапии не было ассоциировано с изменением гормонального фона пациенток.

Уровни некоторых гормонов сыворотки крови, в период имплантационного окна (21–23 день цикла) как до, так и после курса физиотерапии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Динамика средних показателей некоторых гормонов крови, у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом

Гормоны	до лечения n=20	после лечения n=20	P	Референсные значения
Эстрадиол, пг/мл	153,78±7,34	158,22±10,43	1	48,3 - 299,2
Кортизол, мкг/дл	2,79±0,53	2,90±0,26	0,22	6,2–19,9
Эстриол, нмоль/л	0,80±0,35	0,96±0,31	0,3	0 – 1,4
Прогестерон, нмоль/л	5,47±2,62	6,02±1,89	0,645	0,5–9,4
17–ОНП, нмоль/л	5,96±0,32	5,67±0,33	0,542	1,0 – 11,5
АКТГ, пг/мл	38,44±22,8	37,66±21,29	0,981	0 – 46
ДГЭАС, мкг/дл	295,5±26,3	302,2±24,8	0,858	98,8–340
Общ.тестостерон, нмоль/л	0,32±0,03	0,36±0,02	0,286	0,45 – 3,75

При проведении УЗИ с ЦДК на 21–23 день цикла до проведения курса физиотерапии у всех пациенток были обнаружены маркёры ХЭ: гиперэхогенные включения – в 100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%), неоднородность контуров эндометрия – в 75% (ДИ_{95%}: 53,1–88,8%) и тонкий эндометрий (М–ЭХО<7мм) – в 35% (ДИ_{95%}: 18,1–56,7%) случаев.

После пролонгированного курса амплипульстерапии у пациенток с хроническим эндометритом в 100% случаев установлено улучшение эхоскопической картины эндометрия. Значимо снизилась частота выявления тонкого эндометрия (35% (ДИ_{95%}: 18,1–56,7%) и 5% (ДИ_{95%}: 0,9–23,6%); $P_{\text{Кочрена}}=0,044$), гиперэхогенных включений (100% (ДИ_{95%}:83,9–100,0%) и 60% (ДИ_{95%}:38,7–78,1%); $P_{\text{Кочрена}}=0,006$) и неоднородности контуров эндометрия (75% (ДИ_{95%}: 53,7–88,8%) и 60% (ДИ_{95%}: 38,7–78,1%); $P_{\text{Кочрена}}=0,500$). При

проведении доплерометрии различий до и после курса терапии не обнаружено (Табл. 6).

Таблица 6 – Данные доплерометрии до и после курса физиотерапии у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом

Индекс резистентности (IR)	Основная группа n=20 (100%)			Норма
	До	После	P	
Правая маточная артерия (ПМА)	0,92±0,04	0,91±0,05	0,06	0,84±0,06
Левая маточная артерия (ЛМА)	0,91±0,03	0,89±0,06	0,11	0,85±0,06
Аркуатные артерии (АА)	0,81±0,05	0,72±0,05	0,41	0,7– 0,8
Радиальные артерии (РА)	0,71±0,04	0,69±0,05	0,08	0,6– 0,72
Базальные артерии (БА)	0,69±0,06	0,57±0,04	0,39	0,5– 0,57

У всех пациенток до лечения ХЭ подтвержден гистологически. У всех выявлены воспалительные инфильтраты: диффузные – в 100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%), которые в 60% (ДИ_{95%}: 38,7–78,1%) сочетались с очаговыми инфильтратами. По завершению терапии, 45% отмечено гистологическое исчезновение проявлений ХЭ, в 100% случаев – улучшение гистологической картины эндометрия: снизилась частота диффузных форм лимфоидной инфильтрации (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 20% (ДИ_{95%}: 8,1–41,6%); $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); уменьшение очаговых лимфоидных инфильтратов (60% (ДИ_{95%}: 29,9–69,3%) и 20% (ДИ_{95%}: 8,1–41,6%), $P_{\text{Кочрена}} = 0,03$) при сохранении очагового склероза (45% (ДИ_{95%}: 29,9–70,1%) и 45% (ДИ_{95%}: 29,9–70,1%), $P_{\text{Кочрена}} = 0,752$) (Табл. 7).

Таблица 7 – Результаты гистологического исследования эндометрия в первой фазе менструального цикла до и после курса физиотерапии у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом

Гистологическое исследование		До лечения % (абс)	После лечения % (абс)	Р
Склероз	Очаговый	5% (1)	5% (1)	0,37
	Диффузный	5% (1)	5% (1)	0,37
Лимфоидная инфильтрация (без склероза)		50%(10)	5%(1)	<0,001
Очаговый склероз в сочетании с:	лимфоидной инфильтрацией	25%(5)	5%(1)	<0,001
	Лимфоидной инфильтрацией только плазмócитами	10%(2)	30%(6)	<0,001
Слизистая средней стадии пролиферации		5% (1)	50%(10)	<0,001
Склероз (общ)		45% (9)	45% (9)	0,42
Лимфоидная инфильтрация (общ)		100% (20)	20% (4)	<0,001

Таким образом, двухэтапный курс комплексной терапии (этиотропной и физиотерапии) у пациенток с хроническим эндометритом, приводит к улучшению клинической картины в 100% случаев, в виде: исчезновения жалоб и субъективного улучшения качества жизни; нормализации менструального цикла, уменьшения длительности и объема менструальных потерь (85% (ДИ_{95%}: 79,1–93,7%) и 25%(ДИ_{95%}: 18,1–49,7%), $P_{\text{Кочрена}}=0,04$); улучшению эхоскопической картины эндометрия за счет нормализации М-эхо на 21–23 день цикла (35% (ДИ_{95%}: 18,1–56,7%) и 5% (ДИ_{95%}: 0,9–23,6%); $P_{\text{Кочрена}}=0,042$), исчезновения гиперэхогенных включений (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 60% (ДИ_{95%}: 38,7–78,1%); $P_{\text{Кочрена}}=0,006$) и неоднородности контуров эндометрия (75% (ДИ_{95%}: 53,1–88,8%) и 60% (ДИ_{95%}: 38,7–78,1%); $P_{\text{Кочрена}}=0,500$); улучшению гистологической картины эндометрия в виде: снижения частоты

диффузных форм лимфоцитарной инфильтрации (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 20% (ДИ_{95%}: 8,1–41,6%); $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); при сохранении очаговых лимфоцитарных инфильтратов (60% (ДИ_{95%}: 29,9–69,3%) и 20% (ДИ_{95%}: 8,1–41,6%), $P_{\text{Кочрена}} = 0,300$) и очагового склероза (45% (ДИ_{95%}: 29,9–70,1%) и 45% (ДИ_{95%}: 29,9–70,1%), $P_{\text{Кочрена}} = 0,752$).

3.2.2 Иммуногистохимическая оценка эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом до и после двухэтапного курса терапии с использованием физиотерапии на этапе реабилитации

При гистохимическом исследовании эндометрия установлено, что исходно, у всех пациенток с хроническим эндометритом, были повышены уровни CD20+, CD138+, естественных киллеров (CD56+, CD16+) и лимфоцитов, несущих на себе фактор активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+II класса, что характерно для ХЭ, вне обострения [70].

В результате терапии произошло значимое снижение активных иммунокомпетентных клеток: В – лимфоцитов (CD 20+) (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 75% (ДИ_{95%}: 62,2–79,0%), $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); плазмоцитов (CD138+) (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 79% (ДИ_{95%}: 56,1–86,7%), $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$; натуральных киллеров (CD 56+) (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 73% (ДИ_{95%}: 54,5–89,6%), $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); НК (CD 16+) (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 75% (ДИ_{95%}: 56,1–84,6%), $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$); лимфоидных клеток, экспрессирующих HLA-DRII+ (100% (ДИ_{95%}: 83,9–100,0%) и 30% (ДИ_{95%}: 18,1–56,7%), $P_{\text{Кочрена}} < 0,001$).

В динамике эксперимента выявлено снижение и среднего их числа (норма до 10): CD 20+ (11,25±1,2 и 3,0±1,2 $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$); CD138+ (14,4±3,4 и 1,55±0,20, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$); CD 56+ (25,9±3,6 и 8,55±0,32, $P_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$); CD 16+ (15,3±2,4 и 7,11±0,18, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$); HLA-DRII+ (17,55±4,23; 11,80±2,30; $P_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$) (Рис.2; Табл 8).

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании гормональных рецепторов эндометрия (α -эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) в динамике установлено, что по завершению курса терапии, средний уровень эстрогеновой рецепции эндометрия в клетках стромы ($24,2 \pm 2,3$ и $34,9 \pm 2,6$, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$) и желез ($19,2 \pm 4,2$ и $32,0 \pm 2,4$, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$), у всех пациенток, значительно увеличился.

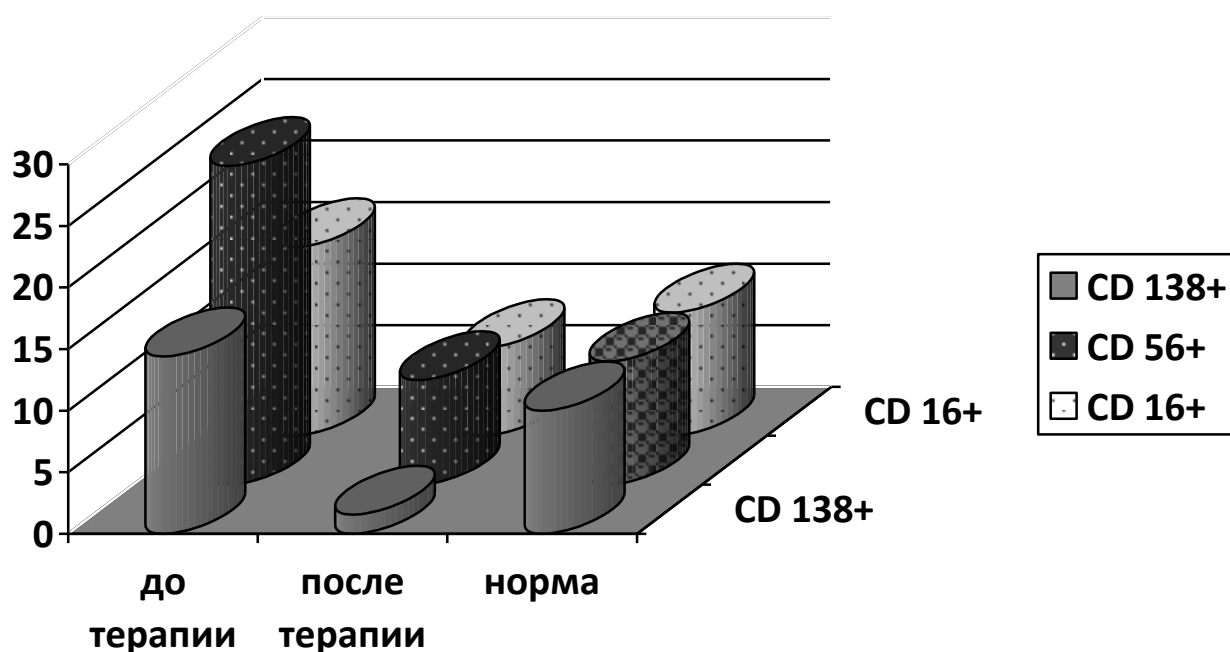


Рисунок 2 – Среднее число некоторых иммунокомпетентных клеток в эндометрии до и после двухэтапного курса терапии хронического эндометрита у infertильных пациенток.

Таблица 8 – Статистический анализ результатов иммуногистохимии эндометрия до и после курса терапии хронического эндометрита у infertильных пациенток

	До курса терапии	После курса терапии	P	Δ_1	Δ_2	P_{Δ_1-2}
CD20+	$11,25 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,2$	$P < 0,001$	2,4	2,4	$P = 1$
CD 138+	$14,4 \pm 3,4$	$1,55 \pm 0,2$	$P < 0,001$	6,8	0,4	$P < 0,001$
CD16+	$15,3 \pm 2,4$	$7,11 \pm 0,18$	$P < 0,001$	4,8	0,32	$P < 0,001$
CD 56+	$25,8 \pm 3,6$	$8,55 \pm 0,32$	$P < 0,001$	7,2	0,64	$P < 0,001$
HLA-DRII+	$17,55 \pm 4,23$	$11,8 \pm 2,3$	$P < 0,001$	8,46	4,6	$P < 0,001$

Также значимо увеличился средний уровень прогестероновой рецепции эндометрия, как в клетках стромы ($33,6 \pm 4,3$ и $38,8 \pm 4,3$, $P_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$), так и в клетках желез ($32,7 \pm 2,2$ и $45,4 \pm 2,2$, $P_{\text{Стьюдента}} < 0,001$) (Табл. 9).

Таблица 9 – Статистический анализ результатов рецепции эндометрия до и после курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток

	До курса терапии	После курса терапии	P	Δ_1	Δ_2	$P_{\Delta_{1-2}}$
Эстрогеновые рецепторы стромы	$24,1 \pm 2,3$	$34,9 \pm 2,6$	$P < 0,001$	4,6	5,2	$P = 0,05$
Эстрогеновые рецепторы желез	$19,2 \pm 4,2$	$32,0 \pm 2,4$	$P < 0,001$	8,4	4,8	$P < 0,001$
Прогестероновые рецепторы стромы	$33,6 \pm 4,3$	$38,8 \pm 4,3$	$P < 0,001$	8,6	8,6	$P = 1$
Прогестероновые рецепторы желез	$32,7 \pm 2,2$	$45,4 \pm 2,2$	$P < 0,001$	4,4	4,4	$P = 1$

Таким образом, применение комплексной терапии с использованием трехмесячного курса физиотерапии на этапе реабилитации, у пациенток с хроническим эндометритом приводит к значимому уменьшению числа активированных лимфоцитов: CD 56+, CD 16+, HLA-DRII+; значимому увеличению среднего уровня эстрогеновой рецепции эндометрия в клетках стромы и желез, а также к увеличению прогестероновой рецепции эндометрия в клетках стромы и желез.

3.3 Оценка клинической эффективности трехмесячного курса амплипульстерапии, как элемента прегравидарной подготовки, у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием

Задачами прегравидарной подготовки пациенток с хроническим эндометритом являются: восстановление морфофункционального потенциала эндометрия и микроциркуляции, восстановление рецепции эндометрия к половым стероидам.

Учитывая то, что при проведении первой серии клинического этапа исследования (малая клиническая группа), мы получили значимые положительные клинические, морфологические и иммуногистохимические эффекты от курса терапии при ХЭ, мы решили провести исследование в большой клинической группе.

Серия 2 клинического этапа исследования, проспективное, контролируемое сравнительное исследование, в большой клинической группе (n=161), проведена с целью сравнительной оценки клинической эффективности двух вариантов прегравидарной подготовки инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.

На первом этапе исследования все пациентки групп сравнения получили этиотропную терапию, согласно выделенным возбудителям. Верификацию возбудителей проводили методом ПЦР–диагностики при исследовании пайпель–биоптата эндометрия и соскоба цервикального канала на 5–7 день цикла до начала исследования.

Пациенткам с бактериальной флорой назначались антибиотики широкого спектра действия в стандартных дозах (Табл. 10).

Таблица 10 – Этиотропная терапия в группах сравнения

	Первая группа абс (%) n=101	Вторая группа абс (%) n=60	P ₂₋₃
Антибиотикотерапия			
Моксифлоксацина гидрохлорид 0,4 г., в/в 5 дней	18 (17,9)	10 (16,8)	0,2
Цефтриаксон 1,0 г. в/в 5 дней	17 (16,8)	9 (15,0)	0,07
Метронидазол 0,75 г. per os в сут/ 5 дней	17 (16,8)	9 (15,0)	0,07
Левифлоксацин 0,5 г. per os в сут, 5 дней	10 (9,9%)	6 (10%)	0,94
Противовирусная терапия			
Изопринозин 3,0 per os в сут.; 10 дней	4 (3,9)	2 (3,3%)	0,23
Аллокин-альфа 1,0 п/к №6	20 (19,8)	10(16,6)	0,18
Ацикловир 0,8 г. per os в сут.; 10 дней	14 (13,9)	10(16,6)	0,18
Галавит свечи ректальные 0,1 в сутки; 10 дней	64 (63,3%)	40 (66,7 %)	0,18

Начинали антибактериальную терапию в первый день менструального цикла. При выявлении вирусных агентов назначали противовирусную и/или патогенетическую терапию (ацикловир, изопринозин, галавит). Значимых различий, как по этиологии хронического эндометрита, так и по схемам лечения в группах сравнения не было.

После проведенного курса терапии всем пациенткам проведен двойной амбулаторный контроль излеченности через месяц после курса этиотропной терапии методом ПЦР-диагностики пайпель биоптатов эндометрия и соскобов эпителия из цервикального канала, уретры и задней стенки влагалища.

При получении отрицательного результата на ИППП, в следующем менструальном цикле всем пациенткам был назначен второй этап терапии (реабилитационный).

Методика прегравидарной подготовки определена методом простой рандомизации (Рис. 3).

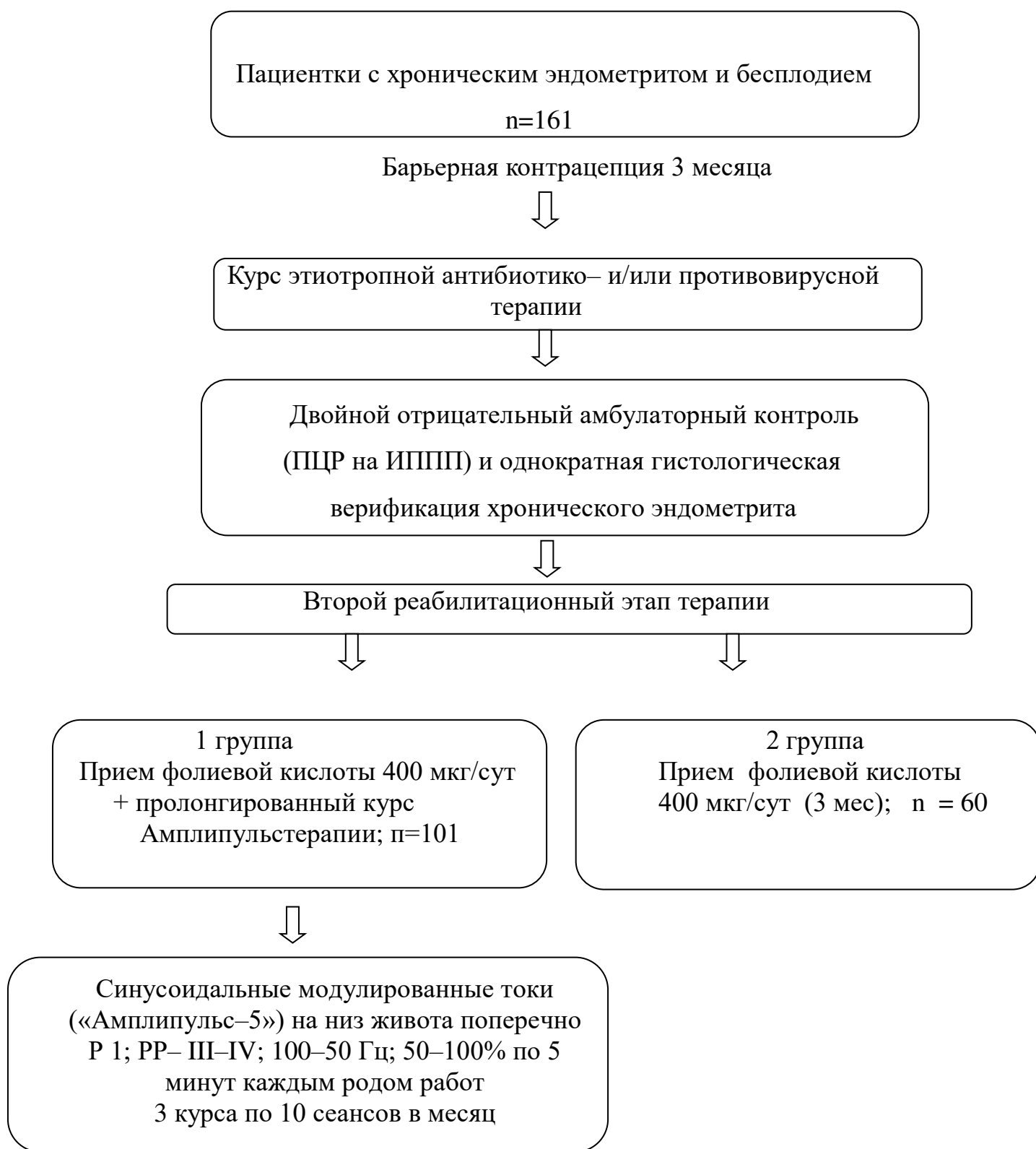


Рисунок 3 – Схема прегравидарной подготовки infертильных пациенток с хроническим эндометритом

Конечными точками оценки эффективности прегравидарной подготовки считали: частоту наступления беременности в группах сравнения и частоту срочных родов.

Не забеременевшие, в течение 10 месяцев, после двухэтапного курса терапии, пациентки были направлены на ВРТ.

В ходе исследования установлено, что вариант прегравидарной подготовки с использованием физиотерапии у пациенток привел к значимым положительным изменениям со стороны менструальной функции (Табл. 11).

Большинство пациенток первой группы отметили уменьшение фазы десквамации, снизилась частота олигоменореи и полименореи. В группе сравнения, получавшей только препараты фолиевой кислоты, изменений со стороны менструальной функции не установлено.

Таблица 11 – Характеристика менструального цикла у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием до и после курса прегравидарной подготовки

Показатели	Первая группа n=101(100%)			Вторая группа n=60(100%)		
	До	После	P	До	После	P
НМЦ	26 /25,7%	13/12,9%	0,02	13/21,7%	12/20%	0,788
Фаза десквамации	9,1±0,9	6,1±0,41	0,003	4,3±1,3	4,2±1,4	0,959
Мажущие дни	3,6±0,52	2,3±0,4	0,05	0,7±0,43	0,6±0,23	0,839
Продол–ть цикла	29,3±1,74	28,2±0,43	0,544	28,1±0,34	28±0,2	0,802
Полименорея	11 (37,3)	7 (11,9)	0,04	6 (11,7)	5 (9,6)	0,935
Олигоменорея	14 (23,8)	5 (8,5)	0,04	6 (11,5)	6 (11,5)	0,761
Альгодисменорея	1 (1,7)	1 (1,7)	0,476	1 (1,9)	1 (1,9)	0,476

При проведении **УЗИ** с цветным доплеровским картированием (ЦДК) на 21–23 день цикла до и после предгравидарной подготовки у пациенток первой группы были выявлены эхоскопические признаки улучшения структуры эндометрия: нормализация М–эхо (8,2±1,9 мм и 10,5±0,8 мм; P_{Стьюдента}=0,040),

уменьшение частоты «тонкого» эндометрия (М-эхо<7 мм): (10,9% (ДИ_{95%}: 5,9–17,5%) и 4,95% (ДИ_{95%}: 3,4–10,0%); $R_{\text{Кочрена}}=0,037$), выявляемость гиперэхогенных включений – (100% (ДИ_{95%}: 93,9–100,0%) и 79,7% (ДИ_{95%}: 67,8–88,0%), $R_{\text{Кочрена}}=0,012$) и неоднородности контуров эндометрия (20,3% (ДИ_{95%}: 12,0–32,2%) и 11,9% (ДИ_{95%}: 5,9–22,6%), $R_{\text{Кочрена}}=0,031$).

Значимых изменений ультразвуковой картины у пациенток второй **группы через три месяца наблюдения** не установлено: М-эхо ($8,2\pm 1,9$ мм и $7,9\pm 0,3$ мм; $R_{\text{Стьюдента}}=0,872$), частота «тонкого» эндометрия (М-эхо< 7 мм): (13,1% (ДИ_{95%}: 8,9–23,5%) и 10,4% (ДИ_{95%}: 2,4–13,0%); $R_{\text{Кочрена}}=0,072$), выявляемость гиперэхогенных включений – (100% (ДИ_{95%}: 93,9–100,0%) и 98,3% (ДИ_{95%}: 95,7–100%), $R_{\text{Кочрена}}=0,373$) и неоднородности контуров эндометрия (21,3% (ДИ_{95%}: 12,0–32,2%) и 23,3% (ДИ_{95%}: 13,0–32,2%), $R_{\text{Кочрена}}=0,190$).

Показатели доплерометрии (ДМ) были в пределах репрезентативных значений [65] у всех пациенток групп сравнения как до, так и через 3 месяца прегравидарной подготовки (Табл. 12).

Таблица 12 – Данные доплерометрии у пациенток групп сравнения до и после проведения прегравидарной подготовки

Индекс резистентности (IR)	Первая группа n=101(100%)			Вторая группа n=60 (100%)			Норма
	До	После	P	До	После	P	
Правая маточная артерия (ПМА)	0,86	0,80	0,05	0,82	0,81	0,78	0,84±0,06
Левая маточная артерия (ЛМА)	0,84	0,78	0,29	0,83	0,82	0,13	0,85±0,06
Аркуатные артерии (АА)	0,80	0,75	0,69	0,72	0,73	0,29	0,7– 0,8
Радиальные артерии (РА)	0,70	0,65	0,32	0,61	0,63	0,37	0,6– 0,72
Базальные артерии (БА)	0,60	0,57	1,01	0,51	0,53	0,37	0,5– 0,57

Главным критерием эффективности прегравидарной подготовки является **частота наступления беременности** и частота её окончания **срочными родами** здоровым ребенком [16, 54; 82; 98; 123].

Через 10 месяцев от начала предгравидарной подготовки было установлено, что большинство пациенток основной группы (n=82) находились в состоянии беременности (81,1% (ДИ_{95%}: 65,6–84,2%)), что значимо отличало ее от группы пациенток, получавших только препараты фолиевой кислоты, где факт беременности имел место только у 33(55%; (ДИ_{95%}: 43,7–62,1%)) пациенток (P=0,002).

Средний срок наступления беременности в группе с выжидательной тактикой был в 1,5 раза дольше, чем в группе прошедших курс физиотерапии (3,4±2,1, 5,3±2,4 месяцев; P=0,036).

По результатам статистической обработки выявлены факторы, приводящие к неэффективности прегравидарной подготовки у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом с помощью амплипульстерапии: аутоиммунный тиреоидит и хронический цистит, истончение эндометрия менее 7 мм по данным УЗИ; нарушения менструального цикла в виде олигоменореи, ношение ВМС более 3 лет (Табл.13,14).

Таблица 13 – Предикторы эффективности и неэффективности амплипульстерапии на прегравидарном этапе у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом

Изучаемые факторы	Первая группа сравнения N=101 человек		Статистическая значимость различий (P)
	Беременность наступила (n=82), абс. (%)	Беременность не наступила (n= 19), абс. (%)	
Хронические ВЗОМТ	9 75%	3 13,1%	0,849

Хронический цистит N30.1	7 8,5%	10 52,6%	<0,001
Аутоимунный тиреоидит, эутиреоз E06.3	3 3,6%	7 36,8%	<0,001
Срочные роды O80	32 39%	2 10,5%	0,036
Привычная потеря беременности	19 23,2%	13 68,4%	<0,001
Неравномерная толщина эндометрия	23 28%	12 63,1%	0,009
М-эхо менее 7 мм	3 3,7%	5 26,3%	0,005
МЛС в анамнезе	73 89%	10 52%	0,001
Олигоменорея	8 9,7%	10 53%	<0,001
ВМС более 3 лет	4 4,9%	7 36,8%	<0,001
КОК более двух лет с перерывами и без таковых	5 6%	4 21%	0,106
Хламидиоз	14 17%	7 37%	0,110
Сахарный диабет у родственников в 1 линии родства	12 14,6%	11 57,9%	<0,001

Таблица 14 – Отношения шансов на установленные значимые благоприятные и неблагоприятные факторы

Изучаемые факторы	Шанс найти фактор у беременных пациенток	Шанс найти фактор у не беременных пациенток	Отношение шансов (OR)	ДИ
Хронический цистит N30.1	0.085	0.526	0.162	0.055–0.481
Аутоимунный тиреоидит, эутиреоз E06.3	0.037	0.368	0.099	0.023–0.420
Срочные роды O80	2.563	9.500	0.270	0.059–1.225
Привычная потеря беременности	0.232	0.684	0.339	0.143–0.804
Неравномерная толщина эндометрия	3.565	1.583	2.252	0.955–5.311
М-эхо менее 7 мм	0.037	0.263	0.139	0.031–0.633
МЛС в анамнезе	1.123	1.900	0.591	0.258–1.353
Олигомено-рея	0.098	0.526	0.185	0.065–0.532
ВМС более 3 лет	0.049	0.368	0.132	0.035–0.499
Сахарный диабет у родственника в	0.146	0.579	0.253	0.097–0.659

Мы отследили исходы наступивших беременностей у пациенток групп сравнения. Пациентки, получавшие амплипульстерапию на прегравидарном

этапе, не только имели большую частоту наступления беременности, но и значительно меньшую частоту ранних репродуктивных потерь (Табл. 15).

Таблица 15 – Исходы беременностей у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом, с различной тактикой на прегравидарном этапе

Показатели	Первая группа (n=82) абс. (%)	Вторая группа (n=33) абс. (%)	Статистическая значимость различий, P
Самопроизвольный выкидыш до 5 нед.	3 (3,7)	2 (6,1)	<0,001
Неразвивающаяся беременность до 5 нед.	4(4,9)	2(6,1)	0,1
Неразвивающаяся беременность до 9 нед.	1(1,2)	6(18,1)	<0,001
Сверхранние преждевременные роды (23–24 недели)	1(1,2)	2 (6,1)	<0,001
Срочные роды	73 (89,02)	21(63,6)	<0,001
Кесарево сечение	34 (41,5)	11 (33,3)	0,158

При прогрессировании беременности, осложненное её течение, в виде клинических и ультразвуковых критериев угрозы самопроизвольного выкидыша, значимо чаще имело место в контрольной группе, с выжидательной тактикой (4,9% (ДИ_{95%}: 2,1–11,0%) и 21,2% (ДИ_{95%}: 12,8–33,1%) P=0,026). Частота осложненного течения второй половины беременности также была выше у пациенток с выжидательной тактикой: угроза преждевременных родов (14,6% (ДИ_{95%}: 9,0–22,8%) и 22% (ДИ_{95%}: 12,6–32,9%); P=0,01); отеки, ассоциированные с беременностью (3,5% (ДИ_{95%}:2,1–5,6%) и 9% (ДИ_{95%}: 4,0–18,9%); P=0,01). Преждевременные роды имели место в единичных случаях в двух группах сравнения.

Частота срочных родов была значимо выше в первой основной группе (89,0% и 63,6% P=0,001).

В двух группах сравнения, без значимых различий между группами, была высока частота абдоминальных родов. Большинство операций кесарево сечение было проведено в плановом порядке по сочетанным показаниям в интересах плода (бесплодие, отягощенный акушерско–гинекологический анамнез, тенденция к перенашиванию при незрелых родовых путях). В родах, основными показаниями были – аномалии родовых сил в сочетании с прогрессирующей гипоксией плода, что характерно для бесплодных пациенток [66; 79].

Исходом беременности явилось рождение 97 новорожденных, что составило, в расчете на группы, вступившие в прегравидарную подготовку (n=161), следующие показатели: первая группа – 76,2% (ДИ95%: 69,2–79,4%); вторая группа – 23,7% (ДИ95%: 15,0–32,1%).

Таким образом, применение на этапе реабилитации у инфертильных пациенток с ХЭ пролонгированного курса амплипульстерапии увеличивает шанс наступления беременности и срочных родов. Применение предложенного нами курса реабилитации эндометрия у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом позволяет: восстановить менструальную функцию в 50% случаев, в виде уменьшения длительности фазы десквамации ($9,1 \pm 0,9$ и $6,1 \pm 0,41$; $P=0,003$), снижения частоты олигоменореи (23,8% и 8,5%; $P=0,04$) и полименореи (37,3% и 11,9%; $P=0,04$); улучшить эхоскопическую картину эндометрия, в виде увеличения величины эндометрия ($8,2 \pm 1,9$ мм и $10,5 \pm 0,8$ мм; $P_{\text{Стьюдента}}=0,04$) и уменьшения частоты выявления «тонкого» эндометрия (10,9% и 4,9%; $P_{\text{Кочрена}}=0,03$); приводит к наступлению беременности в 81,2% случаев в оптимально короткие сроки, которая в 89,02% случаев заканчивается срочными родами.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что хронический эндометрит (ХЭ) является одной из причин нарушений менструальной функции, бесплодия, многих осложнений беременности, родов и послеродового периода [11; 67; 99; 1076]. Исходная несостоятельность эндометрия – одна из основных причин неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях [150; 154].

Этиология ХЭ, как и любого ВЗОМТ – бактериальная и/или вирусная инфекция, справиться с которой в настоящее время не трудно [78; 79; 88; 151]. Однако, после первичного воспаления, часто идет хронизация процесса, происходит склероз ткани и сосудов, нарушение микроциркуляции, снижается рецепция эндометрия к половым стероидам. Все перечисленное приводит к морфофункциональной несостоятельности эндометрия, клинически проявляющейся нарушениями репродуктивной функции женщины [135].

Ряд авторов, считают, что в формировании морфофункциональных нарушений эндометрия, приводящих к различным вариантам нарушений репродуктивной функции женщин, играет роль вирулентность возбудителя, состояние местного и гуморального иммунитета пациентки, а также качество лечения, либо его отсутствие [17; 30]. В большинстве современных исследований ведущая роль в возникновении ХЭ отводится хламидиям. При этом особенно подчеркивается, что хламидийная инфекция (персистенция и интенсивное деление) сопряжена с наиболее тяжелой патологией эндометрия. Доказано, что хламидии не только подавляют местный иммунитет, но и активируют гуморальный иммунный ответ, приводя к аутоиммунным процессам. Последнее время, большое внимание уделяется аутоиммунному эндометриту, в том числе выделяют первично хронический аутоиммунный эндометрит, вызываемый вирусами [70].

Сегодня многие понимают, что решение проблемы ХЭ это не только качественная этиотропная терапия, но и лечение, направленное на ликвидацию поствоспалительных изменений: восстановление микроциркуляции и рецепции эндометрия к половым стероидам, снижение аутоиммунной напряженности местного иммунитета [23; 88]. Как это сделать качественно, в оптимально короткие сроки и с наименьшими временными и экономическими затратами – вопрос открытый.

Физиотерапия за счет многофакторности и неинвазивности своего воздействия, всегда привлекала внимание исследователей и пациенток [5; 27; 32]. Конечно, физиотерапия не является панацеей при хроническом эндометрите и не приводят к гистологическому выздоровлению у всех пациенток. Также хронический эндометрит является самостоятельной и единственной причиной бесплодия лишь в 20% случаев, однако эффективность 60–70% также является достаточно высокой, особенно если мы говорим о бесплодных пациентках молодого возраста и о возможности увеличения числа наступления спонтанных беременностей.

В репродуктологии сегодняшнего дня, большое внимание уделяется проблеме эффективной коррекции поврежденного воспалительным стрессом эндометрия, восстановлению его рецепции к половым стероидам, как ключевого момента фертильности, полноценной имплантации плодного яйца и благоприятного течения беременности в дальнейшем [12; 23; 41; 88].

Нами был разработан и апробирован двухэтапный курс терапии хронического эндометрита у группы инфертильных пациенток с применением пролонгированного курса физиотерапии (амплипульстерапия) на реабилитационном (прегравидарном) этапе.

Первый этап – этиотропная и патогенетическая терапия хронического эндометрита, согласно выделенным возбудителям. Верификацию возбудителей проводили методом ПЦР–диагностики при исследовании пайпель–биоптата эндометрия и соскоба цервикального канала на 5–7 день цикла. Пациенткам с бактериальной флорой назначались антибиотики широкого спектра действия

(Азитромицин, Цефалоспорины 2–3 поколения, метронидазол в стандартных дозах). При выявлении вирусных агентов назначали противовирусную и/или патогенетическую терапию (ацикловир, изопринозин, галавит).

После проведенного курса терапии всем пациенткам проведен двойной амбулаторный контроль излеченности (через один и через два месяца после окончания терапии). Контроль осуществлялся методом ПЦР–диагностики пайпель биоптатов эндометрия и соскобов эпителия из цервикального канала, уретры и задней стенки влагалища. При отрицательном результате на ИППП, в следующем менструальном цикле всем пациенткам назначалась фолиевая кислота и отменялась контрацепция на 10 месяцев. Не забеременевшие пациентки переводились на второй этап терапии ХЭ.

Перед началом второго этапа исследования всем пациенткам повторно проведено клиническое, лабораторное и гистологическое исследование. У всех пациенток гистологически обнаружены маркеры хронического эндометрита, и поскольку другие причины бесплодия были исключены, нами был назначен один из вариантов прегравидарной подготовки. На этапе реабилитации (3 месяца) все пациентки использовали барьерную контрацепцию и принимали фолаты в рекомендованной дозе [83].

Первая серия второго этапа клинического исследования (в малой клинической группе), проведена с целью углубленной гормональной, гистологической и иммуногистохимической оценки эффективности пролонгированного курса физиотерапии на реабилитационном этапе у пациенток с бесплодием и гистологически подтвержденным диагнозом хронический эндометрит.

В исследование включены 20 инфертильных пациенток, в возрасте от 26 до 35 лет (средний возраст $30,3 \pm 1,16$ года).

В качестве физиотерапии использовался курс амплипульстерапии, повторяющийся в трех менструальных циклах. Каждый курс физиотерапии состоял из 10–и ежедневных процедур с 5–7–го по 17–20–ый день цикла с перерывом на выходные дни. Амплипульстерапия (синусоидально–

модулированные токи) на аппарате «Амплипульс-5». Для проведения воздействия использовали два электрода размером 10*12 см над лобком поперечно и один на пояснично-крестцовую область. Режим 1, род работ – III–IV; 100–50 Гц; 50–100% по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур.

Кроме бесплодия, на момент включения в исследование, все пациентки имели жалобы на нарушения менструальной функции, в виде олигоменореи в 40%, полименореи в 35% или меноррагий в 30% случаев. Через 3 месяца терапии все пациентки отметили улучшение менструальной функции, в виде уменьшения продолжительности фазы десквамации и кровопотери, снижения частоты нарушений менструальной функции (85% (ДИ_{95%}: 79,1–93,7%) и 25% (ДИ_{95%}: 18,1–49,7%), $P_{\text{Кочрена}}=0,04$).

Клиническое улучшение менструальной функции пациенток с хроническим эндометритом после предложенного нами курса физиотерапии не было ассоциировано с изменением гормонального фона пациенток, что позволяет предположить прямое влияние физиотерапии на трофику эндометрия и улучшения рецепции эндометрия к стероидным гормонам яичника.

При проведении УЗИ с ЦДК на 21–23 день цикла до лечения у всех пациенток были обнаружены маркёры хронического эндометрита. После проведения двух этапного комплексного курса терапии хронического эндометрита с применением комбинированной физиотерапии у всех пациенток установлено улучшение эхоскопической картины эндометрия. Значимо снизилась частота выявления тонкого эндометрия (35% и 5%, $P_{\text{Кочрена}}=0,044$), гиперэхогенных включений (100% и 60%; $P_{\text{Кочрена}}=0,006$), частота лоцирования неоднородности контуров эндометрия (75% и 60%; $P=0,5$) значимо не изменилась, что согласовывается с данными других авторов [86; 91].

Позитивные данные УЗИ, подтверждены результатами гистологического исследования эндометрия. После двухэтапного курса терапии хронического эндометрита значимо снизилась частота диффузных форм лимфоцитарной инфильтрации (100% и 20%; $P_{\text{Кочрена}}<0,001$); очаговых лимфоцитарных

инфильтратов (60% и 20%, $P=0,03$), но сохранилась частота очаговых лейкоцитарных инфильтратов (40% и 40%, $P_{\text{Кочрена}}=0,300$) очагового склероза (45% и 45%; $P_{\text{Кочрена}}=0,752$).

По данным некоторых исследователей «очаговый склероз» является характерным и наиболее устойчивым проявлениями хронического эндометрита [2,7,20; 47].

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия установлено, что в результате терапии произошло значимое снижение числа активных лимфоцитов: CD 56+ (100% и 73%, $P_{\text{Кочрена}}<0,001$); CD 16+ (100% и 75%, $P_{\text{Кочрена}}<0,001$) и лимфоидных клеток, экспрессирующих HLA-DRII+ (100% и 30%, $P_{\text{Кочрена}}<0,001$).

При оценке гормональных рецепторов эндометрия (α -эстрогеновых – ЭР и прогестероновых – ПР) установлено, что по завершению курса физиотерапии, у всех пациенток, значимо увеличился средний уровень эстрогеновой рецепции эндометрия в клетках стромы ($24,2\pm 2,3$ и $34,9\pm 2,6$, $P_{\text{Стьюдента}}<0,001$) и желез ($19,2\pm 4,2$ и $32,0\pm 2,4$, $P_{\text{Стьюдента}}<0,001$), и средний уровень прогестероновой рецепции эндометрия, как в клетках стромы ($33,6\pm 4,3$ и $38,8\pm 4,3$, $P_{\text{Вилкоксона}}<0,001$), так и в клетках желез ($32,7\pm 2,2$ и $45,4\pm 2,2$, $P_{\text{Стьюдента}}<0,001$).

Принимая во внимание то, что эффективность двухэтапного курса терапии хронического эндометрита была подтверждена нами **первой серией второго этапа клинического исследования (малая группа)**, мы запланировали и провели **вторую серию исследования в большой клинической группе (n=161)**. Цель второй серии клинического исследования – клиническая оценка эффективности двухэтапного комплексного курса терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с применением пролонгированного курса амплипульстерапии.

Пациентки, включенные во вторую серию второго этапа клинического исследования (n=161), были разделены на 2 группы сравнения методом простой рандомизации (конверты 1 и 2).

Первая (основная) группа – 101 пациентка, прегравидарная подготовка проведена с использованием пролонгированного курса физиотерапии в сочетании с приемом фолиевой кислоты (400 мкг/сут).

Вторая группа (сравнения) – 60 пациенток, которым рекомендовался только стандартный прием фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 3 месяцев.

Пациентки основной группы, были сопоставимы с пациентками группы сравнения по продолжительности и этиологии бесплодия, структуре соматической патологии, акушерского и гинекологического анамнеза, клинико–морфологической характеристике хронического эндометрита.

Через 3 месяца от начала исследования у пациенток с активной тактикой терапии хронического эндометрита были установлены значимые положительные изменения со стороны менструальной функции, в виде уменьшения фазы десквамации и частоты олиго– и полименореи (7% и 12,9%; $P=0,02$). Результаты клинического наблюдения подтверждены эхоскопически улучшением эхо–структуры эндометрия: нормализация величины эндометрия (первая группа – $8,2\pm 1,9$ мм и $10,5\pm 0,8$ мм; $P_{\text{Стьюдента}}=0,040$) уменьшение частоты выявления «тонкого» эндометрия в 2,2 раза в первой группе сравнения (10,9% и 4,95%; $P_{\text{Кочрена}}=0,037$). В группе пациенток, получавших физиотерапию (первая группа), значимо снизилась частота выявления гиперэхогенных включений – (100% и 79,7%, $P_{\text{Кочрена}}=0,012$) и неоднородности контуров эндометрия (20,3% и 11,9%, $P_{\text{Кочрена}}=0,031$). Значимых изменений со стороны менструальной функции (21,7% и 20,0%; $P=0,788$) и ультразвуковой картины эндометрия у пациенток второй группы, через 3 месяца выжидательной тактики не установлено.

Через 10 месяцев от начала предгравидарной подготовки большинство пациенток основной группы ($n=82$) находились в состоянии беременности, что значимо отличало эту группу от группы пациенток с традиционной формой прегравидарной подготовки (81,2% и 38,3%, $P<0,001$).

Частота срочных родов в основной группе также была выше, чем в группе сравнения (89,02% и 63,6%; $P < 0,001$).

Предикторами неэффективности прегравидарной подготовки с помощью пролонгированного курса амплипульстерапии у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом являются: аутоиммунный тиреоидит и хронический цистит, истончение эндометрия менее 7 мм и его неравномерная толщина по данным УЗИ; нарушения менструального цикла в виде олигоменореи, ношение ВМС более 3 лет. Пациенткам, имеющим данные факторы, необходимо рекомендовать решение вопроса инфертильности с помощью ВРТ.

Таким образом, двухэтапный курс комплексной терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток в плане реализации репродуктивной функции более эффективен, чем только этиотропная терапия и стандартный прием фолиевой кислоты на прегравидарном этапе. Применение на реабилитационном (прегравидарном) этапе длительного (три ежемесячных курса амплипульстерапии по 10 процедур) позволяет добиться нормализации менструальной функции в 50,0% случаев, наступления беременности в 81,2% случаев, срочных родов в 89,02% случаев.

Полученные результаты клинического исследования позволяют рекомендовать комплексную двухэтапную терапию хронического эндометрита с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии в широкую клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная, двухэтапная, терапия хронического эндометрита (этиотропная и физиотерапия) приводит к: улучшению эхоскопической картины эндометрия за счет нормализации М-эхо на 21–23 день цикла; уменьшению гиперэхогенных включений; улучшению гистологической картины эндометрия в виде снижения диффузной лимфоцитарной инфильтрации.

2. Применение комплексной, двухэтапной, терапии хронического эндометрита (этиотропная и физиотерапия) сопровождается снижением числа активных лимфоцитов: CD 56+ (100% и 73%, $P < 0,001$); CD 16+ (100% и 75%, $P < 0,001$), лимфоидных клеток, экспрессирующих HLA-DRII+ (100% и 30%, $P < 0,001$).

3. Применение пролонгированного курса амплипульстерапии у пациенток с хроническим эндометритом сопровождается значимым увеличением среднего уровня эстрогеновой и прогестероновой рецепции эндометрия в клетках стромы и желез.

4. Проведение пролонгированного курса амплипульстерапии у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом на реабилитационном этапе позволяет нормализовать менструальную функцию в 50% случаев, за счет снижения частоты олиго- и полименореи.

5. Проведение пролонгированного курса амплипульстерапии на прегравидарном этапе у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом приводит к наступлению беременности в 81,2% случаев, которая в 89,02% заканчивается срочными родами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе реабилитации (прегравидарной подготовки) у пациенток с хроническим эндометритом, с целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия и его рецепции к половым стероидам, может быть использован пролонгированный курс амплипульстерапии.
2. Амплипульстерапия проводится на аппарате «Амплипульс-5». Для проведения воздействия используются два электрода размером 10*12 см над лобком поперечно и один на пояснично-крестцовую область. Режим 1, род работ – III–IV; 100–50 Гц; 50–100% по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур.
3. Предлагаемый курс терапии: 3 курса, по 10 сеансов в месяц, начиная с 5–7–го по 17–20–ый день цикла с перерывом на выходные дни.
4. Показания к терапии: верифицированный хронический эндометрит в сочетании с нарушениями менструальной функции по типу олиго– или полименорреи, с эхоскопическими и гистологическими маркерами гипоплазии эндометрия, наличием выраженной лимфоидной инфильтрацией эндометрия.
5. Условиями для назначения реабилитационного курса терапии являются: отсутствие клинических и лабораторных признаков инфицирования эндометрия, либо проведенное ранее комплексное этиологическое лечение с двойным отрицательным амбулаторным контролем излеченности.
6. Противопоказаниями для проведения курса физиотерапии являются: дисгормональные и онкологические заболевания эндометрия и шейки матки, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, индивидуальная непереносимость физиопроцедур, беременность и кормление грудью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 17– ОПК – 17– оксипрогестерон капронат
- АКТГ – адренотропный гормон
- АМГФ – антимюллеров гормон
- ВЗМОТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ДГЭС – дегидроэпиандростерон
- ДМ – доплерометрия
- ИГХ – иммуногистохимия
- НБ – невынашивание беременности
- НК – натуральные киллеры
- НСТ – нестрессовый тест
- ПАМГ – плацентарный α - микроглобулин
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХЭ – хронический эндометрит
- ЦДК – цветное доплеровское картирование
- ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: нац. рук. / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Александров, В.В. Основы восстановительной медицины и физиотерапии / В.В. Александров. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2012. – 144 с.
3. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. Под ред.: В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
4. Базина, М.И. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.А. Ходорович [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 14. – С. 20– 27.
5. Бессмертная, В. С., Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с первичным и вторичным бесплодием / Бессмертная В. С., Самойлов, М.В., Бабиченко, И.И., Серебренникова, К.Г. // Архив патологии. – 2008. – Т. 70.– № 4. С. 15–18
6. Богачева, Н.А. Роль показателей системы гемостаза и ангиогенных факторов в прогнозировании осложнений беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.А. Богачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 30– 35.
7. Боголюбова, В.М. Медицинская реабилитация в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.М. Боголюбова. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2010. – С 276– 278 с.
8. Бойчук, Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: автореферат дисс. канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.В. Бойчук – Иркутск, 2008г. – 26 с.

9. Болтовская, М.Н. Роль эндометриальных белков и клеток – продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.25 / М.Н. Болтовская – Москва, 2002. – 49с.
10. Боярский, К. Ю. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Н.А. Пальченко // Проблемы репродукции.– 2013. – № 4. – С. 51 – 60.
11. Бочков, В.В. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика / В.В. Бочков, А.Н. Плеханов, Ц.Б. Цыденова // Вестник Бурятского государственного университета. – 2015. – №12. – С. 30– 35.
12. Виткина, О.А. Патология эндометрия как «маточный фактор» бесплодия в браке – важная медико– социальная проблема в России / О.А. Виткина, Е.Б. Троиц, И.Н. Костючек // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2014. – №7 (39). – С. 11.
13. Возможности улучшения диагностики эндометрита / М.Г. Газазян, О.С. Хуцишвили, Т.С. Иванова, И.С. Лунева // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2002. – Т. 51.– № 5. – С. 38–42.
14. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.01 / Е.Ю.Волкова – Москва, 2014. – 51с.
15. Гавриш, С.А. Местные и системные иммунометаболические нарушения при хроническом эндометрите / С.А. Гавриш, А.А. Конопля, Н.А. Пономарева // Новое слово в науке: перспективы развития. – 2015. – № 4 (6). – С. 52– 53.
16. Газиева, И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: дис. д-ра мед. наук / И.А. Газиева. – Екатеринбург, 2014. – 319 с.
17. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие. – М.: МИА, 2007. – 480 с.

18. Гинекология: нац. рук. / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2009. – 1150с.
19. Гланц, С. Медико– биологическая статистика: пер. с англ./ С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
20. Глинкина, Ж.И. Цитогенетическое обследование супружеских пар, включенных в программы вспомогательных репродуктивных / Ж.И. Глинкина, Л.Н. Кузьмичев, В.В. Мамонова и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С.39–42.
21. Глухов, Е.Ю. Использование низкочастотного ультразвука в лечении пациенток с хроническим эндометритом, страдающих различными формами бесплодия / Е.Ю. Глухов, А.М. Богданова, Е.Н. Козырева // Российский вестник акушера– гинеколога. – 2015. – Т. 15, №1. – С. 32– 37.
22. Гогсадзе, Л. Г. Клиническая значимость иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в комплексной диагностике хронического эндометрита / Л. Г. Гогсадзе, И. Б. Манухин, Ю. Н. Пономарева // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2013. – С. 284.
23. Гомболевская, Н.А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном возрасте: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01. – Москва, 2016.
24. Городецкая, О.С. Общая магнитотерапия в комплексном лечении хронического эндометрита: дис. ...канд. мед. наук / О.С. Городецкая. – Иваново, 2013. – 118 с.
25. ГОСТ 12.1.007– 76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977– 01– 01. – М.: Стандартинформ, 2007. – 7 с.
26. ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат

- диссертации. Структура и правила оформления. – М.: Стандартинформ, 2012. – 11 с.
27. Давыдов, А.И. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение / А.И.Давыдов, А.Н.Стрижаков, Н.Х. Новрузова. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2016. –Т. 15.–№ 6. –с. 52–60.
28. Данусевич, И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / И.Н. Данусевич // Мед. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 8. – С. 108– 111.
29. 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– 27.
30. Евдоченко, И. И. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов эндометрия и состояние локального иммунного статуса эндометрия при эндокринном бесплодии у женщин: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01 / И. И. Евдоченко. – Томск, 2004. – 25 с.
31. Ермоленко, К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2016. – № 1. – С. 10– 15.
32. Ершов, Ф.И., Романцев М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. М.: ГОЭТАР– Медиа, 2007; С. 363.
33. Железнов, Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б.И. Железнов // Акушерство и гинекология. – 1977. –4. – С. 3– 7.
34. Зароченцева, Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова // Гинекология. – 2013. – № 4. – С. 65– 69.

35. Зарочинцева, Н.В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зарочинцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера– гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21– 27.
36. Зорина, В.Н., Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В. Н. Зорина, В.В. Лихачева, Я. Н. Третьякова, Л.Г. Баженова, Т. В. Третьякова, Л.В. Ренге // Российский вестник акушера– гинеколога. – 2017. – № 17 (4). – С. 25–32.
37. Илизарова, Н.А. Ультроструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях прегравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности / Н.А. Илизарова, И.О. Маринкин, Д.Л. Непомнящих, В.М. Кулешов, Т.О. Семченко, С.В. Айдагулова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук . – 2014. – Т. 34, № 2. – С. 29– 33.
38. Казачкова, Э.А. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили, Е.Е. Воропаева. – Челябинск, 2015. – 147 с.
39. Казмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – К.: Феникс, 2009. – 524 с.
40. Капова, Ю.С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия / Ю.С. Капова, Ю.Н. Шарфи, А.М. Гзгзян [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – № 5. – С. 24– 28.
41. Калинина, Н.М. Хронический эндометрит. Подходы к диагностике и терапии / Н.М. Калинина // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 77– 80.
42. Касихина, Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика / Е. И. Касихина // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 6–8.

43. Каткова, Н.Ю. Дифференцированные подходы к лечению пациенток с разными вариантами хронического эндометрита / Н.Ю. Каткова, Е.С. Купцова // Российский вестник акушера– гинеколога. – 2013. – Т. 13, №6. – С. 25– 28.
44. Кира, Е.Ф. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза женщин легкой и средней степени тяжести в амбулаторной гинекологической практике / Е.Ф. Кира, А. Маркарян // Вестник практического врача. – 2013. – № 1. – С. 29– 32.
45. Климович, В.Б. Актуальные проблемы эволюционной иммунологии / В.Б. Климович // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – №38. – С. 442– 451.
46. Клиническая лабораторная диагностика: нац. рук. / Под ред. В.В. Долгов, В.В. Меньшиков – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2012. – 1150с.
47. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. – М.: Издат. дом «Видар–М», 2003. – Т. I, II.
48. Ключаров, И.В. Гистероскопия в комплексной диагностике патологии полости матки и эндометрия / И.В. Ключаров, Л.И. Трубникова, А.А. Хасанов // Ульяновский медико– биологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 155– 158.
49. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности при хроническом эндометрите / Е.А. Коган // Архив патологии. – 2012. – № 3. С. 15–17.
50. Короленкова, Л. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико–морфологическая концепция цервикального канцерогенеза / Л. И. Короленкова. – Москва, 2017. – 300 с.
51. Комшилова, К.А. Беременность и ожирение / К.А. Комшилова, Ф.З. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – №4. – С.9–13.

52. Корсак, В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2013 год. // Проблемы репродукции. – 2015. – т.21. – №6. – С. –17–24.
53. Краснопольская, К. В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К. В. Краснопольская, Т. А. Назаренко // ГЭОТАР– Медиа. – 2013. – 376 с.
54. Краснопольский, В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева, Н.В. Дуб, Ю.П. Титченко, В.В. Овчинникова, Н.С. Меньшикова, А.К. Аршакян, С.В.Ушакова // ГЭОТАР– Медиа. – 2014. – 32 с.
55. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журн. акушерства и женскихъ болезней. – 2013. – Т. LXII, Вып. 2. – С. 63–73.
56. Кузнецова, А. В. Иммуноморфология хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Кузнецова. – Москва, 2001. – 23 с.
57. Кузнецова, Т.А. Эффективность местного лечения эндометрита иммобилизованными протеолитическими ферментами / Т.А. Кузнецова, Е.А. Маркова, А.М. Гончар // Вестник акушера– гинеколога. – 1997. – № 1. – С. 80– 83.
58. Кулаков, В.И. Диагностика и лечение женского бесплодия / В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева // Практическая гинекология (клинические лекции) / 156 под ред.: В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс–информ, 2008. – С.313–332.
59. Кулаков, В.И. Новорожденные высокого риска / Под ред. В. И. Кулакова, Ю. И. Барашнева. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2006. – 528 с.
60. Лебедев, В.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В.А. Лебедев, В.М. Пашков, И.А. Клиндухов // Трудный пациент, 2012. – Том. 10(5). – С. 38– 43.

61. Летучих, А.А. Низкочастотный ультразвук в акушерстве и гинекологии / А.А. Летучих–Омск, 1996.– 234с.
62. Линников, В.И. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения / В.И. Линников // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 87– 97.
63. Левиашвили, М.М. Лейкемия – ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия / Н.Г. Мишиева, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган // Проблемы репродукции . – 2012. – № 3.– С. 17–21.
64. Мамаев, А. Н. Анализ качественных значений в медицинских исследованиях (критерий X^2 , точные критерий Фишера, критерий Мак–Нимара): учебно– метод. пособие для врачей / А. Н. Мамаев. – Барнаул: Изд. Алтайского университета, 2006. – 52 с.
65. Медведев, М. В. Основы доплерометрии в акушерстве: практ. пособие для врачей / М. В. Медведев – М.: Реал тайм, 2007. – 72 с.
66. Медведев, М. В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз. – М.: Реал тайм, 2009. – 384 с.
67. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. X пересмотр. – ВОЗ. – Женева, 1995. – Т. 1, ч. 2. – С.29.
68. Михнина, Е.А. Диагностика аутоиммунного эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции / Е.А. Михнина, В.Н. Эллиниди, Н.И. Давыдова // Russian Journal of Immunol. – 2005. – Vol. 9. – Suppl. 2. – P. 205
69. Муравьева, В.В. Роль условно– патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / В.В. Муравьева, Т.В. Припутневич, О.В. Якушевская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 1, N 4. – С. 318– 327.

70. Овчарук, Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции / Э.А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т18. – №1. – С.75– 76.
71. Озолия, Л. А. Оптимизация оперативного лечения больных миомой матки в репродуктивном возрасте / Л. А. Озолия, И. А. Лапина // Гинекология. – 2013. – №1, –Т. 15– С.56–59.
72. ОСТ 42– 511– 99. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998. – М.: Стандартинформ, 2011. 42 с.
73. Охтырская, Т. А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Охтырская Татьяна Анатольевна. – М, – 2011. – 25 С.
74. Подзолкова, Н.М. Бесплодие. Диагностика. Современные методы лечения / Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Скворцова М.Ю., Шамугия Н.Л. – М.: Серия Практикующему врачу–гинекологу, – 2018. – 144 с.
75. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / Под ред. В.Е. Радзинский. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016 – 80 с.
76. Плужникова, Т.А., Комаров Е.К. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. // Журналь Акушерства и Женскихъ бользней. Т. – LXI (2/2012). – С. 52– 55.
77. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» М: Стандартинформ, 2016. – 16 с.
78. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (с изменениями и дополнениями) М: Стандартинформ, 2016. – 386 с.
79. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г. № 921н

- «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология». М: Стандартиформ, 2016. – 113 с.
80. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. N 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" М: Стандартиформ, 2016. – 51 с.
81. Прилепская, В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР– Медиа, 2010. –128с.
82. Прилепская, В.Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР– Медиа, 2014. – 213с.
83. Радзинский, В.Е. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / под ред. В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – Москва: Status Praesens, 2013. – 16 с.
84. Радзинский, В.Е. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы / В.Е. Радзинский, В.И. Киселев, Е.Л. Муйжнек, И.М. Ордянц, Т.А. Добрецова // StatusPraesens. – 2016. – 20с.
85. Радзинский, В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 72– 76.
86. Рейтер, К.Л. УЗИ в акушерстве и гинекологии / К.Л. Рейтер, Т. К. Бабагбеми. – М.: ГЭОТАР– МЕДИА, 2013. – 304 с.
87. Репина, М.А. Системная энзимотерапия в комплексном лечении акушерско– гинекологической патологии: Информ. письмо / М.А. Репина, Т.М. Корзо // СПб., 2000. – 26 с.
88. Романова, Е.И. Современные аспекты гепатопротективной терапии / Е.И. Романова, Е.Л.Красавцев // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. С. 42– 49.

89. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар / пер. с англ. Р.А. Нерсеяна – 4–е издание. – МедПресс, 1997. – 91 с.
90. Руководство по гинекологии / Под ред. Э. К. Айламазяна. – М.: Медпресс–информ, 2012. – 512 с.
91. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология: клинич. рекомендации / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – Москва, 2014. – 1011 с.
92. Сехин, С.В. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: рациональный выбор в российских условиях / С.В. Сехин // Рус. мед. журн. Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 83–86.
93. Сидорова, И. С. Методы исследования при беременности и в родах / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: Медпресс–информ, 2005. – 126 с.
94. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: МИА, 2007. – 304 с.
95. Силантьева, Е. С. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите / Е. С. Силантьева, Е. Ю. Волкова // Эффективная фармакотерапия. Урология. Нефрология, 2014. – № 3. – С 32.
96. Силантьева, Е.С. Низкочастотная импульсная электротерапия – метод выбора при лечении хронического эндометрита как фактора бесплодия у пациенток с неудачами ВРТ / Е.С. Силантьева, Е.К. Астафьева, Д.П. Камилова, Ю.Ю. Кутакова, М.А. Курцер // Материалы XII международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва. – 2018. – С. 137–138.
97. Сосин, И.Н. Физиотерапия в гинекологии и венерических болезнях / И.Н. Сосин, А.Г. Буявых. – Симферополь, 2001г. – 215 с.
98. Спирина, Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ю.В. Спирина – Томск, 2009. – 24 с.

99. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления / Е.А. Михнина, В.Н. Эллиниди, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдов // Пат. № 2236013 РФ от 10.09.2004, МПК G01N33/53
100. Степанян, Л.В. Особенности структуры и эффективности лечения женского бесплодия в Астраханской области / Л.В. Степанян, О.Г. Черникина, Г.Г. Гвиниашвили // Материалы XII международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва.– 2018. – С. 28–28.
101. Стругацкий, В.М. Физиотерапия в практике акушера– гинеколога: Клинические аспекты и рецептура / В.М. Стругацкий, Т.Б. Маланова, К.Н. Арсланян. – М.: МЕД пресс – информ, 2014. – 208 с.
102. Стругацкий, В.М. Медицинская реабилитация в гинекологии и акушерстве // Медицинская реабилитация: руководство / под ред. В.М. Боголюбова. Т. 3. Пермь: Звезда, 1998. – С. 462–501.
103. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – Москва: ГЭОТАР– Медиа, 2013. – 64 с.
104. Сухих, Г.Т. Аномальное гиперметилирование генов НОХА10 и НОХА 11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом / Г.Т.Сухих, А.И. Осипьянц, Л.И. Мальцева и др. // Акушерство и гинекология. –2015. –№12. – С. 69– 74
105. Таболова, В. К. Профиль локальной экспрессии генов в эндометрии периода “имплантационного окна” при хроническом эндометрите / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева, А. Е. Донников [и др.] // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2013. – С. 552.
106. Тапильская, Н.И. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 104– 109.
107. Таюкина, И.П. Патологические состояния эндометрия и методы их коррекции у больных с бесплодием / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов // Вестник перинатологии, акушерства и

- гинекологии. Вып. 16. – Красноярск, 2009. – С. 290–295.
108. Тихаева, К.Ю. Метод моделирования хронического воспаления эндометрия и его патогенетическое обоснование / К.Ю. Тихаева, Л.В. Ткаченко, Л.Н. Рогова, Д.В. Куркин // Волгоградский научно– медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 31– 34.
109. Трунова, Л.А. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного процесса у женщин с бесплодием / Л. А. Трунова, И.О. Маринкин, В.М Кулешов, О.О. Обухова, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, Д.Е. Ваулин // Аллергология и иммунология. – № 15(1). – 2014. – С. 22–26.
110. Фадеева, Н.И. Полиморфизм генов гемостаза и метаболизма фолатов в формировании предлежания плаценты / Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк, М.Г. Николаева, И.А. Мяделец, А.П. Мамот // Лечащий врач. –№32. – 2016. – С.48– 53.
111. Фадеева, Н.И. Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита/ Н.И. Фадеева, О.В. Ремнева, С.Д. Яворская, Т.И. Горбачева // Медицинские науки. Клиническая медицина. –№2(1). – 2011г. – С.135– 142.
112. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323– ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» – М.: Стандартинформ, 2011. 72 с.
113. Физиотерапия: нац. рук. / Под ред. Г.Н. Пономаренко, В.Б. Адилов, С.Г. Абрамович, Г.Н. Георгиевич. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2014. – 864 с.
114. Физиотерапия в практике акушера– гинеколога: клинические аспекты и рецептура / Под редакцией Арсланян К.Н., Маланова Т.Б., Стругацкий В. М. – М.: МЕДпресс– информ, 2013. – 248 с.
115. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – № 5. С. 21–27.

116. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / Чертовских М.Н. // Научно–практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. – № 2. С. 59–64.
117. Шалина, Р.И., Михалева М.В., Кирюшенков А.П. Шаманова М.Б., Гаврилина Е.Н. Дифференциальный подход к прегравидарной подготовке у пациенток привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Российский вестник акушера–гинеколога.– 2015. –№ 5. –С.36–40.
118. Шахворостова, Т.В. Психолого–акмеологические факторы эффективно–го сохранения репродуктивного здоровья женщин / Т.В. Шахворостова // Мир науки, культуры, образования. – 2015. – №3. – С.277–280
119. Шахворостова, Т.В. Исследование взаимосвязи механизмов психологической и медицинской этиологии и медицинской этиологии женского бесплодия / Т.В. Шахворостова // Вестник Марийского государственного университета. – 2016. – Том 10.- №3(23). – С.28-33
120. Шестакова, Ж. Н. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ж. Н. Шестакова. – Омск, 2009. – 24 с.
121. Шуршалина, А. В. Морфо – функциональные перестройки эндометрия в "окно имплантации" / А.В. Шуршалина, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7. С. 9–13.
122. Шуршалина, А. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом / А.В. Шуршалина, Л.В.Дубницкая // Российский вестник акушера–гинеколога. –2006.– № 1. –С. 36–38.
123. Artymuk, N.V. Intravaginal gel prepared from Dead Sea peloid for treating luteal– phase defect / N.V.Artymuk, E.F.Kira, T.A.Kondratieva // J. Of Gynecol. and Obstet. – 2010. – Vol.108. – P.72– 73.
124. Bouet, P.E. 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. El Hachem, E. Monceau [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, N 1. – P. 106– 110.
125. Buckley, C.H. Biopsy pathology of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox // London, England: Arnold. –2002. – 264 p.
126. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease // *MMWR.* – 2015. – Vol. 61. – P. 12.
127. Cicinelli, E. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, V. Pinto, M. Marinaccio, U. Indraccolo et al. // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21(5) – P. 640– 647
128. Cicinelli, E. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti, M. Tartagni, M. Marinaccio, C. Bulletti, G. Colafiglio // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2005. – Vol. 12(6). – 514– 8
129. Cicinelli, E. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience /E. Cicinelli, A. Ballini, M. Marinaccio, A. Polisenno, M.F. Coscia, R. Monno, // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. – Vol. 285(5). – P. 1325– 9.
130. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, – N 2. – P. 323– 330.
131. Crum, Ch. P. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology / Ch. P. Crum, M. R. Nucci, K. R. Lee. – 2 nd ed. – Philadelphia, 2011. – 1214 p.
132. Di Pietro, C., Cicinelli E., Guglielmino MR., Ragusa M., Farina M., Palumbo MA., Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors,

- and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis// *Am J Reprod Immunol.* – 2013; 69(5): 509– 17.
133. Donath, E., Chaudhry A., Hernandez– Aya L. F., Lit L. A meta– analysis on the prophylactic use of microlide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Resper Med.* 2013; 107(9): 1385– 92.
134. Edvards, R.G. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? / R.G. Edvards // *Reprod. Biomed. On– line.* – 2007. – Vol. 1. – P. 5– 22.
135. Natri, C.O. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. / C.O. Natri, S.F. Lensen, A. Gibreel [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 3. – 2015. – Vol. 1. – P. 10–12.
136. Fadhlaoui, A. Diagnostic hysteroscopy before the first in vitro fertilization. For whom? / A. Fadhlaoui, Z. Khediri, M. Khrouf [et al.] // *Tunis. Med.* – 2013. – Vol. 91, N 5. – P. 320– 310.
137. Garcke, K.F. *Illustrierte Flora Deutschland und angrenzende Gebiete* / K.F. Garcke. – Berlin, 1972. – 23p.
138. Knöppel, G. *Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen* / G. Knöppel, H. H. Kreipe, W. Remmele. – Berlin; Heidelberg: Springer– Verlag, 2013. – 813 s.
139. Kuć, P. Expression of selected genes in preterm premature rupture of fetal membranes / P. Kuć, P. Laudański, O. Kowalczuk, L. Chyczewski, T. Laudański // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2012. Vol. 91(8). – P. 936– 43.
140. Kuczer, M. Copper (II) complex formation processes of alloferon I with point mutation H1K; combined spectroscopic and potentiometric studies / M. Kuczer, M. Pietruszka, T. Kowalik– Jankowska // *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2012. – Vol. 111. – P. 40– 49

141. Kushnir, V. Systematic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V. Kushnir, S. Solouki, N. Gleicher // *Am. J. Reprod. Immunol.* –2016. – Vol. 75. –№ 6. – P. 672– 677
142. Milewski, R. Analysis of the demographic profile of patients treated for infertility using assisted reproductive techniques in 2005– 2010 / R. Milewski, A.J. Milewska, J. Czerniecki [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, N 7. – P. 609– 614.
143. McQueen, D.B. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and/ or fetal demise / D.B. McQueen, L.A. Bernardi, M.D. Stephenson // *FertilSteril*, 2014. – P. 4– 5.
144. Palm, N.W. Immune– microbiota interactions in health and disease / N.W. Palm, M.R. Zoete, R.A. Flavell // *Clin. Immunol.* – 2015. –Vol. 159. – P.122– 127.
145. Potdar, N. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: systematic review and metaanalysis // N. Potdar, T. Gelbaya, L.G. Nardo. *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. –Vol. 6. – P.561– 571
146. Ross, J.D. Why is the incidence of pelvic inflammatory disease falling? / J.D. Ross, G. Hughes // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – P. g.1538.
147. Roy, S. Chronic Inflammation: Molecular Pathophysiology Nutritional and Therapeutic Interventions / S. Roy, D. Bagchi, S. P. Raychaundhuri. – CRC Press Taylor Fracis Group, 2013. – 460 p.
148. Rubin, E. Essentials of Rubin's Pathology: / E. Rubin, H. M. Reisner. – 6th ed. – Baltimore, 2014. – 840 p.
149. Sazumori, N. Genetic factors as a cause of miscarriage / N. Sazumori, M. Sugiura // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17 (29). –P. 3431– 3437.
150. Schneider, A. S. Pathology: / A. S. Schneider, Ph. A. Szanto. – 5th ed. – Baltimore, 2014. – 474 p.
151. Serhan, Ch. N. Fundamentals of inflammation / Ch. N. Serhan, P. A. Ward, D. W. Gilroy. – Cambridg, 2010. – 489 p.

152. Stewart, W.E. The interferon system / W.E Stewart. – NY., 1979. – 464 p.
153. Swaminathan, M. A Study on the Role of Estrogen Receptor Gene Polymorphisms in Female Infertility / M. Swaminathan, V. Ganesh, T. Koshy [et al.] // Gen. Test. Mol. Biomarker. – 2016. – Vol. 20, N 11. – P. 692– 695.
154. Tang, A. W. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review / A. W. Tang, Z. Alfirevic, S. Quenby // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 1971– 1980.
155. Tundis, R. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments / R. Tundis, M.R. Loizzo, F. Menichini, G.A. Statti, F. Menichini // Mini– Reviews in Medicinal Chemistry, 2008. – P. 399– 420.
156. Zolghadri, J. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2011. – Vol. 155, № 2. – P. 217–220.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение. 1

Бланк информированного согласия на участие в исследовании

**Алтайский государственный медицинский университет
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО
Информированное добровольное согласие на участие в исследовании**

Я _____
(фамилия, имя, отчество – полностью)
_____ года рождения,

проживающая по адресу: _____

поставлена в известность, что я принимаю участие в исследовательской работе:

**«ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У
ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬСТЕРАПИИ НА
РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ»**

– Мне согласно моей воли даны полные и всесторонние разъяснения о характере, степени тяжести и возможных осложнениях моего заболевания (здоровья представляемого);

– Добровольно даю свое согласие на проведение мне (представляемому), в соответствии с назначениями врача, диагностических исследований: осмотр, гинекологическое обследование, забор венозной крови, забор отделяемого мочевого тракта на бактериоскопию, пайпель– биопсию, аспират из полости матки, гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия, ультразвуковых и эндоскопических исследований и лечебных мероприятий:

прием фолиевой кислоты (400 мкг/сут), физиотерапевтических процедур. Необходимость других методов обследования и лечения будет мне разъяснена дополнительно;

– Я информирована о целях, характере и неблагоприятных эффектах диагностических и лечебных процедур, возможности непреднамеренного причинения вреда здоровью, а также о том, что предстоит мне делать во время их проведения;

– Я извещена о том, что мне (представляемому) необходимо регулярно принимать назначенные препараты и другие методы лечения, немедленно сообщать врачу о любом ухудшении самочувствия, согласовывать с врачом прием любых, не прописанных лекарств;

– Я предупреждена и осознаю, что отказ от лечения, несоблюдение лечебно-охранительного режима, рекомендаций медицинских работников, режима приема препаратов, самовольное использование медицинского инструментария и оборудования, бесконтрольное самолечение могут осложнить процесс лечения и отрицательно сказаться на состоянии здоровья;

– Я поставила в известность врача обо всех проблемах, связанных со здоровьем, в том числе об аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, обо всех перенесенных мною (представляемым) и известных мне травмах, операциях, заболеваниях, об экологических и производственных факторах физической, химической или биологической природы, воздействующих на меня (представляемого) во время жизнедеятельности, о принимаемых лекарственных средствах. Я сообщила правдивые сведения о наследственности, а также об употреблении алкоголя, наркотических и токсических средств;

– Я согласна на осмотр другими медицинскими работниками и студентами медицинских вузов и колледжей исключительно в медицинских, научных или обучающих целях с учетом сохранения врачебной тайны;

– Я ознакомлена и согласна со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты и добровольно даю свое согласие на обследование и лечение в предложенном объеме;

– Разрешаю, в случае необходимости, предоставить информацию о моем диагнозе, степени тяжести и характере моего заболевания моим родственникам, законным представителям, гражданам: _____

"__" _____ 20__ года.

Подпись (ФИО) _____

Расписался в моем присутствии:

Врач _____ (должность, И.О. Фамилия)

Приложение. 2

Карта пациенток принимавших участие в исследовании

**Алтайский государственный медицинский университет
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО**

**КАРТА ПАЦИЕНТКИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ УЧАСТИЕ В
ИССЛЕДОВАНИИ: ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА
АМПИПУЛЬСТЕРАПИИ НА РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ЭТАПЕ**

Карта № _____ пациентки с нарушением репродуктивной функции,
обусловленной хроническим эндометритом.

I. Анкетные данные

ФИО

Адрес:

Телефон:

Возраст:

Профессия

Наследственность соматическая и гинекологическая

Наследственность по бесплодию

Бабушка

Дедушка

Мама

Папа

Тетя

Дядя

Др.....

Артериальная гипертензия

тромбофилия

Сахарный диабет

Онкозаболевания

Др.....
.....
.....

Вес и рост при рождении.....

II. Соматическое здоровье на момент обследования и лечения

ССС.....
.....

Эндокринопатии: ЩЖ.....

Ожирение.....ИМТ

Состояние иммунного статуса: ОРВИв год, обострение ВГЧ в год,

Хр.заболевания ЛОР органов.....в год,

ЖКТ.....

Мочевыд. сист.....

.....

III. Репродуктивное здоровье

а) Гинекологический анамнез

Менархе в лет, установились черезлет. Цикл нерег/рег,дней. Б/ББ, обил/умер/скуд. Выделения до/после менстр ум/скуд хар..... Посл.

менстр.....Половая жизнь с лет, в/вне брака. Кол-во партнеров:..... Брак № ,с.....года. Контрацепция Б ОК ВМС (с до) НЕТ

Гинекологические заболевания в анамнезе: Воспалительные: наружн. пол органы, матка, придатки, Патология шейки: эктопия дисплазия. Оперативные вмешательства: на шейке..... на матке.....на придатках.....

б) Акушерский анамнез

Беременности (в каком году):

Маточная.....

.....

Внематочная

.....

.....

Замершая

.....

.....

Аборты с/п

м/а.....

осложнения.....

.....

Роды.....

.....

.....

IV. Характеристика бесплодия

Длительность с... года

Обследование с года.....

.....

.....

.....

.....

Лечение до явки

.....

.....

.....

.....

.....
.....
.....

V. Результаты обследования перед началом лечения

а) Лабораторные данные

ОАК: Нв.....Нт.....L.....N.....P.....S.....M L

Ан мазка из влагалища на 10–20 день цикла: кокк. Смеш. Бацилл. Кол-во лейкоцитов

Гр крови....., Rg/КТ черепа, Rg/КТ черепа N

ФСГ.....ЛГ.....СТГ.....пролактин.....э

страдиол.....тестостерон.....кортизол.....17–

оксипрогестерон.....

ДГА.....ТТГ.....ТЗ.....Т4

Б) ЗППП ВИЧ сифилис гонорея трихомониаз хламидиоз ВГЧ ЦМВ ВПЧ микоплазмы

В) ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ: баз. температура (2–3 цикла).....

Г) Спермограмма: аспермия, азооспермия, астенозооспермия, олигозооспермия, тератозооспермия.....

.....

Посткоитальный тест +/-, ASAT ♀ ♂ +/-

б) УЗИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА перед началом лечения

Сканируется тело матки, размерами.....

Правильной формы, отклонено вправо. Контуры тела маткичеткие,.....
ровные. Миометрийоднородной структуры, перфузия миометрия
умеренно выражена. Полость матки ровная,мм, однородной
эхопозитивной структуры. Контуры полости матки четкие ровные.

Цервикальный канал ровный без деформации.

Симптом «зрачка» положительный (середина цикла), слабо положительный

Симптом «зрачка» выражено положительный, толщина анэхогенной
полоски(слизь) до мм

Размеры шейки матки.....мм, объем шейки.....см куб. Стенки
.....однородной структуры.

Правый яичник.....мм, объемсм. куб. с кистозным желтым телом
размерамимм,см.куб при ЦДК – пышно/умеренно/слабо
васкуляризированное, определяются единичные сосуды ИР –, СДО.....,
Vsis см.сек, V dia – см.сек.

Левый яичник.....мм, объемсм. куб. с кистозным желтым телом
размерамимм,см.куб при ЦДК – пышно/умеренно/слабо
васкуляризированное, определяются единичные сосуды ИР –, СДО.....,
Vsis см.сек, V dia – см.сек.

С крупным фолликулом на срезе до 30 мм (преовуляторный период),
ретенционное образование более 30 мм (контроль после менструации)

Образований в малом тазу во время осмотра не выявлено

За маткой свободная жидкость сканируется, анэхогенная, до 3см.куб.

За маткой свободная жидкость не сканируется

Заключение: УЗИ картина соответствует Фазе МЦ.–фазный
МЦ без/с признаками гипофункции ЖТ.

с) ГИСТЕРОСКОПИЯ перед началом лечения

Длина полости матки по зонду см,

Полость матки расширена до мм/ инфантильна, деф/недеф.

Эндометрий в фазе пролиферации, секреции, менструация, атрофичен, гиперплазирован (полиповидные образования, очаги/диффузно).....

Синехии в матке, перегородки матки, ВМС, маточн. беременность малого срока

Слизистая а/гипертрофирована, сосудистый рисунок невыражен/выражен

Устья маточных труб точечные, не облитерированные, не обнаруживаются

Цервикальный канал не/деформирован

Кровопотеря

.....
.....
.....
.....
.....

d) ЛАПАРОСКОПИЯ (органы малого таза проходимость маточных труб, эндометриоз)

Яичники увеличены/N/уменьшены. Капсула неизмен/измен, с малым/большим количеством сосудов. Форма яичников сохранена, дольчатый рельеф N/сглажен/отсутствует. Капсула гладкая, белесовато–серая. Кистозно атрезирующиеся фолликулысм

Маточные трубы: перитуб спайки, извиты/N, не/утолщены, повернуты кзади/кпереди с резковыраженным спаечным процессом (конгломерат с петлями кишечника и сальником), не/проходимы справа/слева

Заключение:

Перигепатит. Перисигмоидит. Катаральный сальпингит, пельвиоперитонит, гн. аднексит, диффузный перитонит.

Спайки с деформацией маточной трубы, хр. Сальпингит

VI. Заключительный диагноз перед лечением

.....
.....
.....
.....
.....

VII. Наше лечение: период времени с по

Местная противовоспалительная терапия.....

Общая противовоспалительная терапия.....

Местная антибиотикотерпия _____

Общая антибиотикотерапия.....

.....

Гормонотерапия.....

.....

VIII. Контроль лечения:

В первом цикле:

Характер менструаций: уменьшение дней, кровопотери.....

Болевой симптом (если был) без изменений, менее выражен, исчез.....

Базальная температура: монофазная, НЛЮ. Двух фазная.....

Во втором цикле:

Характер менструаций: уменьшение дней, кровопотери.....

Болевой симптом (если был) без изменений, менее выражен, исчез.....

Базальная температура: монофазная, НЛЮ. Двух фазная.....

В третьем цикле:

Характер менструаций: уменьшение дней, кровопотери.....

Болевой симптом (если был) без изменений, менее выражен, исчез.....

Базальная температура: монофазная, НЛЮ. Двух фазная.....

По УЗИ: на 21–23 день: максимальный фолликул, толщина эндометрия, желтое тело, толщина эндометрия.

Через 6 месяцев:

Характер менструаций: уменьшение дней, кровопотери.....

Болевой симптом (если был) без изменений, менее выражен, исчез.....

Базальная температура: монофазная, НЛЮ. Двух фазная.....

По УЗИ: на 13–14 день: максимальный фолликул, толщина эндометрия. На 20–23 день: желтое тело, толщина эндометрия.

Лабораторные данные через 6 месяцев:

ОАК: Нв.....Нt.....L.....N.....P.....S.....M L

Ан мазка из влагалища на 10–20 день цикла: кокк. Смеш. Бацилл. Кол-во лейкоцитов

УЗИ в динамике (через 3, 6 месяцев после окончания лечения)

Сканируется тело матки, размерами.....

.....
Правильной формы, отклонено вправо. Контуры тела маткичеткие,..... ровные. Миометрийоднородной структуры, перфузия миометрия умеренно выражена. Полость матки ровная,мм, однородной эхопозитивной структуры. Контуры полости матки четкие ровные. Цервикальный канал ровный без деформации. Симптом «зрачка» положительный (середина цикла), слабо положительный Симптом «зрачка» выражено положительный, толщина анэхогенной полоски(слизь) до Мм

Размеры шейки матки.....мм, объем шейки.....см куб. Стенкиоднородной структуры. Правый яичник.....мм, объемсм. куб. с кистозным желтым телом размерамимм,см.куб при ЦДК – пышно/умеренно/слабо васкуляризированное, определяются единичные сосуды ИР –, СДО....., Vsis см.сек, V dia – см.сек. Левый яичник.....мм, объемсм. куб. с кистозным желтым телом размерамимм,см.куб при ЦДК – пышно/умеренно/слабо васкуляризированное, определяются единичные сосуды ИР –, СДО....., Vsis см.сек, V dia – см.сек. С крупным фолликулом на срезе до 30 мм (преовуляторный период), ретенционное образование более 30 мм (контроль после менструации) Образований в малом тазу во время осмотра не выявлено За маткой свободная жидкость сканируется, анэхогенная, до 3см.куб. За маткой свободная жидкость не сканируется

Заключение: УЗИ картина соответствует Фазе МЦ.–фазный МЦ без/с признаками гипофункции ЖТ.

Контрольная гистероскопия (через 3,6 месяцев после окончания лечения)

Длина полости матки по зонду см,

Полость матки расширена до мм/ инфантильна, деф/недеф.

Эндометрий в фазе пролиферации, секреции, менструация, атрофичен, гиперплазирован (полиповидные образования, очаги/диффузно).....

Синехии в матке, перегородки матки, ВМС, маточн. беременность малого срока

Слизистая а/гипертрофирована, сосудистый рисунок невыражен/выражен

Устья маточных труб точечные, не облитерированные, не обнаруживаются

Цервикальный канал не/деформирован

Кровопотеря

IX. Контроль лечения через 6 мес, через год

Менструальная функция: Болевой синдром есть, нет, продолжительность.....

Наличие мажущих выделений: нет, до, после.

Овуляции: монофазный, НЛФ 2–Х фазный

Беременность: наступила да/нет через месяцев после лечения,

Ее исход.....