

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА» СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

На правах рукописи

**ДАНУСЕВИЧ
ИРИНА НИКОЛАЕВНА**

**ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ
ИММУННОЙ, ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ
И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ,
АССОЦИИРОВАННЫМИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВОСПАЛЕНИЕМ
ЭНДОМЕТРИЯ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАМН
профессор *Л.И. Колесникова*

Доктор медицинских наук
профессор *Л.В. Сутурина*

Иркутск – 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы. Современные представления о состоянии эндокринной, иммунной систем и системы перекисного окисления липидов у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Этиопатогенез, клинико-диагностические и лечебные аспекты.	13
1.1. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями	13
1.2. Современные представления о роли СРО липидов и системы АОЗ у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями	24
1.3. Эпидемиология хронического эндометрита.....	31
1.4. Этиопатогенез, клинические проявления хронического эндометрита	36
1.5. Современные критерии диагностики хронического эндометрита.....	51
1.6. Современные подходы к лечению хронического эндометрита	59
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	65
2.1. Материалы исследования.....	65
2.1.1. Дизайн исследования.....	65
2.1.2. Общая характеристика обследованных групп.....	66
2.2. Методы исследования.....	70
2.2.1. Анализ медицинской документации и анкетного опроса.....	70
2.2.2. Общеклиническое обследование.....	70
2.2.3. Лабораторные методы исследования.....	71
2.2.4. Инструментальные методы обследования.....	75
2.2.5. Гистологическое исследование эндометрия.....	76
2.2.6. Венерологическое обследование.....	77

2.2.7. Бактериологические исследования эндометрия.....	77
2.2.8. Методы статистического анализа.....	79
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.....	81
3.1. Клиническая характеристика пациенток, участвовавших в исследовании.....	81
3.2. Особенности состояния гипофизарно-тиреоидной, пролактинергической, гипофизарно - гонадной систем, глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.	106
3.3. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у обследованных женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями	110
3.4. Показатели иммунитета (общего и местного) у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.	114
3.5. Характеристика биоценоза вагинального тракта пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.	118
3.6. Результаты взаимодействия иммунной, эндокринной систем и процессов свободнорадикального окисления липидов у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями	122
3.7. Оценка значимости предложенных диагностических критериев хронического эндометрита у пациенток с репродуктивными нарушениями.....	135
ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.....	144
ВЫВОДЫ.....	160
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60-65% всей гинекологической патологии, являясь основной причиной нарушения репродуктивной функции, трудоспособности и снижения качества жизни женщин и, несмотря, на современный арсенал диагностических и лечебных методов, частота их неуклонно растёт. Главная причина такого роста связана с ростом заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём и, в последние годы значительной роли условно-патогенной микрофлоры. [3,13,18,59,120,128,132,144,146,279,301,327,400,428].

Удельный вес хронического эндометрита (ХЭ) варьирует в широких пределах: от 0,2% до 66,3%, составляя в среднем 14% среди всех хронических заболеваний органов малого таза [120,388]. Хронический эндометрит всё чаще привлекает внимание специалистов как одного из этиологических факторов бесплодия, невынашивания беременности и неудачных попыток в программах ВРТ [125,131,145,236,241,299,380]. Результаты исследований указывают на чёткое доминирование бесплодия и невынашивания беременности у женщин с хроническим эндометритом, составляя 82,9% среди женщин репродуктивного возраста. Чаще всего ХЭ имеет место при привычном невынашивании беременности, он встречается у более 70% женщин [3,53,258,259,332,414]. Среди женщин с ХЭ в 60,4 % случаев диагностируется бесплодие: в 24,8% первичное, в 35,6% вторичное, с неудачными попытками ЭКО и переноса эмбрионов в анамнезе у 59,9% женщин [137,258,340,369,410].

В современных условиях хронический эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры; с преобладанием микробных ассоциаций, обладающих более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры; увеличением роли простейших и грибов [155,160,164,329,394,454], а также изменением процесса воспаления с выраженной тенденцией к затяжному течению, первичной хронизации процесса, преобладанием бессимптомных и субклинических форм [18,300,400].

Воспаление является типовым патологическим процессом, вызванным различными патогенными агентами, приводящими к повреждению тканей и, впоследствии, нарушению функции органа. Воспаление рассматривают как защитную, адаптивную реакцию, направленную на уничтожение повреждающего агента и ликвидацию вызванных им изменений в тканях [63,205]. Все механизмы воспаления находятся под многофакторным контролем таких интегративных систем организма, как нервная, эндокринная, иммунная; и под контролем местных тканевых гомеостатических процессов, включающих систему местных тканевых факторов (цитокинов), регулирующих развитие специфического иммунного ответа. Патогенез хронического воспаления эндометрия определяется нарушением соотношения между состоянием гормональной и иммунной системой макроорганизма, и длительной персистенцией возбудителей. При хроническом эндометрите, выявлены патологические изменения иммунореактивности организма, обусловленные снижением параметров клеточного иммунитета, склонности к персистенции инфекционного агента. Показано, что постоянная антигенная стимуляция из очага хронического воспаления в матке лежит в основе развития иммунной недостаточности [168,169,209,374]. Некоторые авторы приводят данные об изменении функционального состояния гипоталамо-

гипофизарно - яичниковой системы при воспалении [32,57,63,68,121, 128,183,205,208,300, 345,426,440,455,471,480].

Изменения работы регуляторных систем отражаются на функционировании органов-мишеней. Известно, что на фоне хронического эндометрита отмечается снижение чувствительности рецепторного аппарата к действию половых стероидных гормонов, следствием этого является снижение функции яичников, что проявляется недостаточностью лютеиновой фазы, как одной из причин репродуктивных нарушений. Снижение функции яичников, по данным исследований, отмечено в 72,5% пациенток при наличии условно-патогенной флоры в высоких колонеобразующих единицах [53,232,259,301,321,341,410].

Свободнорадикальное окисление липидов (СРО), как типовой процесс, является неотъемлемой частью жизненно важных процессов для обеспечения клеточного гомеостаза и представляет собой необходимое звено в запуске и реализации адаптивной реакции организма в ответ на самые разнообразные экзогенные и эндогенные воздействия [17,234]. Процессы СРО принимают участие в биосинтезе биологически активных веществ, в частности, стероидных гормонов, в процессах фаго - и пиноцитоза [27]. Кроме этого, интенсивность ПОЛ является важнейшим фактором, регулирующим работу иммунной системы, нарушение генерации активных форм кислорода приводят к снижению процессов неспецифической защиты [315].

Изменение активности процессов пероксидации липидов и состояния антиоксидантной защиты наблюдаются и при гормонально-гипофизарно-овариальных нарушениях [140,199,313]. При невынашивании беременности выявлено усиление процессов пероксидации на фоне ослабления антиоксидантной защиты как на системном, так и на локальном уровне. Некоторые авторы, при эндокринном бесплодии, указывают на повышение активности антиоксидантной системы за счет стрессорной активации гипота-

ламо - гипофизарно - надпочечниковой и симпатoadреналовой систем с повышенной продукцией биогенных аминов, глюкокортикоидов, эндогенных опиоидов [199,207]. Всё это указывает на наличие разнонаправленных процессов и позволяет говорить об актуальности и необходимости исследования этой системы при хроническом воспалении эндометрия и её вкладе в адаптационные механизмы.

Исходя из этого, всё вышесказанное послужило основанием для проведения данного научного исследования, определило его цель и задачи.

Цель исследования: установить основные закономерности взаимодействия эндокринной, иммунной систем и процессов липопероксидации у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом для разработки подходов к диагностике и прогнозу.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Оценить состояние гипофизарно-тиреоидной, пролактинергической, гипофизарно-гонадной систем, глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

2. Охарактеризовать особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

3. Выявить изменения системного и местного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

4. Установить закономерности взаимодействия регуляторных систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

5. Определить патогенетически обоснованные прогностические критерии хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дизрегуляторные процессы у женщин с репродуктивными нарушениями без хронического воспаления эндометрия проявляются цитотоксической активностью лимфоцитов, снижением микробицидной активности нейтрофилов с повышением цитокинов острой фазы (ИЛ-6, 8) на фоне глюкокортикоидной активности надпочечников, гипопрогестеронемии; наличие окислительного стресса, сопровождающегося снижением первичных, вторичных продуктов с избыточным накоплением конечных продуктов пероксидации (МДА) при снижении концентрации антиоксидантов (ретинола) и антиокислительной активности крови.

2. Стероидпродуцирующая функция яичников у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического воспаления эндометрия характеризуется относительной гиперэстрогенемией и дефицитом прогестерона при отсутствии очевидных нарушений гонадотропной регуляции.

3. Клеточно-опосредованные иммунные реакции у женщин с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями проявляются повышением концентрации тканевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ - γ) на фоне снижения противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, сопровождаются снижением CD3+ лимфоцитов, Ig A и общей активности фагоцитоза.

4. Значительное угнетение общей активности фагоцитоза, дисбаланс про - и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями, ассоциировано с накоплением субстратов окисления и промежуточных продуктов процесса пероксидации липидов на фоне дефицита низкомолекулярных антиоксидантов.

5. Информативными критериями прогнозирования хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями являются: ФНО - α , ИЛ-10, Ig A, Ig M; лютеинизирующий гормон; диеновые ко-

нюгаты, изменения которых в наибольшей степени зависят от глюкокортикоидной функции надпочечников, уровней ТТГ и ФСГ, состояния ОАА крови и концентрации неферментативных антиоксидантов.

Научная новизна

Выявленные изменения в иммунной, эндокринной системах и в системе свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты указывают на их участие в регуляции хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями.

Установлено, что у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в сравнении с женщинами контрольной группы наблюдаются дизадаптивные реакции, которые проявились в выраженном угнетении фагоцитоза, снижении показателей клеточного иммунитета; недостаточностью неферментативного звена антиоксидантной защиты и общей антиокислительной активности.

Показано, что у женщин с репродуктивными нарушениями при отсутствии хронического воспаления в эндометрии в сравнении с группой здоровых женщин наблюдались изменения во всех исследуемых системах и проявились в повышении показателей клеточного звена иммунной системы и цитокинов острой фазы (ИЛ-6,8); в повышении общей антиокислительной активности с одновременным снижением ретинола.

Приоритетными у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом, являются данные об угнетении фагоцитоза и подавлении регуляторной функции ИЛ-10.

Доказано, что у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями на фоне сохранной гонадотропной регуляции имеется дисфункция яичников, характеризующаяся относительной гиперэстрогемией и гипопрогестеронемией. У пациенток, не имеющих хрониче-

ского воспаления эндометрия, отмечается активация глюкокортикоидной функции надпочечников.

Окислительный стресс у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом сопровождается снижением концентрации первичных, повышением концентрации промежуточных продуктов и субстратов пероксидации со снижением концентрации низкомолекулярных компонентов (токоферол, ретинол, аскорбат), что позволяет судить об истощении резервов антиоксидантной системы.

Определены наиболее информативные показатели для реализации патогенетических механизмов развития хронического воспаления эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями Построена концептуальная схема патогенеза репродуктивных нарушений при хроническом воспалении эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в расширении представления о роли регуляторных систем при хроническом воспалении эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. Установлено, что основными маркерами дизрегуляторных нарушений у женщин с хроническим эндометритом являются: вторичный иммунодефицит, окислительный стресс, ассоциируемый с нарушением стероидопродуцирующей функцией яичников.

Выявленные информативные показатели послужат для разработки патогенетически обоснованных диагностических и прогностических критериев хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. Представленный спектр показателей иммунной, эндокринной систем и процессов липопероксидации липидов позволит определить показания для проведения гистологического исследования эндометрия для верификации диагноза хронического эндометрита. Построенная

статистическая модель дает возможность с достоверностью 85,5% отнести пациентку с репродуктивными нарушениями к группе с подозрением на хроническое воспаление эндометрия. Изменения в функционировании интегративных систем указывают на необходимость разработки эффективных методов коррекции состояния сопряжённых систем.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждены и представлены на: IX Всероссийском научном форуме «Мать и дитя», 2-5 октября 2007года; 4-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 27-29 октября 2009года); Всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокриновой сети в норме и патологии», (Новосибирск, 15-17 сентября 2010года); 4 Региональный научный форум «Мать и дитя» (Екатеринбург 28-30 июня 2010года); Региональной 9-я научно-практической конференции молодых учёных «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири, Экспериментальные подходы в решении медико-биологических проблем (Иркутск, 9 июня 2011года); Региональной конференции: Экспериментальные подходы в решении медико-биологических проблем. (Иркутск, 1 декабря 2011года). 5-й международный конгресс по репродуктивной медицине, (Москва, 19 января 2011года); 6-й Международный конгресс по венерологии (Санкт-Петербург, июнь 2011года); Международный междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни», (Москва, 14-17 ноября 2012года); 5 Всемирный форум по астме и респираторной аллергии: 17 международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, (Нью-Йорк, США, 21-24 апреля 2012года); 16 международная научно-практическая конференция «Здоровье семьи - 21 веке» (Будапешт, Венгрия, 2012года); 17 междуна-

родная научная конференция «Здоровье семьи – 21 век» (Португалия г. Лиссабон, 27 апреля-6 мая 2013года); Международной конференции: The 3d International Conference on women health (Karak, Jordan, 30.09.2013года); The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Vienna, Austria 24-27 October 2011года); 3 Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии», (Иркутск, 12-14 июня 2014года).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 15 в журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК Минобразования и науки РФ, один патент.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов и списка литературы. Текст диссертации иллюстрирован 50 таблицами и 13 рисунками. Список литературы включает 448 наименований, из них - 342 на русском языке и 146 - на иностранных языках.

ГЛАВА 1.

Современные представления о состоянии эндокринной, иммунной систем и системы свободнорадикального окисления липидов у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями

1.1. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями

Все механизмы и процессы воспаления связаны между собой и в своём взаимодействии составляют физиологическую функциональную систему. Эти процессы реализуются под многофакторным контролем местных тканевых гомеостатических процессов (цитокинов и др.), а также под контролем со стороны основных регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) [37,63,205,278].

Наиболее устоявшейся на сегодня является точка зрения о возникновении хронического воспаления эндометрия в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами, представителями микробиоценоза – с другой [127,208].

При хроническом эндометрите, выявлены патологические изменения иммунореактивности организма, обусловленные снижением параметров клеточного иммунитета, склонность к персистенции и «уходу» от иммунного надзора организма. Показано, что постоянная антигенная стимуляция из очага хронического воспаления в матке лежит в основе развития иммунной недостаточности. Полученные данные свидетельствуют о значимости в патогенезе хронического эндометрита активации деструктивно-

воспалительных процессов, дисбаланса клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и аутоиммунных реакций [211,382,374].

Цитокины выделены в самостоятельную систему регуляции функций организма, существующую наряду с нервной и гормональной регуляцией.

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Все они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются следующие: плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети [20,107,268,444,446,447,464,465].

В организме Т-хелперы находятся в виде двух субпопуляций: Th1 (провоспалительные) и Th 2 (противовоспалительные), различающиеся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам и определяют характер иммунного ответа. Th 1 принимают участие в росте и дифференцировке Т-, В - лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите, их превышение характерно для различных патологических состояний, Th - 2 вызывают преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз, ангиогенез [21,107,247,267,335].

Цитокины и связывающие белки циклично экспрессируются в эндометрии в зависимости от фаз менструального цикла и играют значительную роль в локальной регуляции таких феноменов, как овуляция, имплантация и менструация, оказывая свой эффект через специфические рецепторы [233,335]. На протяжении «окна имплантации» в эндометрии преобладают реакции провоспалительного типа (Th 1), которые при отсутствии оплодотворения приводят к отторжению эндометрия [59,429,442].

Основными цитокинами, регулирующими воспаление, являются ИЛ-1, ФНО (α и β), ИНФ- γ . Их эффекты реализуются тремя способами. Они могут действовать на те же клетки, которые их выделяют (аутокринный эффект), на клетки, находящиеся в непосредственной близости от клеток-продуцентов (паракринный эффект) или оказывать системное действие, подобно гормонам (эндокринный эффект) [62,107].

ИЛ-1 участвует на начальных этапах иммунного ответа, под его влиянием возрастает концентрация продуктов метаболизма фосфолипидов (простагландинов, тромбоксана и др.), с повышением локального уровня ИЛ-1 повышаются процессы дегрануляции [8,109,333]. Семейство интерлейкина-1 (ИЛ-1) состоит из двух форм — α и β — и антагониста рецептора ИЛ-1. Первоначально ИЛ-1 был описан как основной продукт моноцитов и макрофагов, позже, найден в нейтрофилах, лимфоцитах, кератиноцитах, в глиальных, эндотелиальных и большинстве стромальных клеток. Синтез ИЛ-1 стимулирует образование эндотоксина бактериями и вирусами. Его провоспалительная активность включает стимуляцию лимфоцитов, синтез простагландинов, хемокинов и экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул. Повышение уровня ИЛ-1 в крови приводит к нейтрофильному лейкоцитозу, лихорадке и продукции белков острой фазы воспаления. В то же время ИЛ-1 стимулирует выработку глюкокортикоидов, которые подавляют продукцию ИЛ-1 по принципу обратной связи. Макрофаги способны синтезировать антагонист рецептора ИЛ-1, который тормозит биологические эффекты ИЛ-1 [21,196].

ИЛ-2 стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т - лимфоцитов, повышает цитолитическую активность НК- клеток, способствует развитию лимфокинактивированных клеток-киллеров, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов [335].

ФНО- α , основным источником которого являются моноциты, впервые был открыт в плазме животных после введения бактериального эндо-

токсина. Многие функции этого цитокина подобны таковым ИЛ-1. Парентеральное введение ФНО- α вызывает подъем температуры тела, лейкопению и гипотензию. ФНО- α является главным медиатором септического шока и кахексии при хронических заболеваниях. ФНО- α , или лимфотоксин, продуцируют активированные В-лимфоциты.

ФНО- α , ИНФ- γ также влияют на цитотоксическую активность естественных киллерных клеток эндометрия.

ИЛ-4 оказывает влияние на активность естественных киллеров эндометрия, а также отражает активность гуморального иммунного ответа за счёт повышения уровня секреторного иммуноглобулина А [292,415].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) — наиболее известный полипептид из семейства "малых" цитокинов или хемокинов. Наряду с моноцитарным хемоаттрактантным белком 1 и макрофагальными воспалительными белками ИЛ-8 является сильным хемоаттрактантом и активатором лейкоцитов. Хемокины выделяются под действием других цитокинов, главным образом ИЛ-1 и ФНО. Хемокины (ИЛ-8) усиливают направленную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами увеличивают их функциональную активность, направленную на элиминацию патогенна [24, 109,267].

Интерферон- γ (И Н Ф- γ), как и другие интерфероны, тормозит репликацию вирусов. В отличие от других интерферонов, продуцируемых стромальными клетками, ИНФ- γ образуется клетками миелоидного ряда, он способен активировать лейкоциты (в первую очередь, моноциты) и поддерживает рост В-лимфоцитов.

Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, необходимых для заживления и восстановления целостности ткани.

Большая роль в естественной иммунной защите эндометрия отводится большому гранулярным лимфоцитам, точнее натуральным киллерным клеткам с высокой экспрессией (CD16+ CD56+++), способным лизировать широкий спектр клеток-мишеней. Именно эти клетки считаются основными регуляторами физиологических процессов, связанных с пролиферацией, и рассматриваются как иммунокомпетентные клетки, отвечающие за репродуктивный иммунитет и поддержание беременности [194,195,356,381,407]. Некоторые авторы при хроническом эндометрите выявили увеличение в эндометрии количества лимфоцитов, экспрессирующих CD 56+ , оно сочеталось с более низкими значениями количества лимфоцитов периферической крови, осуществляющих цитотоксическую функцию, как специфическую (CD8+), так и неспецифическую (CD16+) и сопровождалось увеличением иммунорегуляторного индекса. Снижение субпопуляции лимфоцитов (CD8+, CD 16+) в периферической крови объясняется миграцией этих клеток в очаг воспаления – эндометрий. Также отмечено увеличение продукции ростового фактора ИЛ-2, провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИФН- γ , подтверждающее наличие воспалительного процесса. Высокое содержание ЦИК, характеризующихся тропностью к эндотелию, свидетельствуют о возможности вовлечения в воспалительный процесс мелких сосудов и капилляров и способствует выраженности остроты процесса [274]. Другие исследования показали, что женщины с ХЭ, страдающие бесплодием имеют высокий уровень естественных киллерных клеток в эндометрии, а в периферической крови - высокий уровень ИЛ-2, ИФ- γ , ЦИК и иммуноглобулина А в сочетании с низкими показателями бактерицидной активности клеток [213,459].

Длительная персистенция патогенов приводит к снижению реактивности иммунокомпетентных клеток и развитию анергии, вследствие чего снижается продукция провоспалительных цитокинов и происходит переключение иммунного ответа по Th2-типу [71]. А снижение резистентно-

сти организма в связи с изменениями в иммунной системе способствует персистенции микробных агентов, поддерживая хронизацию воспалительного процесса [7,74,148].

У женщин с впервые выявленной урогенитальной инфекцией, особенно при хламидиозе и трихомонозе, в 70% выявили вторичное иммунодефицитное состояние по клеточному типу, у 18% - были выявлены различные изменения иммунного статуса [45,168,169].

Показана зависимость иммунного ответа от стадии воспалительного процесса и от наличия моно – или микст - инфекции: при хроническом воспалительном процессе, при рецидивирующих хронических инфекциях (герпетической, хламидийной и трихомонадной) иммунный ответ осуществляется Th2 лимфоцитами, а при ремиссии развивается цитокиновый ответ по Th1 типу, а Th2 ответ подавлялся [69,67,118,328,412].

При первичной герпетической инфекции наблюдается повышение как про - так и противовоспалительных цитокинов, а в сочетании с хламидиозом, трихомонозом ингибируется выработка всех цитокинов [66,169, 210,231]. Хроническая вирусная инвазия вызывает в эндометрии резкий клеточный дисбаланс: активацию CD 56+ киллерных клеток, снижение супрессоров CD8+, изменение соотношения между провоспалительными (ИЛ-1,6, ИФН- γ) и регуляторными цитокинами (ИЛ-4,10), повышение HLA-DR+. Повышение уровня ИЛ-1,6 влияет через синтез стероидной сульфатазы на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [412,433].

Существует мнение, что структура локального иммунодефицита при генитальной инфекции в большей степени зависит от локализации и распространённости процесса, чем от этиологического фактора заболевания [71], но зависит от свойств инфекционного агента [120].

В настоящее время доминирует точка зрения, что успешное завершение гестационного процесса во многом определяется характером течения малых сроков беременности, или "ранней беременности". Успех имплантации зависит от синхронизации клеточно-гуморальных взаимодействий между рецепторным эндометрием, бластоцистой и желтым телом. Важным условием успешной имплантации является морфофункциональное состояние эндометрия в так называемое окно имплантации – на 6–7-й день после овуляции. Серию индуцируемых в эти сроки динамических изменений в эндометрии называют децидуализацией. Этот гормонзависимый процесс трансформации и увеличения количества специализированных лимфоцитов (естественных киллеров) сопровождается продукцией иммунных цитокинов [14,95,96,348,378].

Одним из механизмов, позволяющим эмбриону проникнуть через эндометриальный барьер, является индукция имплантирующейся бластоцистой апоптоза – необходимого компонента "окна имплантации". Регуляция апоптоза осуществляется за счет Fas/FasL взаимодействия. Вах.Fas-рецептор (Аро-1/CD95) – клеточный поверхностный рецепторный белок, принадлежащий к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО- α) [289,350].

Процесс имплантации и течение беременности без осложнений обеспечивается определённым состоянием иммунной системы, Th 2 тип иммунного ответа, обеспечивающий преимущественно гуморальные реакции иммунитета, благоприятствует сохранению беременности (когда плод развивается нормально под влиянием изоантител, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, привлекаемых в плаценту и выделяющих цитокины, стимулирующие рост и дифференцировку тканей плода[278,399].

Проведенные исследования иммунного ответа у пациенток с потерей беременности показывают наличие воспалительного процесса в эндометрии. Приблизительно у 25% женщин с необъяснимым привычным выки-

дышем обнаружены увеличение иммунного и воспалительного ответа на трофобласт и преимущественная секреция эмбриотоксических Th 1 цитокинов [340,426,454,473].

Эндометрий женщин, которые не имели повторных выкидышей, продуцирует Th 2 (Т – хелпер 2-го типа) – цитокины ИЛ-4 и ИЛ -10, тогда как цитокины , продуцируемые Th 1 (Т-хелпер 1-го типа.) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и интерферон - гамма (ИФН- γ) преобладают в эндометрии женщин, страдающих привычным невынашиванием неясной этиологии [294,349,486].

S. Но и соавт. (1999) показали, что провоспалительные цитокины (ИФН - γ и ФНО - α) стимулируют апоптоз ворсинчатого цитотрофобласта [472]. ИЛ-2 может повреждать трофобласт, способствуя превращению естественных киллеров (ЕК) в лимфокинактивированные киллеры, ИФН - γ активирует макрофаги к продукции ФНО - α и ИЛ -12, которые в свою очередь стимулируют ЕК. Синтезированный макрофагами ИЛ-1 активирует Т-клетки и способствует дальнейшей продукции цитокинов моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками. Высокий уровень ИЛ - 1, ИФН - γ , ФНО - α активирует свёртывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион. Кровоток в сосудах сначала снижается, а затем совсем прекращается, что и является одной из причин выкидыша [249,475]. Появляются вещества - хемокины, вызывающие васкулиты, в результате инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. Клетки, ответственные за секрецию этих эмбриотоксических факторов, экспрессируют CD 45 (фенотип белых клеток крови), и особенно CD56 (БГЛ, ЕК-подобные клетки) и CD3 (Т- клетки) [164]. Типичные изменения выявлены у беременных женщин при наличии хронической вирусной инфекции уже в 1-ом триместре беременности [71,80,264,294].

При длительной микробной агрессии развивается защитная биологическая реакция, в результате которой цитокины клеток моноцитарно-

макрофагального ряда активируют нейроэндокринную систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников: резко угнетается секреция кортиколиберина, в то время как секреция АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников сохраняется повышенной, как и при остром стрессе. Глюкокортикоиды в макрофагах стимулируют секрецию иммунного пептида ИЛ-1. В эксперименте получено, что ДГЭА-С стимулирует пролиферативный ответ Т-клеток, индуцирует запуск продукции Th-1 цитокинов (ИЛ-1;ИЛ-2, ИНФ- γ), тогда как продукция Th-2 цитокинов (ИЛ-10) в присутствии ДГЭАС подавляется [339,380]. ПРЛ оказывает иммуномодулирующее действие путём усиления миграции лейкоцитов и активации фибробластов, а также синтезирует не только рецепторы к ИЛ-1, но и сам ИЛ-1 [63].

В эксперименте на животных при имитации хронического инфекционного стресса выявлены высокие концентрации АКТГ, кортизола, ИЛ-1, ИЛ-6 на фоне сниженных показателей кортикотропин-рилизинг-фактора [32].

Установлено, что у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией уже в первой половине беременности сохраняется способность клеток крови к продукции Th1 (провоспалительных цитокинов) и недостаточный сдвиг баланса в сторону Th2 (противовоспалительных цитокинов), функциональная реактивность циркулирующих Т-лимфоцитов и количественный дефицит естественных регуляторных клеток с супрессорной активностью [178,252].

Большое число повторных попыток ЭКО в анамнезе или повторные гормональные воздействия в виде стимуляции суперовуляции приводят к изменению соотношения иммунокомпетентных клеток эндометрия на локальном уровне, что приводит к преобладанию функции Т-хелперов 1-го типа, выработке провоспалительных цитокинов и хронизации воспалительного процесса [410].

При низком содержании прогестерона при первичной овариальной дисфункции или поражении рецепторов прогестерона при ХЭ снижается количество прогестерониндуцированного блокирующего фактора. В этих условиях иммунный ответ матери сдвигается в сторону лимфокина-ктивированных киллеров, несущих маркёры CD 56+ CD16+ и более активного ответа через Т – хелперы 1 типа с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6) [480]. Повышение уровня продукции Th2-цитокинов происходит через прогестерон - индуцированный блокирующий фактор(PIBF) вследствие взаимодействия прогестерона с киллер - ингибирующими рецепторами [16]. На ранних сроках беременности высокие концентрации прогестерона тормозят экспрессию ИЛ-8, обуславливая этим противовоспалительное действие гормона во время имплантации. В то же время, усиливая выработку хемокинов клетками эндометрия, стероиды яичников способствуют миграции необходимого количества лейкоцитов в эндометрий. Что также необходимо для имплантации. Стероидные гормоны, как мощные иммуносупрессоры, блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельные значения [109,170].

Процесс имплантации бластоцисты контролируется гормонами, в частности, эстрадиол увеличивает продукцию интерферона и снижает продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13).

Установлено ингибирующее влияние TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-8 на синтез пролактина децидуальными клетками. Хемокины стимулируют продукцию хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а ХГЧ в свою очередь является эффективным иммуносупрессором и способствует формированию Th2-клеточного фенотипа [335].

Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки при хроническом эндометрите, в результате чего наблюдается торможение процесса пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценность секреторной трансформации или пол-

ное отсутствие фазы секреции, обуславливают возможность патологической афферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Нарушения в этой системе приводит к развитию вторичной гипофункции яичников [124,321,440]. По данным Ткаченко Л.В. и др., (2003) в 72,5 % случаев отмечено снижение функции яичников, что проявилось недостаточностью лютеиновой фазы у пациенток с условно-патогенной флорой в высоких колонеобразующих единицах [301,456].

Под влиянием прогестерона клетки иммунной системы экспрессируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (PIBF), увеличивающий продукцию регуляторных цитокинов (IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) и блокирующий продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , IL-1, IL-6) [289]. Указанные реакции осуществляются НК лимфоцитами, несущими кластер дифференцировки 56 (CD56) [403,425]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов при прогестероновой недостаточности, помимо непосредственного эмбриотоксического действия, приводит к локальному тромбообразованию за счет влияния практически на все звенья системы гемостаза, что препятствует адекватной имплантации и последующей инвазии трофобласта [109,181,257].

1.2. Современные представления о роли процессов свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты при хроническом эндометрите и репродуктивных нарушениях

Свободнорадикальное окисление (СРО) - это весьма важный для клетки процесс, оно является одним из механизмов обезвреживания патогенных веществ и продуктов метаболизма, способных вызвать патогенные эффекты. СРО представляет собой физиологический процесс, участвующий в регуляции клеточных мембран, что способствует поддержанию гомеостаза клетки. [1,15,26,27,63,91,187,251].

ПОЛ постоянно протекает в клеточных мембранах, принимает участие в биосинтезе таких биологических веществ, как простагландины, стероидные гормоны, тромбоксаны, лейкотриенов, в процессах фагоцитоза, участвует в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях, в проведении нервного импульса и переносе электронов. Постоянно, в любой клетке органов и систем организма, имеются субстраты в виде полиеновых липидов и катализаторы в виде активных форм кислорода и ионов металлов переменной валентности, создающие условия для возникновения ПОЛ [1,35,376]. Протекание процессов ПОЛ при физиологических условиях, а также интенсивность действия ПОЛ и его продуктов в условиях патологии, регулируются внутриклеточной антиоксидантной системой [17,26,251].

Окислительный стресс клетки возникает вследствие нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса в пользу прооксидантных факторов,

когда появляются в неконтролируемом количестве активные формы кислорода (АФК), оказывающие патогенные воздействия на клеточные мембраны и внутриклеточные структуры, в частности митохондрии, а также на генетический аппарат. Эти процессы вызывают патологию клетки [63,92,360,362,363,402].

Усиленное ПОЛ клеточных мембран, возникая в условиях патологии, само становится патогенетическим механизмом дальнейшего развития патологического процесса, оно имеет универсальное биологическое значение и возникает в различных клетках и органах. Эндогенно возникающие в неконтролируемом количестве свободные радикалы и продукты ПОЛ представляют собой по существу эндотоксины [63,106,331,370,488].

Как известно, активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) является универсальным ответом тканей и важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на течение, эффективность лечения и прогноз воспалительных заболеваний [27,234,296,297,466].

Показано, что при хроническом воспалении за счет длительной персистенции инфекционного агента не успевает запуститься процесс регенерации - восстановления клеток [54,92].

При воспалении, в условиях хронической гипоксии клеток и нарушений микроциркуляции, появляется целый каскад воспалительных факторов повреждения, который запускает процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [70,93,252]. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата интенсивно продуцируют и накапливают провоспалительные цитокины, факторы роста, протеолитические ферменты и ряд других биологически активных веществ, обладающие прооксидантным действием, инициирующих и ингибирующих процессы СРО [180,284,283].

Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов (ПОЛ), возникают с самого начала и постоянно сопровождают воспалительный процесс [86,123,184,286]. Многие авторы указывают на роль возбудителей

урогенитальных инфекций в изменениях в системе ПОЛ-АОЗ. Установлено, что у женщин при хламидийной инфекции, в отделяемом из половых путей, отмечено значительное повышение гидроперекисей и снижение АОА крови [334], а при микоплазмозе повреждение мембран клеток происходит за счёт индукции АФК клетками макроорганизма, либо посредством повреждающего действия перекисных анионов самих микоплазм.

При гонорейной инфекции отмечено достоверное повышение концентрации первичных (ДК) и конечных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови [44].

Воспаление всегда протекает на фоне нарушения функций иммунной системы — ослабления или гиперактивности иммунного ответа и некоторыми авторами рассматривается как ключевой в патогенезе инфекционного процесса [37,83,115,235].

Полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги играют одну из первых и главных ролей в системе гуморально-клеточной кооперации крови в борьбе с различными возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний. Они обладают защитной функцией, выступая в роли клеток, фагоцитирующих бактерии, измененные и погибшие клетки собственного организма [68,69]. Известно, что лимфоциты, включенные в воспалительный процесс, начинают усиленно продуцировать провоспалительные цитокины, что приводит к активной продукции фактора роста фибробластов, благодаря которому происходит усиленная пролиферация фибробластов, активируется продукция коллагена [197,283,315].

Состояние иммунной системы определяет характер и тяжесть течения инфекционного процесса и существенно влияет на исход болезни. Известно, что генерализованные формы инфекций с развитием инфекционно-токсического шока, сепсиса, сопровождаются недостаточностью эффекторных функций полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови в 75% случаев [224]. Нарушение эффекторной функции фагоцитов

наряду с повреждением тканей способно приводить к диссеминации и хронизации воспалительного процесса [65,118,168].

Продукты перекисного окисления липидов и их интенсивность оказывают влияние на протекание иммунных реакций [315,26,208,293]. Формирование активных форм кислорода (АФК) – это важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета: фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания АФК в фагоцитирующих клетках с одновременным повышением потребления кислорода в 20 и более раз - "дыхательный взрыв"[219,423,485]. Участие АФК в процессах фагоцитоза достаточно сложное. Фагоцитирующая клетка активируется бактериальными клетками (или механическими частицами, лектинами и пр.), что сопровождается активацией фермента плазматической мембраны – НАДФ*Н-оксидазы с формированием свободного молекулярного кислорода O_2 [364,360]. В процессе генерации АФК участвуют ФАД-содержащий флавопротеин и цитохром b . В конечном итоге с участием ионов железа происходит дисмутация АФК до перекиси водорода. Кроме того, миелопероксидаза нейтрофилов приводит к образованию гипохлорита, хотя последний не является главным в антибактериальной защите организма. Для защиты от АФК нейтрофилы содержат каталазу и глутатионпероксидазу [293,345,411]. Высвобождение АФК в ходе "дыхательного взрыва" происходит как в фагосомы, так и в среду, что инактивирует как бактериальные клетки, так и может повреждать сами фагоциты, а также повреждение собственных органов и тканей [83]. Известно, что через активацию наработки АФК происходит регуляторное действие цитокинов, осуществляющих адекватный иммунный ответ клеточно-опосредованных и гуморальных иммунных реакций [183,197]. Процессы перекисидации липидов играют роль в проявлениях ВИЧ инфекции в результате ингибирования глутатионпероксидазы Т-лимфоцитами [485].

Известно, что длительный, рецидивирующий, вялотекущий воспалительный процесс у женщин в придатках с подавленной микробицидной активностью фагоцитов ассоциируется со сниженными показателями ПОЛ и недостаточностью АОЗ [76,317]. Некоторые авторы отмечают, что при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов наблюдается бессистемность в распределении эндогенных ферментативных антиоксидантов, в первую очередь, активность каталазы и СОД (происходит специфическое перераспределение их концентрации в средах организма) [336,353].

Имеются данные об изменениях в системе ПОЛ – АОЗ при хроническом эндометрите, которые характеризуются выраженным дисбалансом за счёт снижения активности антиоксидантных ферментов и интенсификацией ПОЛ (повышение ДК, триеновых конъюгат и оснований Шиффа), требующей соответствующей коррекции [54], в частности, методом общей магнитотерапии [54,31]. Показано участие продуктов ПОЛ-АОЗ при репродуктивных нарушениях, сопровождающихся развитием окислительного стресса со снижением антиоксидантной защиты [89,93,110,140,207, 262].

В организме повреждающему действию продуктов ПОЛ и активных кислородных радикалов противостоит антиоксидантная система (АОС) [91,122,191,226,269]. Антиоксиданты способны приводить к торможению активации и пролиферации фибробластов, снижая активность реакции пероксидации в клеточных мембранах. АОС представлена различными веществами и системами (по механизму действия: ферментативные и неферментативные), которые находятся в антагонистических и синергических взаимодействиях. [91,199,191,398,427,434]. Витамин Е (токоферол) сильнейший антиоксидант, препятствующий образованию токсических биохимических продуктов в крови (вследствие перекисного окисления), способствует снижению активности окислительного стресса, стабилизирует клеточную мембрану, защищает клеточные структуры от разрушения свобод-

ными радикалами, регулирует синтез белков и пролиферацию клеток, участвует в биосинтезе гема, улучшает процессы тканевого дыхания, активирует синтез белка, иммуноглобулинов и факторов неспецифической защиты [468].

В крови витамин E, как и другие жирорастворимые витамины, переносится липопротеидами, при этом большая часть витамина у женщин связана с липопротеидами высокой плотности. Двойственность анти- и прооксидантного действия токоферола позволяет рассматривать его не только как антиоксидант, но и как соединение, поддерживающее процессы ПОЛ липидов в организме на определенном стационарном уровне [191].

Витамин A (ретинол) участвует в окислительно-восстановительных процессах, регуляции синтеза белков, способствует нормальному обмену веществ, функции клеточных и субклеточных мембран. По данным некоторых авторов данный витамин способствует нормальному метаболизму стероидных гормонов [19].

Витамин A влияет на процессы клеточной дифференциации, пролиферации, репродуктивные процессы. Он способен проникать в гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий [192].

Предшественниками ретинола являются каротиноиды, которые превращаются в витамин A в тонкой кишке. В – каротин выполняет антиоксидантные функции за счёт наличия изопреноидных участков в своей формуле и более эффективно, чем витамин A, уничтожает свободные радикалы, в т.ч. синглетный кислород. Изопреноиды могут синтезироваться в организме человека. У этих веществ имеется сродство к стероидным гормонам и поэтому некоторые из них обладают гормональными свойствами. К таким веществам относится продукт окисления ретинола – ретиноевая кислота. Под действием низкомолекулярных стероидных и тиреоидных гормонов, а

также витамина Д и ретиноевой кислоты, индуцируются гены. В силу своей гидрофобности они легко проникают в ядро и связываются с рецепторами. Белки, образующиеся в результате такой стимуляции, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей. Таким образом, ретинол может выступать как в роли антиоксиданта прямого действия (совместно с токоферолом), так и в виде прогормона – ретиноевой кислоты и оказывать гормональную регуляцию системного метаболизма. При исследованиях было выявлено повышение ретинола, что позволило сделать выводы, что ретинол и его гормональный гомолог ретиноевая кислота участвуют в этиопатогенезе репродуктивных нарушений на геномном уровне.

Витамин А тесно связан с другими антиоксидантами. Проведены исследования, которые показывают о существовании такой связи [56,140, 199]. Выявлены изменения уровня ретинола и при различных эндокринных заболеваниях [41,288].

Витамин С (аскорбат) является мощным антиоксидантом, играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов, участвует в синтезе внеклеточного матрикса, в обмене фолиевой кислоты и железа, а также в синтезе стероидных гормонов и катехоламинов [367].

Витамин С обнаружен практически во всех тканях млекопитающих, однако больше всего его содержится в надпочечниках, гипофизе и вилочковой железе; в меньшей степени он представлен в печени, селезенке, поджелудочной железе и головном мозге. В биологических средах аскорбиновая кислота обладает чрезвычайно широким спектром антиоксидантных свойств. В экспериментах было показано, что аскорбиновая кислота может восстанавливать а-токоферольный радикал, тем самым возвращая а-токоферолу антиоксидантные свойства [445]. Проявление аскорбиновой кислотой анти- или прооксидантных свойств зависит от концентрации субстрата и условий протекания окислительных реакций. Полагают, что аскорбиновая кислота превосходит другие антиоксиданты плазмы в защите

липидов от перекисного окисления, так как только это соединение достаточно реакционноспособно, чтобы эффективно ингибировать инициацию СРО липидов [367,445].

Селен - мощный антиоксидант, контролирующий процесс перекисного окисления липидов, и защищающий клетки от разрушающего действия свободных радикалов. Селен играет важную роль в работе ферментов. Он является составной частью фермента глутатионпероксидазы. Селен и глутатионпероксидаза ослабляют негативное действие свободных радикалов, активизируют иммунную защиту, влияют на образование антител [19].

При физиологических условиях антиоксидантная защита предотвращает развитие в организме чрезмерной интенсификации процессов ПОЛ, в экстремальных ситуациях емкость антиоксидантных систем повышается за счет стрессорной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем с повышенной продукцией биогенных аминов, глюкокортикоидов, эндогенных опиоидов, γ -оксимасляной кислоты и других веществ [199].

1.3. Эпидемиология хронического эндометрита

Репродуктивная функция является важнейшим интегральным показателем здоровья женщины, определяет качество её жизни и её потомства, а соответственно, здоровье и качество жизни нации. Сохранение репродуктивного здоровья населения страны является одной из ключевых медико-социальных проблем, важным фактором национальной безопасности [4]. Одно из главных направлений в решении проблемы охраны материнства и детства связано со снижением потерь беременности на протяжении всего

срока гестации. Самопроизвольное прерывание беременности – одна из составляющих репродуктивных потерь. Данные о распространённости самопроизвольного аборта различны, их частота составляет от 2 до 55%. Частота СПБ в России остаётся на протяжении многих лет достаточно высокой – 15-23% от всех зарегистрированных беременностей [130,133,259]. Одним из важных направлений в решении данной проблемы является оптимизация диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ), которые занимают ведущее положение в структуре гинекологической заболеваемости [137,270,432].

В России ХВЗОМТ в структуре гинекологической заболеваемости составляют от 55 до 65%. В течение последних 10 лет уровень заболеваемости остаётся высоким без определённых тенденций к снижению [132,220,254,279,413].

Это в первую очередь связано со значительным ростом распространённости инфекций передаваемых половым путем (ИППП). Пик заболеваемости приходится на 18-35 лет, то есть на наиболее трудоспособный возраст. Данному заболеванию зачастую подвержены женщины с нереализованной репродуктивной функцией [358,377].

В последнее время, по данным ряда исследователей, происходит значительное "омоложение" данной патологии. Из всех больных с сальпингоофоритом 70% составляют женщины моложе 25 лет; 75% - нерожавшие. При этом, по данным Г.Савельевой (1998), даже после однократного эпизода воспалительного заболевания частота бесплодия колеблется от 5 до 18%.

По данным Национального центра контроля заболеваемости, в США ежегодно регистрируют около 1 млн. случаев воспалительных заболеваний органов малого таза, т.е. каждая 10-я женщина в течение репродуктивного возраста имеет воспалительные заболевания гениталий, причём у каждой 4-й из них возникают осложнения [99,113,165,481].

В широкой клинической практике заболеваемость ХВЗОМТ составляет 1300 на 100 тыс. населения, что наносит обществу большой экономический ущерб. Согласно данным литературы, ХВЗОМТ составляют 60-65% у амбулаторных больных и до 30% среди стационарных больных [245,389].

ХВЗОМТ способствуют в 55-63% развитию нарушений менструального цикла, качества жизни. ХВЗОМТ являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин, приводя в 32-68% к невынашиванию беременности, 64 % - к ПНБ и бесплодию [261,389,400,483].

Во время беременности ХВЗОТ могут являться стартовым фактором развития гестозов у 23-72% беременных женщин. Часто являются причиной инфицирования плода и новорожденного в 9-32%. Опасность ХВЗОМТ, по данным Л.Курило (2000), заключается не только в том, что страдает сама заболевшая женщина, но и в том, что в 5-28% случаев ИППП являются причиной антенатальной гибели плода. ИППП отражаются на состоянии половых клеток, а в дальнейшем и на здоровье плода и новорожденного. Опасность внутригаметных инфекций обусловлена нарушением генетического аппарата половых клеток, что ведет к оплодотворению с последующим развитием неполноценного потомства. Многие авторы рассматривают ХВЗОМТ как дебют большинства гинекологических заболеваний [281,282]. Так, по мнению В.Серова и соавторами (2003), хронический воспалительный процесс в половых органах ответственен за формирование таких патологий, как эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие различного генеза, неопластические процессы шейки матки, а также функциональных расстройств, нарушающих нормальное течение беременности [276,302].

По данным ВОЗ, в России в структуре гинекологических заболеваний на хронический эндометрит приходится 28-34% [113,287,388,441].

Заболевание развивается в 80-97,6% случаев преимущественно у женщин репродуктивного возраста, максимальная частота ХЭ приходится на возрастную группу 26-35 лет, что подчёркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [57,128,168].

Хронический эндометрит (ХЭ) занимает важное место среди гинекологических заболеваний, удельный вес колеблется в широких пределах: от 0,2% до 66,3%, составляя в среднем 14% среди всех ХВЗОМТ, и не имеет тенденции к снижению. Такая вариабельность частоты связана с отсутствием чётких клинико-диагностических критериев верификации ХЭ, различиями в исходно анализируемом материале и контингенте больных [166,220,279,298,307,413].

Частота ХЭ зависит от общего числа биопсий эндометрия и колеблется от 2,3% до 19,2%, в основном у женщин с дисфункциональными маточными сокращениями [323,369,373,424,452].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ХЭ выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, но его частота увеличивается до 23-57% у пациенток с нарушениями генеративной функции [18,120,131,365,380,393,422].

Многие исследователи указывают на то, что у пациенток с бесплодием хронический эндометрит встречается в 12—68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия [22,117,120,243,299,305,387].

По данным некоторых авторов у больных с бесплодием частота хронического эндометрита в среднем составляет 9,8%, т.е. заболевание встречается в 5 раз чаще, чем в общей когорте гинекологических больных [115, 339].

Наибольшие показатели распространенности хронического эндометрита отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности и составляют 33,5-86,7% [12,53,59,154,259,260,421].

Имеются исследования, в которых показано, что хронический аутоиммунный эндометрит является в 2 раза более значимой причиной невынашивания беременности, чем дефицит прогестерона [225].

При ХЭ высока частота репродуктивных нарушений: бесплодия, невынашивания беременности, неудачи в программах ВРТ, а также является причиной осложнений беременности, родов и послеродового периода, развития патологии плода и новорождённого [23,59,124,227,259,279,290,309,310,323,463]. При этом эффективность лечения ХЭ не превышает 58-67%.

Среди женщин с ХЭ в 60,4 % случаев диагностируется бесплодие: в 24,8% первичное, в 35,6% вторичное. По данным некоторых авторов, ХЭ был единственной верифицированной причиной НБ у 52%, и бесплодие у 18,8% обследованных пациенток [52,59,137,168,258,463].

ХЭ коррелирует с высокой частотой неудач программ ЭКО и репродуктивных потерь в циклах ВРТ. У больных с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) частота хронического эндометрита возрастает до 60% и более [90,117,131,134, 137,168,259,410,414].

ХЭ признаётся подавляющим большинством клиницистов и патоморфологов как отдельная нозологическая форма [321,404,415].

Хронический эндометрит как отдельная нозологическая форма был впервые описан в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9 пересмотра в 1975 году. Работы Б.И.Железнова (1977) положили конец научным спорам, так как было доказано, что в воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой эндометрия. При этом было показано, что

морфологические изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии аналогичны изменениям при хроническом воспалении в других органах и тканях [109,321].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотра хронический эндометрит закрепил своё положение как отдельная нозологическая форма:

№71 Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки: включены: эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометра, абсцесс матки.

№ 71.0 Острая воспалительная болезнь матки.

№71.1 Хроническая воспалительная болезнь матки.

№71.9 Воспалительная болезнь матки неуточнённая (МКБ – 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра).

1.4. Этиопатогенез, клинические проявления хронического эндометрита.

Этиология хронического эндометрита.

Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения в виде нарушения клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и фиброза, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [74,87, 279,340].

Данные литературы об этиологии хронического эндометрита достаточно неоднозначны.

Современная общепризнанная классификация хронического эндометрита — это классификация по этиологическому фактору, которая претерпела в последнее десятилетие значительные изменения. По этиологическому фактору хронический эндометрит разделяют на неспецифический и специфический.

Классификация хронического эндометрита [369].

Неспецифический эндометрит - Специфическая микрофлора в эндометрии не выявляется. Развивается на фоне ВМС, лучевой терапии органов малого таза, при бактериальном вагинозе, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Специфический эндометрит: Хламидийные— *Chlamydia trachomatis*. Вирусные — вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирусы. Бактериальные — *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces israelis*, *Treponema pallidum*. Микоплазменные—*Mycoplasma hominis*. Грибковые — *Candida*, *Blastomycosis dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus glabratus*. Протозойные — *Toxoplasma gondii*, *Sarcosoma haematobium*. Паразитарные — *Euterobius vermicularis*. Саркоидоз.

В современных условиях хронический эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости условно-патогенных микроорганизмов, в том числе грамотрицательных бактерий и неспорообразующих анаэробов; преобладанием микробных ассоциаций, обладающих более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры; увеличением роли простейших, грибов и вирусов [18,155,160,164,300,366].

Большое значение в развитии заболеваний, играют, преимущественно, вирус простого герпеса (ВПГ) 2-го типа и цитомегаловирус (ЦМВ), при которых нарушаются факторы местного и общего иммунитета, целост-

ность поверхности эпителия, что приводит к созданию благоприятных условий для развития других инфекционных процессов [177,381].

Многие исследователи показали, что клетки эндометрия чувствительны к цитомегаловирусу, персистенция которого вызывает развитие хронического эндометрита у иммунокомпромитированных пациентов, и был выявлен в 20,4% случаев. L. Clarke при исследовании ткани эндометрия от женщин с клиническими симптомами выявил в ткани антиген ЦМВ (1997), у женщин с невынашиванием беременности [345,454].

Особое место в структуре хронического эндометрита занимает герпетическое поражение ткани. Герпетический эндометрит, как правило, возникает у женщин, страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса и вызван длительной персистенцией ВПГ в эндометрии. У 66,19% больных с ХЭ, по данным Л.А. Марченко, обнаружен антиген ВПГ, а в 23,95% случаев ВПГ явился единственным инфекционным агентом, поддерживающим хронический воспалительный процесс. При этом, типичная форма отмечалась в 19,2% случаев, а в 80,8% отмечено атипичное или бессимптомное течение инфекционного процесса [155].

A. Abraham описал случай герпетического эндометрита, развившегося на фоне ВМС (1978). V. Schneider наблюдал восходящий герпетический эндометрит, при котором в клетках эпителия и стромы эндометрия были выявлены характерные внутриядерные вирусные включения (феномен «совиного глаза») и очаги некроза (1982). Вирусы редко рассматриваются как причина послеабортного и послеродового эндометрита, однако в литературе описаны случаи тяжелых вирусных послеродовых эндометритов. Важно отметить, что субклиническая латентная внутриматочная герпетическая инфекция является важным фактором невынашивания беременности. Клинические симптомы при вирусном поражении эндометрия, как правило, отсутствуют или проявляются не типично, что приводит к ошибкам в диагностике и позднему началу лечения. Нередко заподозрить вирусное пора-

жение удается только после отсутствия клинического эффекта от многократных курсов антибактериальной терапии эндометрита.

Описаны случаи детекции в ткани эндометрия вирусов, М. Reuchmaur описал случай ВИЧ-ассоциированного эндометрита, при котором была доказана локализация ВИЧ в клетках моноцитарно-макрофагального звена стромы эндометрия (1989). Размножение ВИЧ в ткани эндометрия может играть важную роль в гетеросексуальной трансплацентарной передаче инфекции.

Объектом интенсивных дискуссий стала этиологическая роль микоплазм. Микоплазмы присутствуют во влагалищной микрофлоре практически у всех женщин, однако подавляющее число видов являются сапрофитами и их выделение ещё не свидетельствует об участии в воспалительном процессе. Только два вида (*M. hominis* и *M. urealyticum*) рассматриваются как возможные этиологические агенты, но даже для них этиологическая роль признаётся при исключении всех других причин воспаления [300]. По данным разных авторов, *M. Hominis* в 15 - случаев является причиной развития ВЗОМТ. У женщин с бесплодием микоплазмы выявляются в половом тракте в 4 раза больше, чем у фертильных женщин. При микробиологическом исследовании эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием в 13% случаев были выявлены микоплазмы и уреоплазмы.

По опубликованным данным, частота хламидиоза у женщин с бесплодием составляет почти 50%, а при наличии трубно-перитонеального фактора — до 75%. При восходящей инфекции типичное для хламидиоза поражение маточных труб часто сопровождается поражением эндометрия с развитием хронического воспалительного процесса. Частота детекции *Chlamydia trachomatis* в эндометрии при морфологически верифицированном хроническом эндометрите, по данным разных авторов, варьирует от 2,3% до 70,6%. Многие исследователи отмечают важную роль бессимп-

томного хламидийного эндометрита в развитии бесплодия и неудачных попыток ЭКО. Хламидиоз рассматривается как фактор риска в программах ЭКО и требует, по мнению ряда авторов, обязательной верификации на этапах подготовки к ВРТ. Необходимо отметить, что в настоящее время отмечена тенденция к снижению частоты хламидийных эндометритов, что, вероятно, связано с улучшением методов диагностики и адекватным использованием современных антихламидийных препаратов, так как феномен резистентности хламидий встречается достаточно редко [474].

Этиологическими факторами развития хронического эндометрита могут быть также микобактерии туберкулеза. К более редким формам относятся грибковые, паразитарные и протозойные эндометриты, отдельно выделяют саркоидоз эндометрия. Описан редкий случай тяжёлого хронического эндометрита, вызванного *Trichinella spiralis*, который сопровождался кровотечениями и стойким болевым синдромом, что послужило показанием для проведения гистерэктомии [337].

Этиологическая структура урогенитальных инфекций, обусловленных условно-патогенной микрофлорой, как правило, представлена ассоциацией нескольких микроорганизмов. Ведущими возбудителями хронического воспалительного процесса в эндометрии могут являться облигатно-анаэробные микроорганизмы (бактероиды, пептострептококки) в ассоциации с микроаэрофилами (микоплазмы, гарднереллы) и факультативно-анаэробные микроорганизмы (эшерихии, энтерококки, стрептококки группы В). При невынашивании беременности хронический эндометрит верифицируется у 55,1% женщин с микст вирусно-бактериальной контаминацией эндометрия, у 51,8% женщин с моновирусно-бактериальной контаминацией эндометрия и у 12,3% с чистой бактериальной контаминацией эндометрия [386].

В 30% случаев и более при гистологически верифицированном хроническом эндометрите выявляются стерильные посеы эндометрия, что

свидетельствует о важной роли условно-патогенной микрофлоры в развитии воспалительного процесса, а также недостаточной детекции возбудителей, особенно в случаях вирусной или хламидийной инвазии [101,263].

Риск инфицирования эндометрия резко увеличивается при изменении микроциноза влагалища. Причин дисбиоза влагалища может быть очень много. Любое отрицательное влияние на организм женщины может привести к изменениям микрофлоры влагалища. Микроэкология влагалища изменяется под влиянием различных факторов, как внешних, так и внутренних. При нарушении микроэкологии генитального тракта создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [72,105,182,186,306].

Установлено, что при персистенции микроорганизмов в эндометрии у 70% женщин обнаружены проявления дисбиоза влагалища, которые выражались резким снижением количества лактофлоры и преобладанием анаэробных и факультативно - анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, экспрессировавших признаки, ассоциируемые с патогенностью (гемолитическая, выраженная протеолитическая активность, концентрация более 10⁵ КОЕ на 1 мл исследуемого материала и др.) и у 26,7% женщин со стерильными посевами эндометрия. В 56% случаев на фоне бактериального вагиноза были выделены различные представители рода *Staphylococcus* (*S. Aureus*, *S. Xylosus*, *S. Hominis*, *S. Hyicus*, *S. Lentus*, *S. Epidermidis*), у 53% выявлена колонизация бактериями семейства *Streptococcaceae* (*S. Aggalactiae*, *S.pyogenus*, *S. Mitis*, *S. Intermr dius*, *S. Faecium*, *S. Faecalis*). Среди грамотрицательных микроорганизмов у 38% женщин с бактериальным вагинозом, в видовом отношении было отмечено значительное преобладание семейства *Enterobacteriaceae* (*E. Agglomerans*, *E. Aerogenes*, *E. Coli*, *E. Ozaena*, *K. Cryocrescens*, *H. Alvei*, *S. Odorifera*). Указанные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами благодаря входящему в состав их

клеточной стенки липополисахарида, играют ведущую роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [18,43,164,215,259,279,285,291,300,394].

Так, А. Н. Стрижаков, А. Н. Подзолкова (2005) наиболее часто выделяли облигатные анаэробные микроорганизмы: бактероиды, пептококки, пептострептококки. [99,340].

Некоторые авторы отмечают изменение этиологической структуры воспалительных заболеваний гениталий в сторону более частого выявления условно-патогенных микроорганизмов и различных полимикробных ассоциаций [369,428,430].

Указанные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами, играют ведущую роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [28,30,32,126,162,279].

Часто значение первичного возбудителя при хроническом воспалении утрачивается и главную роль играет вторичное инфицирование. Дисбиоз и суперинфекция отягощают течение основного заболевания. Присутствие во влагалищном биотопе УПМ из группы факультативно-анаэробных микроорганизмов, а также увеличение количества анаэробных бактерий, резко повышают риск восходящего инфицирования эндометрия [72,358].

По данным некоторых авторов, хронический эндометрит верифицируется у 40% женщин с гнойным цервицитом и коррелирует с наличием в цервикальном канале антигенов *C. trachomatis*, *N gonorrhoeae* и *Str. agalactiae* (группы В)[391].

Важно отметить, что идентификация возбудителя остаётся сложной задачей даже в современных условиях. Почти в 70% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, что, с одной стороны, приводит к дальнейшему усложнению диагностических протоколов,

а с другой стороны — подтверждает целесообразность использования эмпирической антимикробной терапии. [117,146].

Факторы риска

Как правило, хронический эндометрит является следствием перенесенного послеабортного или послеродового эндометрита, а также является одним из частых осложнений внутриматочных манипуляций. По данным различных авторов, факторами риска развития хронического эндометрита являются все инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливания полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в рамках ВРТ и др.), инфекционно-воспалительные осложнения беременностей и родов, использование внутриматочной спирали (ВМС), инфекции влагалища и шейки матки, бактериальный вагиноз, стеноз шейки матки, деформации полости матки с нарушением циклического отторжения эндометрия, лучевая терапия в области органов малого таза, оперативные вмешательства на органах малого таза, отсутствие или недооценка рациональных методов профилактики инфекционных осложнений в ходе хирургических вмешательств на органах половой сферы [59,260,340].

По мнению многих авторов, развитию хронического воспаления в эндометрии нередко предшествуют субклинические формы воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), при этом хронический эндометрит считается частым исходом перенесенных ВЗОМТ.

Не исключается первичная хронизация патологического процесса в эндометрии у пациенток с нарушениями факторов локальной резистентности на фоне вторичных иммунодефицитных состояний возникших за счёт рецидивирующих форм урогенитальных инфекций. К группе риска относят

пациенток с бактериальным вагинозом, микоплазменной инфекцией, эндоцервицитами вирусного происхождения и т. д. [18].

Редко причиной ХЭ может быть инородное тело (элементы скелета плода, оставшиеся после прерывания беременности больших сроков, или шовный материал после операции кесарево сечение).

Патогенез хронического эндометрита.

Наиболее устоявшейся на сегодня является точка зрения о возникновении хронического воспаления в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами, представителями микробиоценоза – с другой [128]. По мнению ряда авторов, в основе патогенеза многих заболеваний лежит дисбаланс между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток и ангиогенеза [440].

ХЭ – это клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений слизистой оболочки матки даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [388,443,476].

В патогенезе воспалительных заболеваний гениталий преобладает восходящий путь инфицирования, что подтверждается сочетанием хронического цервицита с эндометритом и сальпингоофоритом, достигающего 90% [126]. Снижение колонизационной резистентности микрофлоры влагалища приводит к нарушению ферментативного, биохимического равновесия, регенерации полирезистентных условно - патогенных микроорганизмов, что создает условия для восходящего инфицирова-

ния слизистой оболочки матки, маточных труб и способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [60, 97, 98, 162].

Существует мнение, что в матке защитную функцию выполняет эндометрий, препятствующий проникновению микроорганизмов, благодаря периодическому отторжению его функционального слоя. Но при ХЭ воспалительные изменения происходят в базальном слое эндометрия [165,255,430].

Считается, что длительная и бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит в итоге к выраженным изменениям в структуре ткани, приводящей к нарушению пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [128]. Необходимо отметить, что в 30% случаев при гистологически верифицированном хроническом эндометрите выявляются стерильные посевы эндометрия, что свидетельствует о существенной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса или недостаточной детекции возбудителя (особенно в случае вирусной инвазии) [74,216,238,265,291]. Особенно важно выявление вирусных агентов, которые нередко вызывают развитие стёртых, субклинических вариантов заболевания и крайне сложны для лабораторной верификации ввиду волнообразного течения вирусных инфекций. Кроме этого, постепенно, значение первичного возбудителя утрачивается, и основную роль в заболевании приобретают вторичное инфицирование, иммунологические расстройства и нарушение функции пораженного органа.

В ответ на внедрение повреждающего фактора медиаторная реакция в очаге воспаления, активация нейтрофилов и макрофагов приводят к нарушению микроциркуляции и реологических свойств крови [21,39, 69,70]. Вслед за этими изменениями в тканях возникают ишемия и гипоксия, вырабатываются активные формы кислорода и перекиси водорода, которые запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата

интенсивно продуцируют провоспалительные цитокины, факторы роста и ряд других биологически активных веществ. Продолжающаяся депрессия локальной фибринолитической активности под влиянием провоспалительных факторов усиливает ангиогенез в первичных фибринозных сращениях, что усугубляет морфологические изменения в тканях матки, формирует внутриматочные синехии [37,379].

Сосудистые эндотелиальные факторы роста, влияя на ангиогенез, способствуют повышению пролиферации клеток эндотелия и сосудистой проницаемости, в результате чего появляются межменструальные кровянистые выделения и маточные кровотечения. Возможность развития патологической пролиферации или атрофии на фоне хронического эндометрита определяется нарушением баланса между двумя разнонаправленными процессами – пролиферативной активности и апоптозом клеток эндометрия [291,338,416].

В отличие от острого воспаления, хроническое нередко утрачивает свой биологический смысл, т.к. в данном случае способность ткани к уничтожению и элиминации повреждающего фактора и полноценной регенерации значительно снижается или отсутствует. Персистенция микроорганизмов, относящихся к нормальной и условно-патогенной микрофлоре человека, связана с тем, что они имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма, поэтому важное место в патогенезе хронического воспаления занимает аутоиммунная агрессия [37,478]. В результате индукции аутоиммунных реакций при помощи перекрестных антигенов и развития вторичного иммунодефицита микроорганизмы становятся нечувствительными к влиянию иммунной системы хозяина, с одной стороны, а с другой, аутоантитела разрушают не только поврежденные, но и здоровые ткани органа. Поскольку иммунный ответ слизистой оболочки неполноценен, условно-патогенная флора в полости матки со временем может стать ведущим микробным фактором воспалительного процесса[51,105].

Некоторые авторы считают, что инфекционный фактор является пусковым, но на определенном этапе элиминируется из ткани, оставляя доминировать аутоиммунный процесс. По мнению других исследователей, аутоиммунное повреждение ткани может развиваться как дополнительный, а не как основной компонент хронического воспаления, особенно при наличии вирусной инвазии за счет феномена «мимикрии» вирусных агентов [11,127,221].

Причиной хронизации воспалительного процесса (при длительности заболевания 2 месяца и более) является незавершённость заключительной фазы воспаления – регенерации ткани и формирующиеся в тканях эндометрия множественные нарушения тканевого гомеостаза. В литературе продолжается обсуждаться возможность поддержания хронического воспаления в эндометрии за счет аутоиммунных механизмов. Хронический воспалительный процесс в эндометрии приобретает волнообразно-прогрессирующий характер [124,127, 278,308,409].

Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в структуре и функции эндометрия, его рецепторном аппарате. Дисбаланс цитокинов в свою очередь нарушает синтез стероидной сульфатазы и биологическую активность эстрогенов в эндометрии. В результате в нем нарушаются процессы пролиферации и циклической трансформации. Эти изменения усугубляются нарушением эндокринной системы вследствие патологической афферентации в отделы центральной нервной системы, регулирующие гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения, а также иммунной и в ряде случаев - системы гемостаза. На фоне хронического эндометрита наблюдается ослабление экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эпителиальных и стромальных клетках. Это снижает их чувствительность к стероидам, поэтому отмечается неполноценность цикли-

ческих превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [9,58,213,435].

Кроме того, при склерозе кровеносных сосудов, происходящем при тяжелой форме хронического эндометрита, затрудняется обмен между кровью и тканями, в том числе и проникновение гормонов к клеткам эндометрия, реагирующим на их действие.

Структурные изменения в эндометрии сопровождаются нарушением его функции, в частности, продукции эндометриальных белков, отражающих полноценность секреторных преобразований эндометрия в лютеиновую фазу цикла и необходимых для поддержания успешной беременности: альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) – показателя функциональной активности маточных желез и плацентарного альфа-1 микроглобулина (ПАМГ) – показателя децидуализации эндометрия. Это еще раз свидетельствует о том, что у женщин на фоне хронического эндометрита отмечается неполноценность эндометрия [146,385,435].

Все эти изменения в эндометрии при ХЭ препятствуют нормальной имплантации и плацентации и формируют патологический ответ на беременность, что обуславливает ранние репродуктивные потери [154,260,396,463].

Клиника хронического эндометрита.

Клиническая картина хронического эндометрита в значительной степени отражает глубину и длительность патоморфологических изменений в слизистой оболочке матки, зависит от этиологического фактора и наличия сопутствующей патологии матки.

Среди клинических проявлений заболевания выделяют: основным симптомом ХЭ считается маточное кровотечение [198]. Вследствие неполноценности трансформации эндометрия нарушается процесс десквамации

и регенерации эпителия появляются пред- и постменструальные кровянистые выделения, межменструальные кровянистые выделения связаны с повышением проницаемости сосудов эндометрия в период овуляции. Пациентки с ХЭ часто отмечают серозные или серозно-гноевидные выделения из половых путей, ноющие боли внизу живота, диспареунию, невынашивание беременности и бесплодие.

Такое изменение сосудов наблюдается и у здоровых женщин, но диapedез клеток крови клинически не заметен. У больных с ХЭ проницаемость сосудов может достигать высокой степени или даже возможно повреждение стенок некоторых сосудов. Это объясняется усиленным апоптозом клеток эндотелия сосудов, который не приводит к тромбозам, что, вероятно, связано с локальным действием гепарин-связывающих факторов и экспрессией CD 138, являющимся рецептором для гепаринсвязывающих факторов роста [52,146]. К причинам, обуславливающим маточные кровотечения, можно отнести нарушение агрегационных свойств тромбоцитов, зависящих от уровня эстрогенов в организме, и снижение сократительной деятельности матки.

Наличие мажущих перименструальных кровянистых выделений из половых путей большинство авторов считают «ключевым» клиническим симптомом ХЭ, который встречается почти у 90% пациенток и может развиваться с самого начала заболевания. Однако важно отметить, что данный симптом не обладает 100% специфичностью и нередко сопровождается другими патологические процессы эндометрия и миометрия [179].

Часто при ХЭ пациенты предъявляют жалобы на болевой синдром в виде тянущих болей внизу живота, дисменореи и диспареунии. Важно отметить, что при первичном опросе больных жалобы на боли внизу живота и диспареунию являются важными предикторами наличия ВЗОМТ с чувствительностью 100% и специфичностью около 40%. ХЭ диагностируется в 69% случаев при наличие у пациенток болей в нижней части живота, в

43% случаев – при наличии гнойного цервицита или бактериального вагиноза и в 9% случаев – при отсутствии каких-либо клинических симптомов ВЗОМТ. Болевой синдром присутствует у 56% больных с ХЭ и является одним из основных клинических проявлений заболевания [5,147,182,271,291].

Кроме кровотечений и болевого синдрома, у данного контингента больных часто отмечается изменение секреторной функции в виде серозных или серозно-гноевидных выделений из половых путей.

В последние годы в литературе активно обсуждается роль патологии эндометрия в развитии бесплодия и неудач программ ВРТ. По данным разных авторов, частота ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 12 до 60%, а у пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО превышает 60% [3,11,14,21,181]. Важно отметить, что многократные неудачные попытки ЭКО могут самостоятельно привести к развитию хронического воспалительного процесса в полости матки.

Г.Т. Сухих (2010) выявил, что у пациенток с ХЭ и патологией репродуктивной функции длительность заболевания достоверно больше, чем у пациенток без патологии репродукции, т.е. степень повреждения ткани и выраженность функциональных нарушений напрямую зависят от длительности течения хронического воспаления в эндометрии (длительности персистенции повреждающего агента в ткани). ХЭ гистологически верифицируется у 86,7% пациенток с привычным невынашиванием беременности и персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии.

По мнению В.М. Сидельниковой (2002), состояние эндометрия играет важную роль в генезе привычного невынашивания, независимо от других этиологических компонентов, также формирующих этот патологический симптомокомплекс. В условиях хронического воспалительного процесса в эндометрии в течение гестационного процесса иммунная система, эволюционно детерминированная для распознавания и элиминации

чужеродных агентов, может служить причиной неадекватного ответа организма матери на развитие беременности. Активация локальных иммунных механизмов на фоне ХЭ приводит к нарушению процессов плацентации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, к прерыванию беременности в случае ее наступления. Развитие ХЭ у женщин с невынашиванием беременности усугубляет не только риск спорадической потери беременности, но и риск повторных потерь, т.е. формирование симптомокомплекса привычного невынашивания беременности [259,258,421].

По данным литературы у 9-38% пациенток с ХЭ отсутствуют какие-либо клинические симптомы, и заболевание протекает субклинически или бессимптомно [16,22,25]. В настоящее время отмечено увеличение частоты вялотекущих бессимптомных ХЭ.

В целом клиническая картина ХЭ неспецифична, поэтому клинические симптомы и морфологическая картина являются одинаково важными и существенно дополняют друг друга.

1.5. Современные критерии диагностики хронического эндометрита.

Проблемы диагностики хронического эндометрита связаны, с одной стороны, с отсутствием яркой клинической картины, с другой стороны, с неадекватностью и непоследовательностью диагностических мероприятий, что приводит к отсроченному началу лечения, развитию репродуктивных нарушений, необоснованному многократному назначению антибактериальной терапии и формированию резистентной микрофлоры.

Диагностика хронического эндометрита включает: данные анамнеза с выявлением факторов риска, анализ клинических симптомов [101,103,112,218,240].

В проведенном Г.Т. Сухих и соавт. (2010) ретроспективном исследовании 842 случаев ХЭ было показано, что на основании оценки только клинических симптомов и данных анамнеза предварительный диагноз «хронический эндометрит» был корректно поставлен в половине случаев (52%) до получения результатов морфологического исследования эндометрия.

Использование минимальных критериев для диагностики ВЗОМТ [78]. Минимальные критерии: боли и болезненность при пальпации нижних отделов живота; болезненность при тракции шейки матки; болезненность при пальпации области придатков матки.

Дополнительные критерии: повышение температуры тела (38°C и более); лейкоцитоз $\geq 10^4$ в мм^3 , повышение СОЭ и уровня С – реактивного белка; патологические выделения из половых путей; лабораторное подтверждение возбудителей цервикальной инфекции.

Определяющие (окончательные) критерии: гистологическое подтверждение эндометрита; УЗИ – данные (гидросальпинкс, свободная жидкость в м/тазу; лапароскопическая картина ХВЗОМТ[487].

Для получения вышеперечисленных показателей проводится общеклиническое обследование, бимануальное исследование, исследование микробиоциноза влагалища (бактериоскопия, ПЦР диагностика инфекций, передающихся половым путем (ИППП), бактериологический анализ посева из полости матки, иммунологическое исследование и эхография).

При бимануальном исследовании важно учитывать наличие болезненности при пальпации матки, болезненной тракции за шейку матки, увеличение размеров матки и ее уплотнение, наличие признаков спаечного процесса в малом тазу, в том числе фиксация матки в ретрофлексии,

невралгические реакции в малом тазу. По данным разных авторов ХЭ 46-85% сочетается с хроническим сальпингоофоритом и спаечным процессом в малом тазу [120,279]. Многие исследователи рассматривают эндометрит как обязательную стадию при восходящей инфекции половых органов [189,339,343,458,359]. Выявление у больного спаечного процесса в малом тазу, особенно III и IV степени распространения, и хронического сальпингоофорита являются важными предикторами ХЭ.

Оценка иммунного статуса является ценным методом исследования при любых воспалительных заболеваниях, что позволяет проводить обоснованную иммунокоррекцию [21,114,210,212,266,374].

Ультразвуковое исследование.

С целью выявления признаков воспалительного процесса в эндометрии необходима детальная оценка состояния М-эха: толщины эндометрия, эхоморфологии и эхогенности. Впервые эхографические критерии хронического эндометрита разработаны В.Н. Демидовым в 1993 году. Исследование целесообразно проводить дважды: за 2-3 дня до начала менструации и в первые 3 дня после окончания менструации [34,57]. При этом можно выявить следующие эхографические признаки ХЭ:

- утолщение эндометрия,
- атрофия эндометрия при длительно текущем процессе, а также при ХЭ туберкулезной этиологии,
- неравномерное утолщение функционального слоя эндометрия, его неоднородная структура,

- единичные или множественные гиперэхогенные включения в проекции базального слоя диаметром до 0,1-0,2 см, вплоть до эффекта «ободка», представляющие собой очаги фиброза и кальциноза,
- асимметрия толщины передней и задней стенок матки, увеличение матки,
- расширение полости матки,
- наличие в полости матки газа, иногда с характерным акустическим эффектом «хвоста кометы»,
- наличие в полости матки свободной жидкости за счет нарушения проницаемости сосудов,
- изменение переходной зоны,
- истончение переходной зоны до 0,2 см,
- пристеночные и внутриполостные синехии, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки. Картина иногда напоминает двурогую матку, правильно сориентироваться помогает получение одинаковой структуры, как при поперечном, так и при продольном сканировании.

По мнению некоторых авторов, наибольшей ценностью обладает эхографическое исследование во II фазу менструального цикла. 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. Об этом свидетельствует увеличение систолодиастолического коэффициента в указанных сосудах при и доплерометрическом картировании. Нарушение кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также сложности визуализации концевых артерий свидетельствует о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса [33,57,320].

Эндоскопические методы.

Включает гистероскопию, биопсию эндометрия на 7-10 день менструального цикла, микробиологическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия.

Гистероскопия широко используется для диагностики внутриматочной патологии. Однако диагностическая точность данного метода в отношении ХЭ по данным разных авторов колеблется от 16 до 93% случаев [14,51,53,61,120,214,405,466,479]. Наиболее частыми признаками хронического воспалительного процесса в эндометрии являются:

- неравномерная толщина эндометрия (32% случаев),
- неравномерная окраска слизистой оболочки (26,7%),
- гиперемия слизистой оболочки (25,3%),
- полиповидные выросты (17,3%),
- очаговая гипертрофия слизистой оболочки (12%),
- точечные кровоизлияния (6,7%).

Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков хронического эндометрита и зависимости выраженности изменений ткани от особенностей патологического процесса, а также с наличием стертых форм заболевания. Прицельная биопсия эндометрия под гистероскопическим контролем значительно повышает точность диагностики ХЭ. Многие исследователи считают необходимым проводить гистероскопию всем пациенткам перед проведением ВРТ [40,94,100,119,424].

Лапароскопия у пациенток с ХЭ проводится, как правило, при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. Спаечный процесс III и IV степени распространения выявляется у каждой второй оперированной пациентки с ХЭ, что свидетельствует о перенесенном обширном воспали-

тельном процессе с вовлечением не только эндометрия, но и маточных труб, яичников и брюшины малого таза [129,246].

Микробиологическое исследование.

Для идентификации инфекционного агента при ХЭ обязательно проводить комплексное микробиологическое исследование микроценоза влагалища, цервикального канала и эндометрия с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. Необходимо исключить контаминацию биоптата эндометрия микрофлорой нижних отделов гениталий. Доказано, что выявление во влагалище высокого титра нейтрофилов является важным фактором подтверждения воспалительного процесса верхних отделов половых органов [127,128,163,188]. Это подчеркивает значимость выявления нарушений микроценоза влагалища как предвестников развития ХЭ. В одной трети случаев при гистологически верифицированном хроническом эндометрите выявляются стерильные посевы эндометрия, что может свидетельствовать о важной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса или недостаточной детекции возбудителя, особенно в случае вирусной или хламидийной инвазии. По мнению ряда авторов, считается целесообразным проведение эмпирической антимикробной терапии у данной когорты пациенток при наличии бесплодия на этапе подготовке к ЭКО [163,369].

Морфологическое исследование.

«Золотым стандартом», т.е. наиболее точным методом диагностики хронического эндометрита является морфологическое исследование эндометрия, которое должно быть обязательным звеном алгоритма обследования. Диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки проводит-

ся во время гистероскопии или самостоятельно [47,46,49,200,204]. Однако в современных условиях актуален метод аспирационной биопсии эндометрия, когда используется специальная аспирационная кюретка или канюля. Процедура осуществляется в амбулаторных условиях. Недостатком данного метода может быть получение неполного соскоба эндометрия в случае развития преимущественно очагового патологического процесса, что требует госпитализации и проведение диагностического выскабливания полости матки с целью получения тотального соскоба эндометрия.

В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики хронического эндометрита, по данным А.В. Кузнецова (2000), являются:

- воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид “лимфоидных фолликулов” и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя. В состав также входят лейкоциты и гистиоциты,
- наличие в строме эндометрия плазматических клеток (маркер CD138),
- очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки,
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [290,418].

Выскабливание или аспирация слизистой оболочки матки проводится на 7-10 день менструального цикла, т.е. в среднюю и позднюю фазу пролиферации. В секреторную фазу менструального цикла отек стромы, наличие эндометриальных гранулоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов могут быть ошибочно расценены как признаки ХЭ.

Различия в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности.

По данным В.П. Сметник (1999), хронический эндометрит - клинко-анатомическое понятие. Выделяют следующие его морфологические варианты:

- атрофический, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами,
- кистозный, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается и образуются кисты,
- гипертрофический, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

Пролиферация железистого эпителия при хроническом эндометрите потенцируется самим воспалением. Провоспалительные цитокины и факторы роста оказывают прямое или опосредованное действие на эстрогеновые рецепторы. С другой стороны, при ХЭ повышен и апоптоз клеток эндометрия. При этом баланс между пролиферацией и апоптозом поддерживает тканевой гомеостаз, не давая преобладать одному из них. При ХЭ патологическая пролиферация или атрофия эндометрия возможны при нарушении баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза клеток.

Иммуногистохимическое исследование.

Выявление плазматических клеток в строме эндометрия, по мнению многих морфологов, является обязательным критерием для постановки диагноза «хронический эндометрит». В связи с этим используют иммуногистохимический метод с определением экспрессии маркера плазматических

клеток syndecan-1 – CD138. Данный маркер является поверхностным гликопротеидом на плазматических клетках и играет роль рецептора для связывания клеток с интестициальным коллагеном, фибронектином.

Выявлено, что в 68% случаях при световой микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в очаговых лимфогистиоцитарных инфильтратах были обнаружены плазматические клетки, что позволило поставить диагноз ХЭ [171,172,291]. В 32% случаев данные клетки не визуализировались, при этом изменения в эндометрии были расценены как «неполная морфологическая картина ХЭ». Однако с помощью иммуногистохимической техники с маркером CD138 плазматические клетки определялись во всех исследуемых случаях. Детекция плазматических клеток с помощью маркера CD138 позволяет увеличить точность морфологической верификации ХЭ на 25-30%.

Для оценки функционального потенциала эндометрия проводят иммуногистохимические реакции с антителами к стероидным рецепторам (эстрогеновым тип α и прогестероновым тип А и В). При ХЭ определяется снижение экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам, причем наибольшие изменения отмечаются со стороны рецепторов к прогестерону в раннюю стадию фазы секреции менструального цикла. Такие изменения в эндометрии в соотношении стероидных рецепторов свидетельствует о дисфункциональных нарушениях тканевой рецепции на фоне ХЭ. Степень выраженности воспалительного процесса в эндометрии обратно пропорциональна уровню экспрессии исследуемых стероидных гормонов [39,124,408].

Также при хроническом эндометрите повышается экспрессия маркера пролиферации клеток Ki-67 и проангиогенного фактора роста VEGF.

Определение содержания эндометриальных белков альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) и плацентарного альфа-1 микро-

глобулина (ПАМГ) в смывах из полости матки и в менструальных выделениях осуществляют иммуноферментным методом [146].

1.6. Современные подходы к лечению репродуктивных нарушений при хроническом эндометрите.

Комплексная терапия хронического эндометрита должна быть этиологически и патогенетически обоснованной, последовательной, контролируемой и базироваться на результатах максимально тщательного обследования. Важно отметить, что неадекватные терапевтические мероприятия сами по себе могут приводить к трансформации заболевания в латентную, персистирующую форму, что может существенно затруднить последующее лечение. В настоящее время считается оправданным 2-х этапный алгоритм терапии ХЭ [47, 46, 64, 78, 81, 82, 147, 149, 150, 175, 176, 253, 256,304].

1 этап - на первом этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или в случае вирусной инвазии снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты с учетом чувствительности выделенной флоры, а также иммуностропные средства. Почти в 70% случаев ВЗОМТ применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, эмпирическая антимикробная терапия при ХЭ всегда оправдана и приводит к достоверному уменьшению частоты клинических симптомов [74,228,339]. При этом она должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы, стрептококки и вирусы. Оправдано назначение нескольких курсов этиотропной терапии со сменой групп препаратов.

Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавулановая кислота) с макролидами [25,136,222,372]. При наличии вирусной инфекции (чаще ВПГ) применяют аналоги нуклеозидов (ацикловир или валацикловир) в длительном режиме – в течение не менее 3-4 месяцев.

Основные комбинации этиотропных препаратов при ХЭ:

- метронидазол 100 мл внутривенно капельно или орнидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10-14 дней + офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки,
- метронидазол + цефазолин 1,0 внутримышечно 2 раза в сутки + джозамицин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней,
- амоксициллин/клавулановая кислота по 375 мг/625 мг 2 раза в сутки + джозамицин,
- моксифлоксацин 400 мг в сутки в течение 10 дней + ацикловир.

Следует отметить, что парентеральное или пероральное применение антибактериальных препаратов обеспечивает их достаточную концентрацию в очаге воспаления. Внутриматочное введение способствует контаминации полости матки влагалищной микрофлорой, а также сохраняется риск реинфекции.

При наличии микозов или бактериального вагиноза, целесообразно проводить первостепенное лечение этих патологических состояний, которые затрудняют терапию любого воспалительного процесса.

Эффективным средством для лечения вагинального кандидоза (ВК) является дифлюкан 150 мг однократно, при хроническом ВК необходимо проводить профилактическое лечение этим препаратом в дозе 150 мг ежемесячно (в первый день менструального цикла). Бактериальный вагиноз при подготовке к беременности необходимо лечить даже при отсутствии клинических проявлений. Высокой эффективностью в терапии этого пато-

логического состояния обладает трихопол, действующий преимущественно на анаэробную флору, гарднереллы, доминирующие при бактериальном вагинозе, а также трихомонады. Стандартная схема применения трихопола: 1 вагинальная таблетка (500 мг) 1 раз в сутки в течение 7-10 дней в сочетании с пероральным приемом трихопола по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день. Согласно международным рекомендациям CDC, для лечения бактериального вагиноза эффективна схема: внутрь метронидазол 500 мг 2 раза в сутки или клиндамицин 300 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Системная терапия сочетанных форм инфекции должна дополняться местным применением комбинированных препаратов (тержинан, содержащий тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 ЕД, преднизолон 3 мг, масло гвоздики и герани).

Терапия вирусной инфекции должна включать не только противовирусные препараты, но и иммуномодулирующие, противовоспалительные средства, ускоряющие репарацию тканей. Ацикловир назначается по 0,2-0,4г 4-5 раз в день, валацикловир по 0,5г 2 раза в день, фамвир - 60 мг 2-4 раза в день в течение 5-10 дней, но возможны и длительные схемы. Данные средства практически не меняют уровень иммунной защиты даже при длительных схемах, что может приводить к рецидивам инфекции сразу после их отмены. Поэтому в комплексной терапии вирусной инфекции необходимо применение иммуномодулирующих средств. Высокой противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей активностью обладает генферон – комбинированный препарат, содержащий α -интерферон, и таурин, анестезин. При смешанной бактериально-вирусной инфекции наиболее эффективными схемами применения препарата являются: генферон 250 тыс. ед. 2 раза в сутки интравагинально в течение 10 дней после антибактериальной и местной терапии или генферон 500 тыс. ед. 2 раза в сутки ректально одновременно с антибактериальной и местной терапией в течение 10 дней. Также к иммуномодулирующим препаратам относят индуктор

интерферона, тилорон (лавомакс). Лавомакс применяется в комплексе с этиотропными препаратами в течение 20-40 дней по 125 мг 2 дня подряд и в дальнейшем каждые 48 часов [10,156,342].

2 этап. Второй этап лечения хронического эндометрита направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений и последствий ацидоза, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, что должно способствовать нормализации структуры и функции эндометрия [29,77,117,174,230,277,279,311,368].

Тактика терапии на данном этапе определяется особенностями морфологической картины эндометрия, длительностью заболевания, наличием сочетанной гинекологической патологии.

Метаболическая терапия при хроническом эндометрите направлена на устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза. Актовегин оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие путем активации фермента супероксиддисмутазы, применяют по 1 драже внутрь 2 раза в сутки в течение 25 дней, возможно сочетание препарата с курсом физиотерапии. Выраженным антиоксидантным действием обладает также хофитол (вытяжка из водного экстракта свежих листьев артишока).

Задачи физиотерапии при ХЭ заключаются в улучшение гемодинамики органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорении процессов регенерации эндометрия. Методы физиобальнеотерапии назначаются дифференцированно, в зависимости от возраста больной, длительности заболевания, функционального состояния яичников и заинтересованности в деторождении [42,48,79,287,382]. Наиболее часто в комплексной терапии ХЭ применяют электрофорез цинка и магния, электроимпульсную, магнито и лазеротерапию, интерференционные токи, переменное

магнитное поле низкой частоты, озонотерапия, иглорефлексотерапия. Физиотерапия назначается с 5-7 дня менструального цикла ежедневно 10-30 процедур в зависимости от физического фактора. Возможное проведение повторных курсов со сменой лечебного фактора.

Назначение гормонотерапии при ХЭ должно быть дифференцированное, то есть только при наличии гипофункции яичников или ановуляции. Фазовая гормональная терапия включает прогестин или эстрафем с 1-го по 15-й день и утрожестан с 16-го дня менструального цикла. Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы проводят терапию низко- и микродозированными комбинированными контрацептивами (КОК), а также назначают гестагены во вторую фазу цикла [167].

Контроль эффективности терапии ХЭ должен проводиться не ранее, чем через 2 месяца после окончания лечения с учетом эффекта последствий физиотерапии.

Критерии эффективности лечения ХЭ

- купирование клинических симптомов заболевания,
- элиминации патогенной микрофлоры из полости матки, подтвержденная результатами бактериологического и ПЦР исследования,
- восстановление эхографической картины эндометрия, кровотока в овариальных и маточных артериях,
- восстановление морфологической структуры эндометрия (отсутствие признаков воспаления, адекватное дню цикла состояние эндометрия), подтвержденное гистологическим исследованием эндометрия на 7-10-й день менструального цикла,
- нормализация в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток (CD8+, CD56+, CD68+, CD138+), провоспалительных цитокинов и факто-

ров роста (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF), снижение интенсивности процессов склерозирования,

- нормализация менструального цикла с полноценной лютеиновой фазой,

- восстановление репродуктивной функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

2.1.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (директор – докт. мед. наук, чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова) в лаборатории гинекологической эндокринологии (зав. – докт. мед. наук, проф. Л.В. Сутурина) и в Центре инновационной медицины клиники ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ СО РАМН» (гл. врач – докт. мед. наук проф. В.В. Долгих).

Исследование проходило в три этапа (рисунок 1):

1-й этап

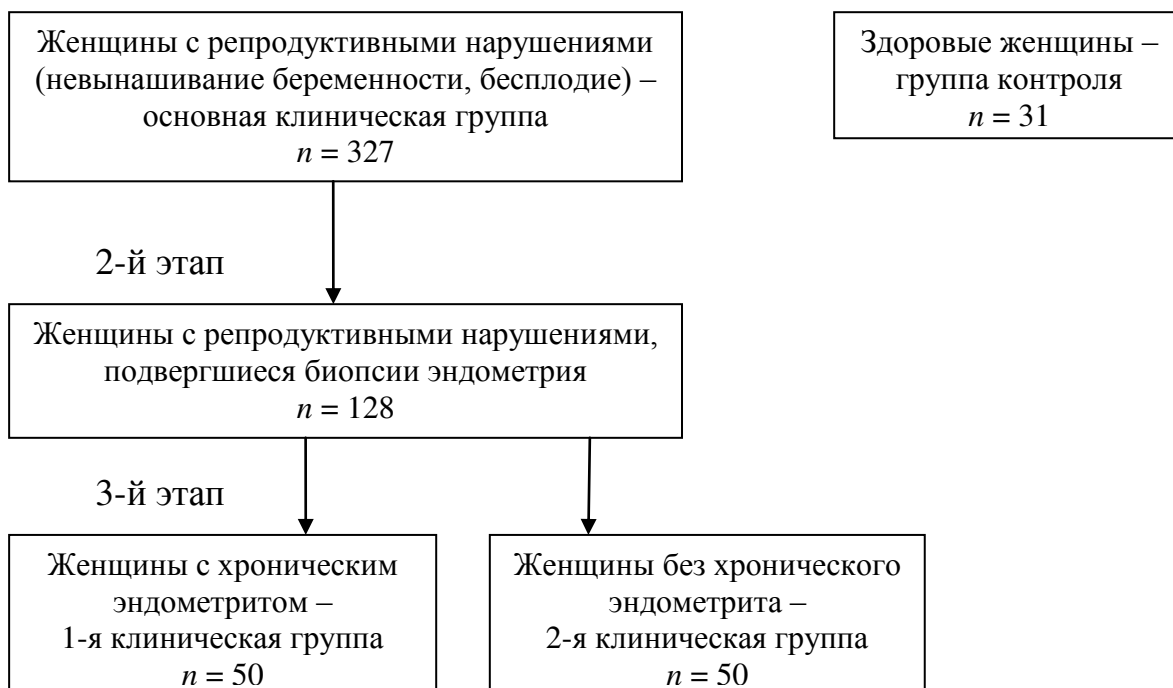


Рисунок 1 Дизайн исследования.

2.1.2. Общая характеристика обследованных групп

На первом этапе методом случайной выборки проведено эпидемиологическое исследование путем анкетирования 327 женщин фертильного возраста, обратившихся с жалобами на нарушения репродуктивной функции.

Диагностические критерии включения в группу: отсутствие беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, либо невынашивание беременности в течение последнего года, либо неудачи в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Эти пациентки составили основную клиническую группу.

По результатам анкетирования у 223 (68 %) женщин выявлено бесплодие: у 125 (38 %) – первичное, у 98 (30 %) – вторичное; жалобы на невынашивание беременности предъявляли 104 (32 %) женщины.

В группу контроля вошла 31 здоровая женщина с сохранной фертильностью. Критерии включения в группу: регулярный менструальный цикл; отсутствие нейроэндокринных нарушений и тяжелой соматической патологии; наличие беременности, закончившейся родами в течение последнего года.

Средний возраст женщин, принявших участие в анкетировании, составил $29,2 \pm 5,34$ года (с первичным бесплодием – $27,5 \pm 5,9$ года, с вторичным бесплодием – $32,7 \pm 4,8$, с невынашиванием беременности – $30,2 \pm 4,2$, группы контроля – $30,7 \pm 5,9$ года). Достоверных различий в возрасте женщин основной клинической и контрольной групп не выявлено ($p \geq 0,05$).

Данные о структуре репродуктивных нарушений у женщин основной клинической группы представлены на рисунке 2.

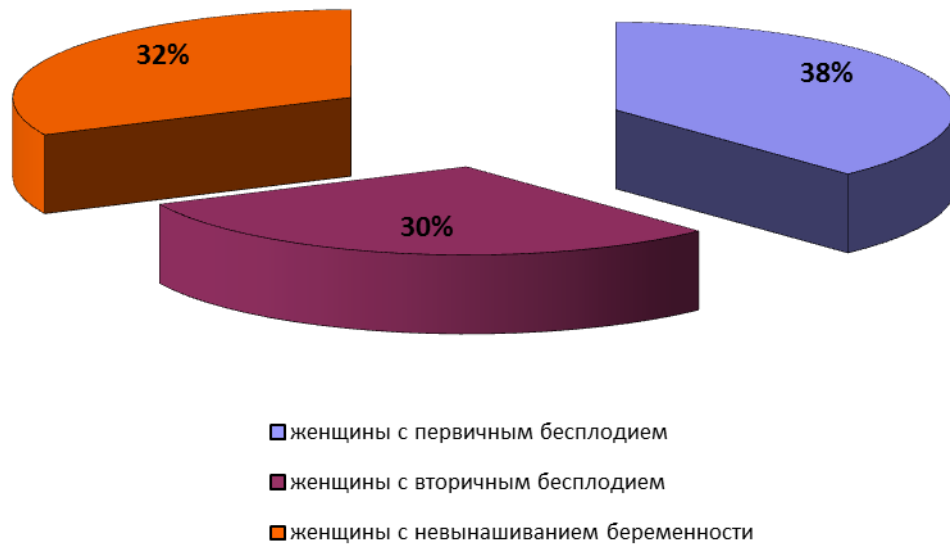


Рисунок 2 Структура репродуктивных нарушений у женщин основной клинической группы.

С помощью анкетирования получены данные о перенесенных заболеваниях у женщин основной клинической группы по сравнению с контрольной. Отмечено, что первые достоверно чаще ($p = 0,0001$) имели в анамнезе заболевания эндокринной системы: 31 % (103) – гиперпролактинемический гипогонадизм (E 22.1), 31 % (101) – дисфункцию яичников (E 28), 16 % (52) – СПКЯ (E 28.2), 13 % (41) – надпочечниковая гиперандрогения (E 25.0), 11 % (37) – заболевания щитовидной железы (E 00–E 007), 8 % (27) – ГСНЭФ (E 23), 0,6 % (2) – нарушения полового созревания (E 30). Оперативные вмешательства на органах брюшной полости отметили 19 % (62) ($p = 0,01$) и на органах малого таза – 10 % (32) ($p = 0,0001$).

Среди сопутствующей патологии женщины основной клинической группы указывали на наличие заболеваний эндокринной системы ($p < 0,05$): дисфункцию яичников (E 28) – 47 % (154), гиперпролактинемический гипогонадизм (E 22.1) – 35 % (113), надпочечниковую гиперандро-

гению (E 25.0) – 20 % (66), СПКЯ (E 28.2) – 15 % (49), заболевания щитовидной железы (E 00–E 007) – 13 % (41), ГСНЭФ (E 23) – 7 % (22). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (K 00–K 93) отметили 25 % (81).

При сравнении возраста начала менструации и характера менструальной функции различий между группами не выявлено.

Репродуктивная функция в основной клинической группе характеризовалась меньшим количеством родов (31 % против 97 %, $p = 0,0001$) и внематочной беременностью у 11 %. Прерванная беременность в анамнезе была у 46 % женщин основной клинической группы и у 15 % группы контроля ($p = 0,0001$). Структура прерванной беременности в основной клинической группе: 11 % – самопроизвольные выкидыши, 19 % – неразвивающаяся беременность, 11 % – медицинские аборт.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 54 % женщин основной клинической группы и 19 % – группы контроля ($p = 0,0001$). Структура гинекологической заболеваемости женщин основной клинической группы: нарушения менструального цикла (N 91–N 93) – 34 %, дисфункция яичников (E 28) – 33 %, воспалительные заболевания шейки матки, в том числе обусловленные ИППП (N 72, A 54–A 63) – 13 %, хронические заболевания маточных труб и яичников (N 70–N 77) – 29 %, эндометриоз (N 80) – 16 %, миома матки (D 25) – 9 %, вторичная дисменорея (N 94.5) – 16 %, полип эндометрия (N 84.0) – 7 %, внутриматочные синехии (N 85.6) – 2 %, врожденные аномалии развития внутренних половых органов (Q 51–Q 52) – 0,6%. Эти заболевания отсутствовали в группе контроля.

Первичная дисменорея (N 94.4) беспокоила 12 % женщин основной клинической группы и 3 % – контрольной ($p = 0,015$).

Таким образом, женщины основной клинической группы имели хроническую соматическую патологию, оперативные вмешательства на орга-

нах брюшной полости и малого таза, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

На втором этапе проведен отбор женщин с подозрением на ХЭ. Критерии включения в группу: жалобы на перименструальные и/или межменструальные кровянистые выделения; тянущие боли внизу живота; диспареуния; серозные или серозно-гноевидные выделения из половых путей; бесплодие (первичное или вторичное); невынашивание беременности или потери беременности в программах ВРТ; данные анамнеза на осложнения в послеродовом периоде, наличие острого эндометрита в анамнезе; внутриматочные манипуляции (лечебно-диагностические выскабливания, медицинские аборты) в анамнезе; УЗ-признаки ХЭ.

Критерии исключения: эндокринные причины бесплодия либо невынашивания беременности; врожденные тромбофилии; антифосфолипидный синдром; острые воспалительные заболевания органов малого таза на момент исследования; прием иммуномодуляторов и КОК менее 6 месяцев тому назад.

Пациенткам осуществлялась малоинвазивная манипуляция – пайпель-биопсия эндометрия – на 4–9-й день менструального цикла. Полученный материал подвергали патогистологическому исследованию для подтверждения либо исключения наличия признаков хронического воспаления.

На третьем этапе по результатам предыдущего этапа в исследование были включены 100 женщин, составивших две группы:

- 1-я клиническая группа – 50 пациенток с репродуктивными нарушениями и ХЭ (средний возраст $30,5 \pm 0,6$ года);
- 2-я клиническая группа – 50 пациенток с репродуктивными нарушениями без ХЭ (средний возраст $30,2 \pm 0,7$ года).

При работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Анализ медицинской документации и анкетного опроса

Эпидемиологическое исследование заключалось в анализе медицинской документации и анкетировании. На первом этапе проводили сбор информации путем выборки данных из первичной медицинской документации – амбулаторной карты пациента, результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. На каждую женщину заполняли специально разработанную карту, где регистрировали анамнез заболевания, анамнез жизни, акушерско-гинекологический анамнез, клиническую симптоматику, данные объективного и гинекологического статуса, результаты общеклинического обследования, инструментального и лабораторного исследования.

2.2.2. Общеклиническое обследование

Объективный осмотр включал в себя: оценку физического развития по индексу массы тела, предложенному G. Brey в 1978 г. (отношение

массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат); измерение артериального давления (АД), температуры тела; определение наличия или отсутствия трофических изменений кожи.

Гирсутизм регистрировали по диаграмме и шкале, разработанными D. Ferriman и I. Galwey в 1961 году. [55].

Проводили осмотр молочных желез, гинекологическое бимануальное исследование, применяли тесты функциональной диагностики (измерение ректальной температуры, шеечные тесты).

Все женщины были осмотрены терапевтом и венерологом.

Выполнены общий анализ крови, анализы крови на RW, ВИЧ, гепатиты.

2.2.3. Лабораторные методы

Гормональные исследования

В качестве материала использовали сыворотку крови. Кровь забирали из локтевой вены, с 8 до 9 часов утра, натощак, в 1-ю (3–9-й день) и во 2-ю (20–24-й день) фазы менструального цикла.

Концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (св.Т3) и свободного тироксина (св.Т4) определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на анализаторе Cobos ELL (США).

Концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) определяли радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем ООО «Диас» (Россия) на анализаторе «Иммунотест» (Россия). Вычисляли соотношение ЛГ/ФСГ.

Концентрации кортизола, тестостерона (Тс) (тест-системы «Алкор Био»), 17-ОН-прогестерона (тест-системы DRG ELISAS, США), эстрадиола (тест-системы «Хема», Россия) и прогестерона (тест-системы «Алкор-Био») определяли иммуноферментным методом с использованием анализатора Cobos (США).

Концентрацию ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/мл; Т3, Т4, Тс, кортизола, 17-ОН-прогестерона, прогестерона – в нмоль/л; св.Т3, св.Т4, эстрадиола – в пмоль/л.

Исследование проводилось в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (заведующий лабораторией – доктор медицинских наук профессор Л.Ф. Шолохов).

Биохимические исследования

В качестве материала использовали сыворотку и плазму крови, гемолизат из эритроцитов. Кровь забирали из локтевой вены, с 8 до 9 часов утра, натощак, в 1-ю фазу менструального цикла (3–9-й день) или на фоне аменореи.

Определение субстратов и продуктов ПОЛ, компонентов системы АОЗ. Субстраты с изолированными двойными связями (Дв.св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ) определяли по И.А. Волчегорскому и соавт. []. Метод основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св.), 232 (ДК), 278 (КД и СТ) нм. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-56. Для расчета ДК использовали молярный коэффициент экстинкции – $K = 2,2 \times 10^5 \text{ моль}^{-1}\text{см}^{-1}$. Содержание Дв.св. и КД и СТ выражали в усл. ед., ДК – в мкмоль/л.

Определение содержания ТБК-активных продуктов. Проводили по В.Б. Гаврилову и соавт. [38]. Метод основан на способности части продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, при

нагревании в кислой среде разлагаться с образованием малонового диальдегида (МДА), связывание молекулы которого с двумя молекулами ТБК приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл 5×10^{-6} М раствора 1,1,3,3-тетраметоксипропана (ICN) вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}} = 515$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 554$ нм на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

Определение антиокислительной активности (АОА). Проводили по Г.И. Клебанову и соавт. [198]. С этой целью использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц и позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК-АП в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, причем контрольная проба не содержала плазмы крови. АОА определяли на спектрофотометре СФ-56 и выражали в усл. ед.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД). Проводили по Н.Р. Misra и I. Fridovich [438]. Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при рН 10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали с добавления адреналина. Активность СОД измеряли на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda = 320$ нм. За единицу активности СОД принимали такое количество, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50 %. Активность СОД выражали в усл. ед.

Определение восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона. Проводили по P.J. Hissin и R. Hilf [406]. Суть

метода заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH 8,0 с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при $\lambda = 350$ нм с пиком эмиссии при $\lambda = 420$ нм. Определение GSSG проводили аналогично, но в более щелочной среде (pH 12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавляли N-этилмаленин. Условия регистрации флуоресценции были идентичными. Измерения проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda_{\text{возб}} = 350$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 420$ нм. Концентрацию выражали в ммоль/л.

Определение α -токоферола и ретинола. Проводили по Р.Ч. Черняускене и соавт. [350]. Метод предусматривает удаление веществ, препятствующих определению, путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания α -токоферола и ретинола на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовали D,L, α -токоферол фирмы Serva и all-trans-retinol фирмы Sigma. При этом α -токоферол обладает интенсивной флуоресценцией с максимумом $\lambda_{\text{возб}} = 294$ нм и $\lambda_{\text{исп}} = 330$ нм, ретинол – $\lambda_{\text{возб}} = 335$ и $\lambda_{\text{исп}} = 460$ нм соответственно. Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Определение аскорбиновой кислоты. Метод основан на взаимодействии 2,4-ДНФГ и аскорбиновой кислоты с образованием в серной кислоте соответствующих азонов, которые дают красное окрашивание, определяемое спектрофотометрически при $\lambda = 520$ нм. Концентрацию выражали в ммоль/л.

Исследования проводились в лаборатории патофизиологии репродукции (зав. – докт. мед. наук, чл.-корр. РАМН, проф. Л.И. Колесникова).

Иммунологические исследования

В качестве материала использовали периферическую кровь. Определяли количество лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-, CD16⁺-NK-клеток, CD19⁺-В-лимфоцитов, уровни сывороточных иммуноглобулинов М, G, А, активность фагоцитоза, иммунорегуляторный индекс. Применяли метод непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами на лазерном проточном цитофлуориметре (BD FACS Calibur, США). Оценка уровней сывороточных IgM, IgG, IgA проводили по Манчини. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов проводили с латексом [Петров Р.В. и др., 1992]. Уровни продукции цитокинов (ИЛ-1 β , ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-4, -6, -8, -10) в эндометрии определяли с помощью тест-систем, разработанных в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) и производимых фирмой «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), на основе «сэндвич»-метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента, на иммуноферментном анализаторе «Мультискан ЕХ» (Германия). Концентрацию иммуноглобулинов выражали в г/л, активность фагоцитоза – в %.

Исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии и иммунопрофилактики (зав. – канд. мед. наук Л.С. Козлова).

2.2.4. Инструментальные методы

Ультразвуковое исследование органов малого таза

Для этой цели использовали прибор Aloka-5500 с вагинальным датчиком 7 МГц в режиме двухмерной визуализации. Объем яичников вычисляли по формуле (Медведев М.В., Митьков В.В., 1997):

$$U = L \times H \times F \times 0,52$$

где L – длина яичника; H – толщина яичника; F – высота яичника; 0,52 – коэффициент.

Исследование проводилось на базе Центра инновационной медицины (главный врач – доктор медицинских наук профессор В.В. Долгих).

Аспирационная (пайпель) биопсия эндометрия

Забор материала осуществляли на 4–9-й день менструального цикла (средняя пролиферативная фаза) с использованием одноразового внутриматочного зонда («Taizhou Kechuang Medical Apparatus Co., Ltd», КНР).

Исследование проводилось на базе Центра инновационной медицины (гл. врач – докт. мед. наук проф. В.В. Долгих).

2.2.5. Гистологическое исследование эндометрия

Использовали стандартную методику: полученный материал подвергали формалиновой фиксации, затем спиртовой проводке и парафиновой заливке, с изготовлением срезов толщиной 6–8 мкм и последующим их окрашиванием гематоксилином и эозином. Морфологические критерии ХЭ: наличие воспалительных инфильтратов, состоящих из плазматических и лимфоидных элементов; склеротические изменения в сосудах; очаговый фиброз стромы [321].

Исследование проводилось в лаборатории иммуногистохимических исследований (зав. лаб. – канд. мед. наук А.В. Голубев) областного диагностического центра.

2.2.6. Венерологическое исследование

Лабораторную диагностику на наличие ИППП проводили в соответствии с Методическими материалами и действующими приказами МЗ России (№ 936, 1570, 286, 415). Метод световой микроскопии применяли для исследования осадка свежевыпущенной утренней мочи и мазков из цервикального канала и влагалища, окрашенных метиленовым синим, по Граму и Романовскому–Гимзе, с целью обнаружения *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus*, *Leptotrichia* и грибов рода *Candida*. Культуральным методом диагностировали *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ur. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Chl. trachomatis*. ВПЧ, ВПГ, ЦМВ выявляли в материале, взятом из цервикального канала и уретры, методом полимеразной цепной реакции и в периферической крови – иммуноферментным анализом (ИФА). Женщины, у которых на момент обследования были выявлены ИППП, исключались из исследования.

Исследование проводилось в лаборатории генетических исследований (зав. – докт. мед. наук Т.А. Баирова).

2.2.7. Бактериологическое исследование эндометрия

Микробиологическое исследование биотопа влагалища проводили согласно руководствам (Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апр. 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», Покровский В. И., Поздеев О. К. Медицинская микробиология. М.; 1998., и Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: ООО «Нева-Люкс»;2001).

Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали среду AMIES, являющуюся модификацией среды STUART. Родовую и видовую идентификацию осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов. Культивирование микрофлоры проводили в аэробных и микроаэрофильных условиях. Для выделения лактобактерий и представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) использовали мясо-пептонный агар с добавлением донорской крови, грибы *Candida* выращивали на среде Сабуро. Посевы инкубировали при температуре 37° С. Для интегральной оценки микроэкологических характеристик в аналитической части работы использовали следующие параметры:

- показатель постоянства;
- индекс видовой насыщенности (*ивн*) – среднее количество видов, входящих в состав биоценоза;
- показатель постоянства (*c*) – доля участия различных видов в структуре биоценоза, определяемая по формуле

$$c = (p / P) \times 100 \%$$

где *p* – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; *P* – общее число наблюдений

Интерпретация результатов: > 50 % – постоянный вид; 25–50 % – добавочный вид; < 25 % – случайный вид.

Исследование проводилось в лаборатории микроэкологии (зав. – докт. биол. наук С.М. Попкова).

2.2.8. Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (США) (правообладатель лицензии – ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

Оценивали характер распределения (нормальность) методами Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилки, в зависимости от чего в последующем применяли различные методы параметрической и непараметрической статистики с уровнем значимости меньшим и равным 5 % ($p \leq 0,05$). Для качественной оценки использовали абсолютные и относительные показатели (доли, %). Достоверность межгрупповых различий показателей устанавливалась с двусторонним Z -критерием. Для количественных переменных в группах сравнения определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (σ), медиану (Me), стандартные ошибки средних, 95%-е доверительные интервалы. Анализ межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из нормально распределенных количественных признаков проводили с помощью параметрических критериев Стьюдента (t -критерий) и Фишера (F -test), для ненормально распределенных – непараметрических критериев Манна–Уитни (U -test), Колмогорова–Смирнова (K), Вальда–Вольфовица (W). [Гланц, С. Медико-

биологическая статистика/ С. Гланц. – М.: 1999.- 459с. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных /О.Ю.Реброва // Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 2003. – 305с., Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие/В.М.Зайцев, В.Г.Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб: ИФК «Фолиант», 2006. -432с.]. Внутригрупповые взаимосвязи количественных признаков определяли корреляционным анализом Пирсона (для нормально распределенных величин) и непараметрическим методом Спирмена.

Многофакторный дискриминантный анализ позволил выявить значимость наиболее информативных показателей и оценить их эффективность для классификации наблюдений. Проводили классификационный анализ с пошаговым включением переменных и канонический анализ [Халафян, А.А., STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник./ А.А.Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. -512с.]. По выявлении информативных показателей, представленных в виде уравнений канонической величины, осуществляли оценку различий между исследуемыми группами, выраженными критерием Махаланобиса, – D^2 .

Эффект воздействия каждого конкретного фактора оценивали по величине относительного риска (ОР)

$$OP = (A \times D) / (B \times C)$$

где А – число женщин из группы с репродуктивными нарушениями, имеющих ХЭ, изучаемый признак; С – число женщин из группы с репродуктивными нарушениями, не обладающих данным признаком; В – число женщин из группы без репродуктивных нарушений, имеющих ХЭ; D – число женщин из группы без репродуктивных нарушений, не имеющих ХЭ [Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины/ Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер. – М., 1998. – 347с.].

Для подтверждения факта, что наблюдаемые различия между произведениями $A \times D$ и $B \times C$ не случайны, использовали критерий χ^2 для

четырёхпольной таблицы и одной степени свободы. В целях уточнения механизмов развития хронического воспаления был использован многофакторный регрессионный анализ. Суть метода состоит в том, чтобы выяснить какое сочетание предикторных переменных наилучшим образом предсказывает значение переменной отклика.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациенток, участвовавших в исследовании

На первом этапе проанализированы данные анамнеза женщин основной клинической и контрольной групп (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика перенесенных заболеваний
у обследованных женщин

Преморбидный фон	Основная клиническая группа, абс./% <i>n</i> = 327	Группа контроля, абс./% <i>n</i> = 31	Уровень значимо- сти <i>p</i> (χ^2)
Заболевания ЛОР-органов	74/23	5/16	
Заболевания ЖКТ	95/29	3/10	0,0003
Заболевания почек	56/17	1/3	0,001
Заболевания эндокринной системы:			
● гиперпролактинемический гипогонадизм	103/31	0/0	0,0001
● надпочечниковая гиперандрогения	41/13	0/0	0,0001
● СПКЯ	52/16	0/0	0,0001
● ГСНЭФ	27/8	0/0	0,0001
● дисфункция яичников	101/31	0/0	0,0001
Патология щитовидной железы	37/11	0/0	0,0001
Аллергические заболевания	33/10	1/3	
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости (аппендэктомия, холецистэктомия)	62/19	2/6	0,01

Хирургические вмешательства на органах малого таза (доброкачественные кисты яичников, гидросальпинкс)	32/10	0/0	0,0001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	16/5	2/6	

Как видно из таблицы, пациентки основной клинической группы достоверно чаще, чем женщины контрольной группы, имели заболевания ЖКТ, почек, эндокринной системы, патологию щитовидной железы, а также хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза.

Анализ сопутствующей патологии представлен в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика сопутствующих заболеваний у обследованных женщин

Заболевания	Основная клиническая группа, абс./% <i>n</i> = 327	Группа контроля, абс./% <i>n</i> = 31	Уровень значимости <i>p</i> (χ^2)
Заболевания ЛОР-органов	55/17	3/10	
Заболевания ЖКТ	81/25	3/10	0,005
Заболевания почек	51/16	1/3	0,024
Заболевания эндокринной системы:			
• гиперпролактинемический гипогонадизм	131/40	0/0	0,0001
• надпочечниковая гиперандрогения	113/35		0,0001
• СПКЯ	66/20		0,0001
• ГСНЭФ	49/15		0,0001
• дисфункция яичников	22/7		0,0001
	154/47		0,0001
Патология щитовидной железы	41/13	1/3	0,009
Аллергические заболевания	34/10	1/3	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	14/4	1/3	

Представленные в таблице данные свидетельствуют о том, что пациентки основной клинической группы достоверно чаще, чем женщины кон-

трольной группы, имели заболевания ЖКТ, почек, эндокринной системы, патологию щитовидной железы.

Анализ менструальной и репродуктивной функций представлен в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика менструальной и репродуктивной функций у обследованных женщин

Показатель	Основная клиническая группа абс./% $n = 327$	Группа контроля абс./% $n = 31$	Уровень значи- мости $p(\chi^2)$
Возраст менархе ($M \pm \sigma$), лет	$13,8 \pm 2,4$	$12,8 \pm 1,4$	$\geq 0,05$
Продолжительность менструального цикла ($M \pm \sigma$), дней	$27,8 \pm 3,2$	$28,2 \pm 2,7$	$\geq 0,05$
Продолжительность менструации ($M \pm \sigma$), дней	$4,8 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,8$	$\geq 0,05$
Характер менструации, абс./%: ● обильная ● умеренная ● скудная	57/17 236/72 34/10	3/10 28/90 0/0	0,0005 0,0001
Характер менструации, абс./%: ● болезненная ● безболезненная	88/27 241/74	2/6 29/94	0,0001 0,0001
Количество беременностей, абс./%	158/48	31/100	0,0001
Количество родов, абс./%	103/31	30/97	0,0001
Количество неосложненных родов, абс./%	109/33	30/97	0,0001
Количество осложненных родов, абс./%	24/7	0/0	0,0001
КС, абс./%	8/2	2/6	
Неудачи в программах ВРТ, абс./%	17/5	0/0	0,0001
Самопроизвольные выкидыши в ранние сроки, абс./%	30/9	1/3	
Самопроизвольные выкидыши в поздние сроки, абс./%	8/2	0/0	0,0001
Замершая беременность, абс./%	62/19	0/0	0,0001

Медицинские аборты, абс./%	37/11	9/29	
Внематочная беременность, абс./%	35/10	0/0	0,0001

Проведенный анализ показал, что характер менструальной функции в обследованных группах существенно не различался ($p \geq 0,05$). Однако пациентки с репродуктивными нарушениями достоверно чаще имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Анализ гинекологической заболеваемости представлен в таблице 4.

Таблица 4

Структура гинекологической заболеваемости
у пациенток основной клинической группы

Диагноз по МКБ-10	Основная клиническая группа, абс./% <i>n</i> = 327
N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением	7/2
N 91 Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации	54/16
N 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	56/17
N 94.1 Диспареуния	48/15
N 94.4 Первичная дисменорея	38/12
N 94.5 Вторичная дисменорея	51/16
D 25.9 Миома матки	31/9
N 80.0 Эндометриоз	53/16
E 28.9 Дисфункция яичников	107/33
N 83.0 Фолликулярная киста яичников	21/6
N 83.1 Киста желтого тела	16/5
N 70 Хронический сальпингоофорит	96/29
N 72 Воспалительные заболевания шейки матки	44/13
N 84.0 Полип эндометрия	22/7
N 85.6 Внутриматочные синехии	8/2
Q 51– Q 52 Врожденные аномалии развития внутренних половых органов	2/1

Из таблицы видно, что у пациенток основной клинической группы имеется гинекологическая патология, с наибольшей частотой встречаемости дисфункции яичников, нарушений менструального цикла и хронических воспалительных заболеваний маточных труб и яичников.

Далее был проведён анализ анамнестических данных с различными вариантами репродуктивных нарушений: с бесплодием, с невынашиванием беременности, и у пациенток контрольной группы. Данные о перенесённых негинекологических заболеваниях представлены в таблице 5. Таблица 5.

Характеристика перенесённых заболеваний у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений.

Преморбидный фон	Группа женщин с бесплодием, абс./% n=223	Группа женщин с невынашиванием, абс./% n=104	Группа контроля, абс./% n=31	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	49/22	25/24	5/17	
Заболевания ЖКТ	48/22	47/45	3/9	1-3=0,01 2-3=0,0001 1-2=0,0001
Заболевания почек	21/9,4	35/34	1/3	1-2=0,0001 2-3=0,0001
Заболевания эндокринной системы:	69/31	27/26	2/6	1-3=0,0001 2-3=0,0001
1. Гиперпролактинемический гипогонадизм	78/35	25/24		1-2=0,0001
2. надпочечниковая гиперандрогения	13/6	28/27		1-2=0,0001
3. СПКЯ	49/22	3/3		
4. ГСНЭФ	22/10	5/5		1-2=0,016
5. Дисфункция яичников	26/58	43/41		
Патология щитовидной железы	27/12	10/10	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
Аллергические заболевания	9/4	24/23	1/3	2-3=0,0001 1-2=0,0001
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости (аппендэктомия, холецистэктомия)	34/15	28/27	27	2-3=0,007 1-2=0,037
Хирургические вмешательства на органах малого та-	25/11	7/7	0/0	1-2=0,001 2-3=0,001

за(доброкачественные кисты яичников, гидросальпингс)				
Заболевания сердечно-сосудистой системы	11/5	5/5	2/7	

Как видно из таблицы, пациентки с бесплодием чаще, чем с невынашиванием беременности имели в анамнезе СПКЯ и оперативные вмешательства на органах брюшной полости.

Пациентки с невынашиванием беременности чаще, чем пациентки с бесплодием, имели заболевания ЖКТ, почек, аллергические заболевания; среди эндокринной патологии - надпочечниковую гиперандрогению. Анализ сопутствующей патологии представлен в таблице 6

Таблица 6

Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений.

Сопутствующие заболевания	Группа женщин с бесплодием, абс./% n=223	Группа женщин с невынашиванием абс./% n=104	Группа контроля абс./% n=31	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	34/15	21/20	3/9	2-3=0,027
Заболевания ЖКТ	48/22	33/32	3/10	2-3=0,0001 1-3=0,02
Заболевания почек	23/10	28/27	1/6	2-3=0,0001 1-2=0,002
Заболевания эндокринной системы	62/28	69/21		1-2=0,0001 2-3=0,0001
1. гиперпролактинемический гипогонадизм	89/27	24/23	0/0	1-2=0,002
2. надпочечниковая гиперандрогения	40/12	26/25		
3. СПКЯ	47/14	2/2		
4. ГСНЭФ	19/6	3/3		
5. Дисфункция яичников	105/32	49/47		
Патология щитовидной железы	32/14	9/9	1/3	1-3=0,005
Аллергические заболевания	13/6	21/20	1/3	2-3=0,0002 1-2=0,03

Заболевания сердечно-сосудистой системы	11/5	3/3	1/3	
---	------	-----	-----	--

Представленные данные анкетного опроса о сопутствующих заболеваниях показали, что женщины с невынашиванием беременности чаще имели надпочечниковую гиперандрогению и заболевание почек, а женщины с бесплодием - СПКЯ. Анализ менструальной и репродуктивной функций по данным анкетирования в группе женщин с бесплодием представлен в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика менструальной и репродуктивной функции женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений.

Показатель	Группа женщин с бесплодием, абс./% n=223	Группа женщин с невынашиванием, абс./% n=104	Группа контроля абс./% n=31	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Средний возраст менархе	14,2±1,6	13,4±2,7	12,8±1,4	$P \geq 0,05$
Продолжительность менструального цикла, дней	27,5±2,9	28,2±4,2	28,2±2,7	$P \geq 0,05$
Продолжительность менструации, дней	4,3±0,6	5,1±0,8	5,1±0,8	$P \geq 0,05$
Характер менструации обильная, умеренная, скудная	34/15 174/78	23/22 62/60	3/9 28/91	2-3=0,01 1-3=0,01 2-3=0,0001 1-2=0,006 1-2=0,018
Характер менструации болезненная, б/болезненная	64/29 161/72	24/23 80/77	2/5 29/95	1-3=0,0001 2-3=0,0002 1-2-3=0,001
Количество беременностей	54/24	104/100	31/100	1-2=0,001 1-3=0,001
Количество родов	49/22	54/54	30/97	1-2-3=0,0001
Количество неосложнённых родов	42/19	67/64	30/97	1-2-3=0,0001
Количество осложнённых родов	7/3	16/16	0/0	1-2-3=0,001

КС	5(2%)	3(3%)	2(7%)	
Неудачи в программах ВРТ	0(0%)	17(16%)	0(0%)	1-2=0,0001 2-3=0,0001
с/п выкидыши в ранние сроки	11(5%)	19(18%)	1(3%)	1-2=0,004 2-3=0,005
с/п выкидыши в поздние сроки	2(1%)	6(6%)	0(0%)	1-2=0,05 1-3=0,0001 2-3=0,0001
Замершая беременность	16(7%)	46(44%)	0(0%)	1-2-3=0,0001
Мед. аборт	22(10%)	15(14%)	9(9%)	
Внематочная беременность	31(14%)	4(4%)	0(0%)	1-3=0,0001 2-3=0,0001 1-2=0,013

$P_{1,2,3}=0,0001$

Характер менструальной функции по данным анкетирования существенно не отличался у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений ($p \geq 0,05$). В анамнезе пациентки с вторичным бесплодием достоверно чаще имели эктопическую беременность, достаточно высокий процент осложнений после медицинских абортов, который отметили 48% опрошенных. Пациентки с невынашиванием беременности значительно чаще имели в анамнезе замершие беременности, с/п выкидышей и неудач в программах ВРТ, осложнённые роды и их беспокоили скудные менструации. По данным анамнеза прерванную беременность (с/п выкидыши, неразвивающиеся беременности, неудачи в программах ЭКО, в/маточную беременность) имели 75% пациенток. На количество замерших беременностей от 1-4 указывали 27% женщин, а на наличие осложнений последней беременности указывали 29% женщин.

Анализ гинекологической заболеваемости по данным анкетирования в группе женщин с бесплодием представлен в таблице 8.

Таблица 8

Сравнительная характеристика гинекологической заболеваемости у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений.

Диагноз по МКБ - 10	Группа женщин с бесплодием, абс./% n=223	Группа женщин с невынашиванием, абс./%	Группа контроля, абс./% n=31	Уровень значимости $p(\chi^2)$

		n=104		
N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением	5/2	2/2	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N91 Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации	38/17	16/19	1/3	1-3=0,001 2-3=0,0003
N 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	37/17	19/18	2/5	1-3=0,0067 2-3=0,0067
N 94.1 Диспареуния	30/13	18/17	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 94.4 Первичная дисменорея	18/8	20/19	3/9	1-2=0,022 2-3=0,04
N 94.5 Вторичная дисменорея	29/13	22/21	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
D 25.9 Миома матки	24/11	7/7	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 80.0 Эндометриоз	38/17	15/14	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
E 28.9 Дисфункция яичников	71/32	36/35	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 83.0 Фолликулярная киста яичников	16/7	5/5	0/0)	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 83.1 Киста жёлтого тела	13/6	3/3	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 70 Хронический с-оофорит	72/32	24/23	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 72 Воспалительные заболевания шейки матки	33/15	11/11	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 84.0 Полип эндометрия	18/8	4/4	0/0	1-3=0,0001 2-3=0,0001
N 85.6 Внутриматочные синехии	8/4	0/0	0/0	1-2=0,0001 1-3=0,0001
Q51-52 Врожденные аномалии развития внутренних половых органов	2/1	0/0	0/0	1-2=0,0001 1-3=0,0001

Все p в пределах $p < 0,04$ - $p < 0,0001$

Из таблицы видно, что в структуре гинекологической заболеваемости аномалии развития половых органов и внутриматочные синехии имели

только пациентки с бесплодием. Женщины с невынашиванием беременности указывали на первичную дисменорею.

На втором этапе, согласно критериям включения, были отобраны 128 женщин для проведения пайпель-биопсии эндометрия с целью верификации диагноза «хронический эндометрит».

На третьем этапе в исследование были включены 100 женщин, которых распределили на две группы:

- 1-я клиническая группа – 50 пациенток с репродуктивными нарушениями и ХЭ. Средний возраст $30,5 \pm 0,6$ года;
- 2-я клиническая группа – 50 пациенток с репродуктивными нарушениями без ХЭ. средний возраст $30,2 \pm 0,7$ года.

Статистически значимых различий в возрасте пациенток не выявлено ($p \geq 0,05$).

Структура репродуктивных нарушений у женщин обеих клинических групп представлена на рисунке 3

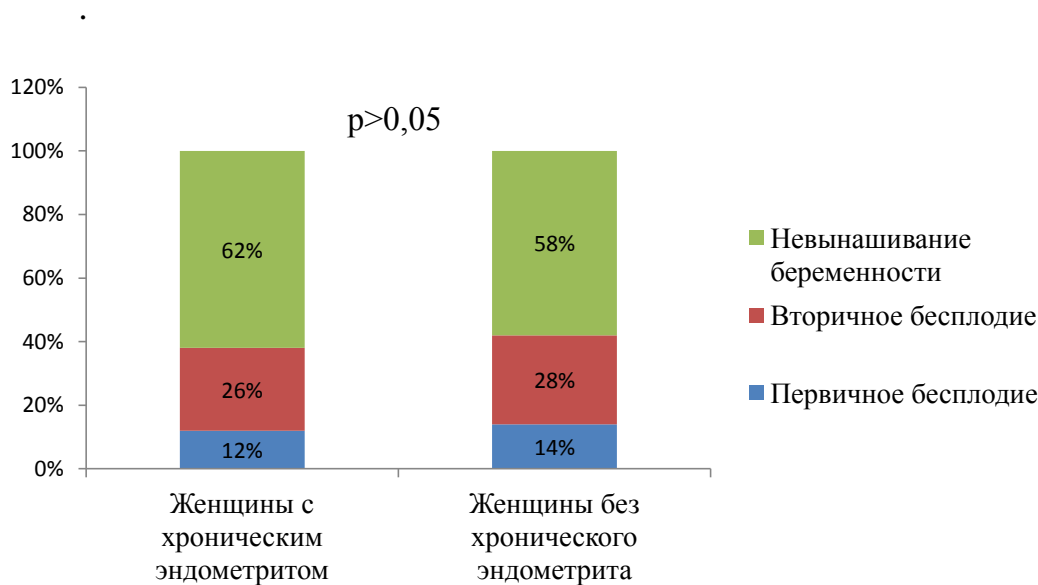


Рисунок 3 Структура репродуктивных нарушений у пациенток в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

Анализ данных о перенесенных заболеваниях у обследованных женщин представлен в таблице 9.

Таблица 9

Характеристика перенесенных заболеваний у женщин клинических и контрольной групп

Преморбидный фон	1-я группа (1), абс./% n = 50	2-я группа (2), абс./% n = 50	Группа кон- троля (3), абс./% n = 31	Уровень значи- мости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР-органов	11/22	5/10	5/16	1-2 = 0,021
Заболевания ЖКТ	16/31	9/18	3/10	1-2 = 0,021 1-3 = 0,0001
Заболевания почек	9/18	6/12	1/3	1-3 = 0,0009 2-3 = 0,021
Заболевания эндокринной системы	10/20	11/22	2/6	1-3 = 0,003 2-3 = 0,001
Патология щитовидной железы	4/8	2/4	0/0	
Аллергические заболевания	7/14	6/12	1/3	1-3 = 0,005 2-3 = 0,015
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости	18/36	6/12	2/6	1-2 = 0,0001 1-3 = 0,0001
Хирургические вмешательства на органах малого таза	5/10	4/8	0/0	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4/8	3/6	2/6	

Анализ данных анамнеза показал, что пациентки 1-й клинической группы по сравнению с группой контроля значительно чаще имели в анамнезе заболевания почек, эндокринной системы, аллергические заболевания, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. Пациентки 2-й клинической группы по сравнению с группой контроля достоверно чаще имели в анамнезе заболевания почек, эндокринной системы, аллергические заболевания, оперативные вмешательства на органах малого таза. Пациентки 1-й клинической группы достоверно чаще, чем

2-й клинической группы, имели заболевания ЛОР-органов, ЖКТ и оперативные вмешательства как на органах брюшной полости, так и малого таза.

Анализ данных о сопутствующей патологии у обследованных женщин представлен в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика сопутствующей патологии у женщин клинических и контрольной групп

Сопутствующая патология	1-я группа (1), абс./% n = 50	2-я группа (2), абс./% n = 50	Группа контроля (3), абс./% n = 31	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР-органов	10/20	4/8	3/10	1-2 = 0,01 1-3 = 0,04
Заболевания ЖКТ	14/28	6/12	3/10	1-2 = 0,005 1-3 = 0,0012
Заболевания почек	11/22	1/2	1/3	1-2 = 0,0008 1-3 = 0,002
Заболевания эндокринной системы	4/8	2/4	2/6	
Патология щитовидной железы	2/4	2/4	1/3	
Аллергические заболевания	8/16	4/8	1/3	1-2 = 0,035 1-3 = 0,0005
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3/6	1/2	1/3	

Из таблицы видно, что пациентки 1-й клинической группы чаще имели хронические заболевания ЛОР-органов, почек, ЖКТ, аллергические заболевания, чем пациентки 2-й клинической группы.

Анализ менструальной и репродуктивной функций у обследованных женщин представлен в таблице 11

Таблица 11

Характеристика менструальной и репродуктивной функций у женщин клинических и контрольной групп

Показатель	1-я группа (1) абс./% $n = 50$	2-я группа (2) абс./% $n = 50$	Группа контроля (3) абс./% $n = 31$	Уровень значи- мости $p_t, p(\chi^2)$
Возраст менархе ($M \pm \sigma$), лет	$13,2 \pm 1,3$	$13,5 \pm 1,5$	$12,8 \pm 1,4$	$p_t \geq 0,05$
Продолжительность менструального цикла ($M \pm \sigma$), дней	$28,6 \pm 2,5$	$28,5 \pm 2,1$	$28,2 \pm 2,7$	$p_t \geq 0,05$
Продолжительность менструации ($M \pm \sigma$), дней	$4,3 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,8$	$p_t \geq 0,05$
Характер менструации, абс./%: ● обильная ● умеренная ● скудная	8/16 40/80 4/8	7/14 39/78 2/4	3/10 28/90 0/0	2-3 = 0,011 1-2-3 = 0,0001
Характер менструации, абс./%: ● болезненная ● безболезненная	17/34 34/68	10/20 38/76	2/6 29/94	1-2 = 0,037 1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0013 1-2-3 = 0,0001
Количество беременно- стей, абс./%	42/84	43/86	31/100	1-2-3 = 0,0001
Количество родов, абс./%	26/52	24/48	30/97	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Количество неослож- ненных родов, абс./%	19/38	16/32	30/97	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Количество осложнен- ных родов, абс./%	7/14	2/4	0/0	1-2-3 = 0,0001 1-2 = 0,001
КС, абс./%	9/18	4/8	2/6	1-2 = 0,035 1-3 = 0,018
Неудачи в программах ВРТ, абс./%	2/4	0/0	0/0	1-2-3 = 0,0001
Самопроизвольные вы- кидыши в ранние сро- ки, абс./%	18/36	20/40	1/3	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Самопроизвольные вы- кидыши в поздние сро- ки, абс./%	2/4	2/4	0/0	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001
Замершая беремен- ность, абс./%	22/44	13/26	0/0	1-2 = 0,011 1-2-3 = 0,0001
Медицинские аборт ы, абс./%	20/40	12/24	4/13	1-2 = 0,0001 1-3 = 0,0001
Внематочная маточная беременность, абс./%	1/2	1/2	0/0	1-3 = 0,0001 2-3 = 0,0001

Из таблицы видно, что у пациенток обеих клинических групп отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Пациентки 1-й клинической группы достоверно чаще указывали на болезненные и скудные менструации. Среди акушерской патологии они достоверно чаще имели осложнения после родов, оперативные роды, неудачи в программах ВРТ, медицинские аборты, замершие беременности (у 6 % отмечались 2–4 эпизода).

Анализ гинекологической заболеваемости у обследованных пациенток представлен в таблице 12.

Таблица 12

Характеристика гинекологической заболеваемости
у пациенток клинических групп

Диагноз по МКБ-10	1-я группа, абс./% <i>n</i> = 50	2-я группа, абс./% <i>n</i> = 50	Уровень значимости $p(\chi^2)$
N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением	2/4	0/0	0,0001
N 91 Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации	15/30	6/12	0,003
N 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	7/14	5/10	
N 94.1 Диспареуния	6/12	2/4	0,015
N 94.4 Первичная дисменорея	8/16	5/10	
N 94.5 Вторичная дисменорея	13/26	2/4	0,0001
D 25.9 Миома матки	3/6	2/4	
N 80.0 Эндометриоз	4/8	3/6	
E 28.9 Дисфункция яичников	38/76	34/68	
N 83.0 Фолликулярная киста яичников	1/2	2/4	
N 83.1 Киста желтого тела	3/6	4/8	
N 70 Хронический сальпингофорит	19/38	14/28	0,0001
N 72 Воспалительные заболевания шейки матки	6/12	5/10	

N 84.0 Полип эндометрия	8/16	4/8	
Q 50 Аномалии внутренних половых органов	2/4	0/0	0,0001

Гинекологическая патология встречалась у пациенток как 1-й, так и 2-й клинической группы. В обеих клинических группах отмечался высокий показатель дисфункции яичников (76 и 68 % соответственно). Достоверно чаще пациентки 1-й клинической группы указывали на наличие скудной менструации, вторичной дисменореи, хронического сальпингоофорита и аномалий развития внутренних половых органов.

Таким образом, у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом, наблюдались отягощенный преморбидный фон и акушерско-гинекологический анамнез, соматическая и гинекологическая патология.

Клинические признаки, выявленные у обследованных пациенток на основе жалоб, представлены в таблице 13.

Таблица 13

Клинические признаки у пациенток клинических групп

Признак	1-я группа, абс./% $n = 50$	2-я группа, абс./% $n = 50$	Уровень значи- мости $p(\chi^2)$
Температурная реакция	1/2	4/8	0,03
Мастодиния	20/40	22/44	
Масталгия	14/28	14/28	
Лакторея	6/12	4/8	
НМЦ	27/54	16/32	0,002
Гиперполименорея	11/22	8/16	
Гипоменструальный син- дром	10/20	4/8	0,014
Межменструальные кровя- нистые выделения	13/26	6/12	0,011
Перименструальные кровя- нистые выделения	7/14	5/10	
Дисменорея	12/24	11/22	
Боли внизу живота	22/44	14/28	0,02
Диспареуния	6/12	1/2	0,006
Жжение внизу живота	10/20	4/8	0,014
Бели	9/18	11/22	

Из таблицы видно, что пациентки 1-й клинической группы чаще предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла, скудные менструации, межменструальные кровянистые выделения, боли внизу живота, диспареунию, жжение внизу живота.

Далее был проведён анализ данных о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, данных менструальной функции и гинекологической заболеваемости у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом.

Таблица 14

Характеристика перенесённых заболеваний у женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом.

Преморбидный фон	Пациентки с бесплодием и ХЭ, абс./% n=18	Пациентки с бесплодием без эндометрита, абс./% n=22	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	5/27	7/32	
Заболевания ЖКТ	3/17	4/18	
Заболевания почек	2/11	1/5	
Заболевания эндокринной системы	2/11	3/14	
ДУЦЖ в анамнезе	3/17	3/14	
Аллергические заболевания	3/17	3/14	
Хирургические вмешательства на органах брюшной полости (аппендэктомия, холецистэктомия)	4/22	2/9	P=0,017
Хирургические вмешательства на органах малого таза (доброкачественные кисты яичников, гидросальпинкс)	5/27	7/32	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3/17	1/5	

Результаты сравнительной характеристики данных о перенесенных заболеваниях показали, что женщины с бесплодием и хроническим эндометритом достоверно чаще имели оперативные вмешательства на органах брюшной полости.

Таблица 15

Характеристика сопутствующих заболеваний у женщин с бесплодием и хроническим эндометритом.

Сопутствующая патология	Пациентки с бесплодием и ХЭ, абс./% n=18	Пациентки с бесплодием без эндометрита, абс./% n=22	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	8/44	5/23	
Заболевания ЖКТ	13/72	6/27	P=0,02
Заболевания почек	4/22	2/9	
Заболевания эндокринной системы	9/50	11/50	
ДУЦЖ	6/33	5/23	
Аллергические заболевания	8/44	7/32	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	2/11	1/5	

У пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием достоверно чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта.

Анализ данных менструальной функции и репродуктивного анамнеза по данным эпидемиологического исследования в группе женщин с бесплодием представлен в таблице 16.

Таблица 16

Особенности менструальной и репродуктивной функции женщин с бесплодием и хроническим эндометритом

Показатель	Пациентки с бесплодием и ХЭ, абс./% n=18	Пациентки с бесплодием без эндометрита, абс./% n=22	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Средний возраст менархе	12,9±1,5	13,0±1,6	
Продолжительность менструального цикла, дней	28,3±2,3	29±2,7	
Продолжительность менструации, дней	4,1±0,7	5,2±0,4	
Характер менструации:			

обильная, умеренная, скудная	7/39 1/6 10/55	4/18 16/73 4/18	P=0,013 P=0,002
Характер менструации болезненная, б/болезненная	7/39 11/6	4/18 18/82	
Количество беременностей	11/61	14/64	
Количество родов	9/50	10/45	
Количество неосложнённых родов	3/17	4/18	
Количество осложнённых родов	2/11	1/5	P=0,013
КС	6/33	4/18	
Неудачи в программах ВРТ	2/11	0/0	P=0,0001
с/п выкидыши в ранние сро- ки	6/33	4/18	
с/п выкидыши в поздние сро- ки	0/0	1/5	
Замершая беременность	1/6	1/5	
Мед.аборты	18/100	10/45	P=0,0001
Внематочная беременность	0/0	1/5	P=0,0001

Достоверных различий менструальной функции у женщин исследуемых групп выявлено не было. Отмечено, что женщины с хроническим эндометритом достоверно чаще имели осложнения после родов, медицинские аборт.

Таблица 17

Характеристика гинекологической заболеваемости женщин с бесплодием и хроническим эндометритом

Диагноз по МКБ - 10	Пациентки с бесплодием и ХЭ абс./% n=18	Пациентки с бесплодием без эндометрита, абс./% n=22	Уровень значимости $p(\chi^2)$
N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением	0/0	0/0	
N91 Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации	12/67	4/18	P=0,002
N 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	1/6	1/5	
N 94.1 Диспареуния	1/6	2/9	
N 94.4 Первичная дис-	2/11	5/23	

меноррея			
N 94.5 Вторичная дисменоррея	3/17	4/18	
D 25.9 Миома матки	3/17	2/9	
N 80.0 Эндометриоз	1/6	1/5	
E 28.9 Дисфункция яичников	14/78	12/54	
N 83.0 Фолликулярная киста яичников	1/6	1/5	
N 83.1 Киста жёлтого тела	4/22	2/9	
N 70 Хронический с-оофорит	10/55	10/45	
N 72 Воспалительные заболевания шейки матки	6/33	5/23	
N 84.0 Полип эндометрия	4/22	4/18	
Аномалии внутренних половых органов	2/11	0/0	P=0,0001

В структуре гинекологической заболеваемости у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием преобладал гипоменструальный синдром и врождённые аномалии развития внутренних половых органов.

В дальнейшем был проведён анализ клинических признаков у пациенток с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита в группе с бесплодием.

Сравнительная характеристика клинических признаков у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом представлена в таблице 18.

Таблица 18

Клинические признаки у женщин с бесплодием и хроническим эндометритом

Клинические признаки	Пациентки с бесплодием и ХЭ, абс./% n=18	Пациентки с бесплодием без эндометрита, абс./% n=22	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Температурная реакция	1/6	2/9	
Мастодиния	8/44	10/46	
Масталгия	4/22	6/27	
Лакторрея	3/17	1/5	P=0,011
НМЦ	10/56	9/41	
Гиперполименоррея	5/28	5/23	

Гипоменструальный с-м	3/17	3/14	
м/менструальные кр. выделения	3/17	3/14	
Перименструальные кр. выделения	1/6	3/14	P=0,03
Дисменорея	3/17	4/18	
Боли внизу живота	9/50	7/32	P=0,03
Диспареуния	3/17	1/5	P=0,007
Жжение	5/28	3/14	P=0,033
Бели	3/17	8/36	P=0,0013

При сравнении клинических признаков в группах с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, выявлены значимые признаки, характерные для хронического воспаления у женщин с бесплодием: лакторея, боли внизу живота, диспареуния, жжение. Пациентки с бесплодием при отсутствии хронического эндометрита достоверно чаще жаловались на перименструальные кровянистые выделения, бели.

Также был проведён анализ данных о перенесенных и сопутствующих заболеваниях, данных менструальной функции и гинекологической заболеваемости у пациенток с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом.

Таблица 19

Характеристика перенесённых заболеваний у женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом

Преморбидный фон	Пациентки с невынашиваем беременностями и ХЭ, абс./% n=32	Пациентки с невынашиванием беременности без эндометрита, абс./% n=28	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	6/19	2/7	P=0,0011
Заболевания ЖКТ	11/34	4/14	P=0,0009
Заболевания почек	7/22	4/14	
Заболевания эндокринной системы	3/9	3/11	
ДУЩЖ в анамнезе	2/6	2/7	
Аллергические заболевания	4/12	3/11	
Хирургические вмешательства на органах брюшной по-	7/22	3/11	P=0,036

лости (аппендэктомия, холецистэктомия)			
Хирургические вмешательства на органах малого таза (удаление доброкачественных кист яичников, гидросальпингкс)	10/31	8/29	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	2/6	2/7	

Женщины с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом значительно чаще указывали на наличие в анамнезе заболеваний ЛОР органов, ЖКТ и оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Таблица 20

Характеристика сопутствующих заболеваний у женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом

Сопутствующая патология	Пациентки с невынашиванием беременности и ХЭ, абс./% n=32	Пациентки с невынашиванием беременности без эндометрита, абс./% n=28	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Заболевания ЛОР органов	11/34	5/18	P=0,017
Заболевания ЖКТ	12/37	6/21	P=0,023
Заболевания почек	5/16	2/7	
Заболевания эндокринной системы	13/41	10/36	
ДУЦЖ	4/13	4/14	
Аллергические заболевания	7/22	6/21	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	0/0	0/0	

Сопутствующие заболевания ЛОР органов и ЖКТ на момент обследования женщин с невынашиванием наблюдались чаще у женщин с хроническим эндометритом.

Анализ данных менструальной функции и репродуктивного анамнеза по данным эпидемиологического исследования в группе женщин с невынашиванием беременности представлен в таблице 21.

Таблица 21

Особенности менструальной и репродуктивной функций женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом

Показатель	Пациентки с невынашиванием беременности и ХЭ, абс./% n=32	Пациентки с невынашиванием без эндометрита, абс./% n=28	Уровень значимости $p_t, p(\chi^2)$
Средний возраст менархе	13,3±1,5	13,1±1,6	$p_t \geq 0,05$
Продолжительность менструального цикла, дней	28,3±2,3	28,1±2,7	$p_t \geq 0,05$
Продолжительность менструации, дней	3,9±0,7	4,7±0,4	$p_t \geq 0,05$
Характер менструации: обильная, умеренная, скудная	6/19 11/34 15/47	7/25 16/57 5/18	P=0,012 P=0,005
Характер менструации болезненная, б/болезненная	13/41 19/59	10/36 18/64	
Количество беременностей	24/75	27/96	
Количество родов	17/53	14/50	
Количество неосложнённых родов	3/9	4/14	
Количество осложнённых родов	8/25	3/11	P=0,011
КС	5/17	4/14	
Неудачи в программах ВРТ	2/6	0/0	P=0,0001
с/п выкидыши в ранние сроки	18/56	18/64	
с/п выкидыши в поздние сроки	1/3	1/4	
Замершая беременность	20/63	12/43	P=0,0011
м/аборт	11/34	8/29	
в/маточная беременность	1/3	0/0	

Пациентки с невынашиванием беременности достоверно чаще имели скудную менструацию, чаще осложнённые роды, неудачи в программах ВРТ и замершие беременности.

Таблица 22

Характеристика гинекологической заболеваемости женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом

Диагноз по МКБ - 10	Пациентки с невынашиванием беременности и ХЭ, абс./% n=32	Пациентки с невынашиванием беременности без эндометрита, абс./% n=28	Уровень значимости $p(\chi^2)$
N 98 Осложнения, связанные с искусственным оплодотворением	2/6	0/0	
91 Отсутствие менструации, скудные и редкие менструации	13/41	4/14	P=0,0005
N 92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	1/3	1/4	
N 94.1 Диспареуния	7/22	2/7	P=0,03
N 94.4 Первичная дисменорея	2/6	5/18	
N 94.5 Вторичная дисменорея	9/28	7/25	
D 25.9 Миома матки	0/0	0/0	
N 80.0 Эндометриоз	0/0	0/0	
E 28.9 Дисфункция яичников	28/88	15/54	P=0,0001
N 83.0 Фолликулярная киста яичников	1/3	1/4	
N 83.1 Киста жёлтого тела	3/9	1/4	
N 70 Хронический сооф рит	10/31	5/18	P=0,05
N 72 Воспалительные заболевания шейки матки	5/16	2/7	
N 84.0 Полип эндометрия	4/13	0/0	P=0,0001

В структуре гинекологической заболеваемости у женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом выявлены гипоменструальный синдром и дисфункция яичников.

Таблица 23

Клинические признаки в группах с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом

Показатель	Пациентки с невынашиванием беременности и ХЭ, абс./% n=32	Пациентки с невынашиванием беременности без эндометрита, абс./% n=28	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Температурная реакция	0/0	2/7	
Мастодиния	12/38	12/43	
Масталгия	10/31	8/29	
Лакторея	3/9	3/11	
НМЦ	17/53	7/25	P=0,0001
Гиперполименорея	6/19	3/11	
Гипоменструальный синдром	7/22	1/4	P=0,0002
м/менструальные кр. выделения	10/31	3/11	P=0,0005
Перименструальные кр. выделения	6/19	2/7	P=0,01
Дисменорея	9/28	7/25	
Боли внизу живота	13/41	7/25	P=0,016
Диспареуния	3/9	0/0	P=0,0000
Жжение	5/16	1/4	P=0,005
Бели	6/19	3/11	

Сравнительная характеристика жалоб пациенток с невынашиванием беременности показала, что чаще всего женщины с хроническим эндометритом жаловались на перименструальные и межменструальные кровянистые выделения, диспареунию, боли внизу живота и жжение.

Таким образом, характерными жалобами, которые предъявляли женщины при хроническом эндометрите и репродуктивных нарушениях (бесплодии и невынашивании беременности), были нарушение менструального цикла, болевой синдром, жжение. Из перенесённых заболеваний чаще встречались оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, заболевания ЛОР-органов и ЖКТ, отягощённый акушерско - гинекологический анамнез.

3.2. Особенности состояния эндокринной системы у пациенток с репродуктивными нарушениями

Проведена оценка состояния гипофизарно-тиреоидной, пролактинергической, гонадной систем, а также глюкокортикоидной и андрогенной функций надпочечников у пациенток с репродуктивными нарушениями и группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24

Концентрация гормонов гипофизарно-адренало-гонадной и тиреоидной систем у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с репродуктивными нарушениями, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 100$	Группа контроля, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 31$	Уровень значимости p_t, p_U, p_K, p_W
Пролактин, мЕД/мл	$396,54 \pm 200,81$ 340 (108 и 914)	$297,81 \pm 100,14$ 274 (150 и 520)	$p_U \leq 0,02$
ЛГ, мЕД/мл	$4,89 \pm 2,54$ 4,2 (0,6 и 18,4)	$4,20 \pm 1,43$ 3,8 (1,9 и 7,2)	
ФСГ, мЕД/мл	$6,46 \pm 1,97$ 6,3 (2,1 и 12)	$6,92 \pm 1,77$ 6,9 (3,7 и 10)	
Эстрадиол,	$386,84 \pm 208,0$	$276,19 \pm 157,58$	$p_t \leq 0,01$

пмоль/л	339,5 (90 и 987)	243 (110 и 980)	$p_U \leq 0,001$ $p_K \leq 0,05$
Прогестерон, нмоль/л	41,42 ± 26,44 37,5 (1,6 и 146)	74,19 ± 13,17 75 (38,4 и 98)	$p_U \leq 0,001$ $p_K \leq 0,001$ $p_W \leq 0,05$
Тестостерон, пмоль/л	1,99 ± 1,06 1,8 (0,2 и 4,4)	1,41 ± 0,88 1,2 (0,6 и 3,7)	$p_t \leq 0,01$ $p_U \leq 0,003$ $p_K \leq 0,025$
ТТГ, мЕД/мл	1,92 ± 0,72 1,9 (0,3 и 3,5)	1,76 ± 0,69 1,7 (0,05 и 3,2)	
Св.Т4, нмоль/л	13,69 ± 1,95 13,7 (9,8 и 19,8)	14,05 ± 1,96 13,8 (10 и 20)	
Св.Т3, нмоль/л	2,30 ± 0,34 2,25 (1,9 и 2,6)	2,03 ± 0,39 2,2 (1,9 и 2,5)	
17-ОН, нмоль/л	2,79 ± 1,71 2,35 (0,4 и 8,8)	1,94 ± 1,04 1,6 (0,2 и 4,8)	$p_t \leq 0,01$ $p_U \leq 0,05$
Кортизол, нмоль/л	623,90 ± 270,95 560 (148 и 1518)	387,74 ± 97,0 388 (214 и 589)	$p_t \leq 0,001$ $p_U \leq 0,001$ $p_K \leq 0,001$
ДГЭА-С, мкмоль/л	5,96 ± 2,81 5,2 (0,8 и 14,8)	5,92 ± 2,42 5,2 (2,1 и 14,8)	

Примечание: p_t – критерий Стьюдента; p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Как видно из таблицы, у пациенток с репродуктивными нарушениями по сравнению с группой контроля выявлено достоверное повышение уровней пролактина и кортизола, но в пределах референтных значений. Кроме этого, установлено значительное повышение концентрации 17-ОН и снижение прогестерона, значения которых выходят за рамки референтных.

Далее проведен сравнительный анализ концентрации гормонов гипофиза и половых гормонов у пациенток 1-й и 2-й клинических групп для оценки гонадотропной и овариальной функций (табл. 25).

Таблица 25

Концентрация гормонов гипофиза и половых гормонов
у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	Уровень значимости p_U, p_K
Пролактин, мЕД/мл	368,90 ± 185, 65 320,5 (108 и 812)	424,10 ± 213,22 369 (155 и 914)	

ЛГ, мЕД/мл	5,12 ± 2,23 4,8 (2,3 и 13,2)	4,67 ± 2,84 4 (0,6 и 18,4)	
ФСГ, мЕД/мл	6,47 ± 2,18 6,25 (2,1 и 12)	6,46 ± 1,77 6,3 (3,3 и 10,2)	
Эстрадиол, пмоль/л	419,58 ± 186,86 399 (119 и 976)	354,10 ± 225,57 317,5 (90 и 987)	$p_U \leq 0,02$
Прогестерон, нмоль/л	39,79 ± 31,94 29 (1,6 и 86)	43,05 ± 19,69 42,7 (3 и 84)	$p_K \leq 0,025$
Тестостерон, пмоль/л	2,0 ± 1,06 1,75 (0,4 и 4,3)	1,98 ± 1,07 1,8 (0,22 и 4,4)	

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова.

Из таблицы видно, что у пациенток 1-й клинической группы выявлено повышение уровня эстрадиола и снижение прогестерона (оба гормона в пределах референтных значений) по сравнению с соответствующими показателями у пациенток 2-й клинической группы. Содержание пролактина, ФСГ, ЛГ и тестостерона не различалось.

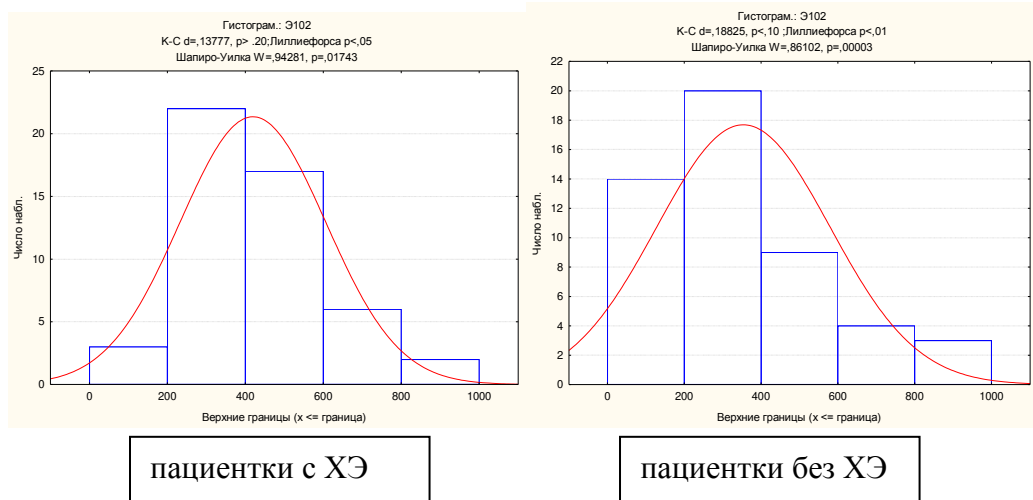


Рисунок 4 Распределение пациенток по содержанию эстрадиола в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

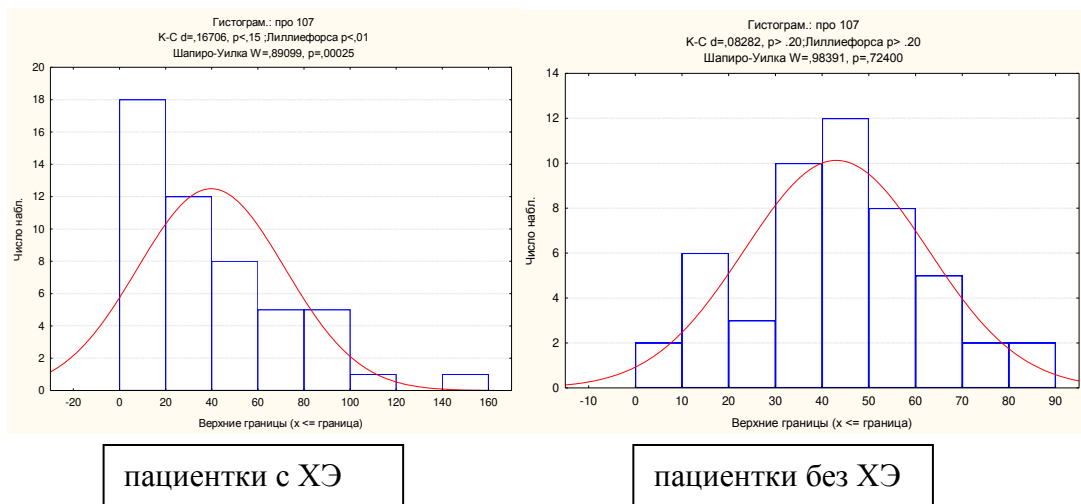


Рисунок 5 Распределение пациенток по содержанию прогестерона в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидного статуса проведен сравнительный анализ концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов у пациенток 1-й и 2-й клинических групп (табл. 26).

Таблица 26

Концентрация тиреотропного и тиреоидных гормонов у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	Уровень значи- мости p
ТТГ, мМЕ/мл	$1,94 \pm 0,83$ 1,9 (0,3 и 3,5)	$1,90 \pm 0,60$ 1,9 (0,4 и 3,3)	>0,05
Св.Т4, нмоль/л	$13,88 \pm 2,09$ 13,8 (9,8 и 19,4)	$13,51 \pm 1,80$ 13,6 (10 и 19,8)	>0,05
Св.Т3, нмоль/л	$2,51 \pm 0,0,37$ 2,3 (1,9 и 2,7)	$2,40 \pm 0,52$ 2,2 (1,84 и 2,6)	>0,05

При анализе полученных результатов значимых различий уровней тиреотропного и тиреоидных гормонов между пациентками 1-й 2-й клинических групп не выявлено.

Данные сравнительного анализа глюкокортикоидной и андрогенной функции надпочечников у пациенток 1-й и 2-й клинических групп представлены в таблице 27.

Таблица 27

Концентрация гормонов надпочечников у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	Уровень значи- мости p
Кортизол, нмоль/л	$603,6 \pm 297,57$ 545 (148 и 1518)	$644,20 \pm 242,77$ 588,5 (148 и 1256)	>0,05

17-ОН, нмоль/л	2,75 ± 1,82 2,3 (0,4 и 8,8)	2,84 ± 1,61 2,55 (0,4 и 7,0)	>0,05
ДГЭА-С, мкмоль/л	6,06 ± 2,84 5,3 (2 и 14,8)	5,86 ± 2,81 5,2 (0,8 и 11,4)	>0,05

На основании полученных результатов различий в содержании гормонов надпочечников между 1-й и 2-й клиническими группами не выявлено.

Таким образом, состояние эндокринной системы у пациенток 1-й клинической группы по сравнению с 2-й клинической группой характеризуется повышенным уровнем эстрадиола в ранней фолликулиновой фазе и сниженным уровнем прогестерона в середине лютеиновой фазы (оба гормона в пределах референтных значений).

3.3. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы у пациенток с репродуктивными нарушениями

При изучении процессов ПОЛ исследовали концентрации субстратов с изолированными двойными связями (Дв.св.), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), малонового диальдегида (МДА) (табл. 28). При изучении состояния системы антиоксидантной защиты определяли уровень общей антиокислительной активности (ОАА), концентрации ферментативных (супероксиддисмутаза, глутатион окисленный, глутатион восстановленный) и низкомолекулярных неферментативных (ретинол, токоферол, аскорбат) антиоксидантов (табл. 29).

Таблица 28

Характеристика показателей процессов перекисного окисления липидов у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с репро-	Группа контроля,	Уровень зна-
------------	--------------------	------------------	--------------

	дуктивными нарушениями, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 100$	$M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 31$	чимости p_U, p_K, p_W
Дв.св., усл. ед.	$1,47 \pm 0,06$ 1,4 (0,4 и 2,9)	$1,20 \pm 0,10$ 1,1 (0,3 и 3,2)	$p_U < 0,01$ $p_K < 0,25$
ДК, мкмоль/л	$1,67 \pm 0,06$ 1,7 (0,6 и 3,3)	$1,46 \pm 0,09$ 1,5 (0,4 и 2,4)	
КД, усл. ед.	$0,45 \pm 0,02$ 0,4 (0,1 и 1,3)	$0,48 \pm 0,04$ 0,4 (0,2 и 1,1)	
МДА, мкмоль/л	$1,29 \pm 0,12$ 1,2 (0,4 и 11,5)	$0,91 \pm 0,08$ 0,8 (0,3 и 2,7)	$p_{U, K} < 0,01$

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Таблица 29

Состояние системы антиоксидантной защиты
у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с репродуктивными нарушениями, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 100$	Группа контроля, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 31$	Уровень значимости p_U, p_K, p_W
ОАА, усл. ед.	$11,32 \pm 0,40$ 11,1 (1,7 и 29)	$17,12 \pm 0,96$ 16,7 (9,3 и 29,8)	$p_{U, K} < 0,001$
СОД, усл. ед.	$1,71 \pm 0,01$ 1,7 (1,2 и 2,4)	$1,76 \pm 0,01$ 1,8 (1,9 и 0,1)	$p_U < 0,01$ $p_K < 0,025$
GSSG, ммоль/л	$1,88 \pm 0,03$ 1,8 (1,1 и 3,4)	$1,67 \pm 0,06$ 1,7 (1,1 и 2,4)	$p_U < 0,05$ $p_K < 0,01$
GSH, ммоль/л	$2,39 \pm 0,04$ 2,3 (1,6 и 4,4)	$2,24 \pm 0,06$ 2,1 (1,7 и 3,4)	
Ретинол, мкмоль/л	$0,59 \pm 0,02$ 0,5 (0,3 и 1,4)	$0,97 \pm 0,03$ 1,0 (0,6 и 1,4)	$p_{U, K} < 0,001$ $p_W < 0,05$
α -Токоферол, мкмоль/л	$10,14 \pm 0,48$ 9,2 (4,3 и 27,3)	$12,70 \pm 1,01$ 11,7 (5,2 и 27,4)	$p_K < 0,05$
Аскорбат, мкмоль/л	$50,72 \pm 1,20$ 48,2 (34,1 и 84,7)	$68,18 \pm 1,58$ 70,4 (47,7 и 85,1)	$p_{U, K} < 0,001$

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Из таблиц видно, что у пациенток с репродуктивными нарушениями по сравнению с контрольной группой в системе ПОЛ наблюдалось увеличение содержания субстратов с изолированными двойными связями и конечного продукта пероксидации – МДА. Состояние АОА характеризова-

лось снижением уровней общей антиокислительной активности и СОД, концентраций ретинола, α -токоферола, аскорбата и повышением концентрации GSSG.

Далее было изучено состояние системы ПОЛ–АОЗ у пациенток 1-й и 2-й клинических групп (табл. 30, 31).

Таблица 30

Характеристика показателей процессов перекисного окисления липидов у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	Уровень значимости p_U, p_K, p_W
Дв.св., усл. ед.	$1,82 \pm 0,07$ 1,77 (0,86 и 2,94)	$1,11 \pm 0,07$ 1,07 (0,36 и 2,79)	$p_{U, K, W} < 0,001$
ДК, мкмоль/л	$1,11 \pm 0,05$ 2,03 (0,78 и 3,02)	$1,43 \pm 0,08$ 1,33 (0,6 и 3,3)	$p_K < 0,001$
КД, усл. ед.	$0,53 \pm 0,03$ 0,51 (0,1 и 1,16)	$0,36 \pm 0,03$ 0,26 (0,1 и 1,34)	$p_{U, K} < 0,001$
МДА, мкмоль/л	$1,29 \pm 0,12$ 1,16 (0,4 и 11,5)	$1,14 \pm 0,06$ 1,07 (0,4 и 2,15)	

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Распределение пациенток 1-й и 2-й клинических групп по уровню ДК, КД и Дв.св. представлены на рисунках 6–8.

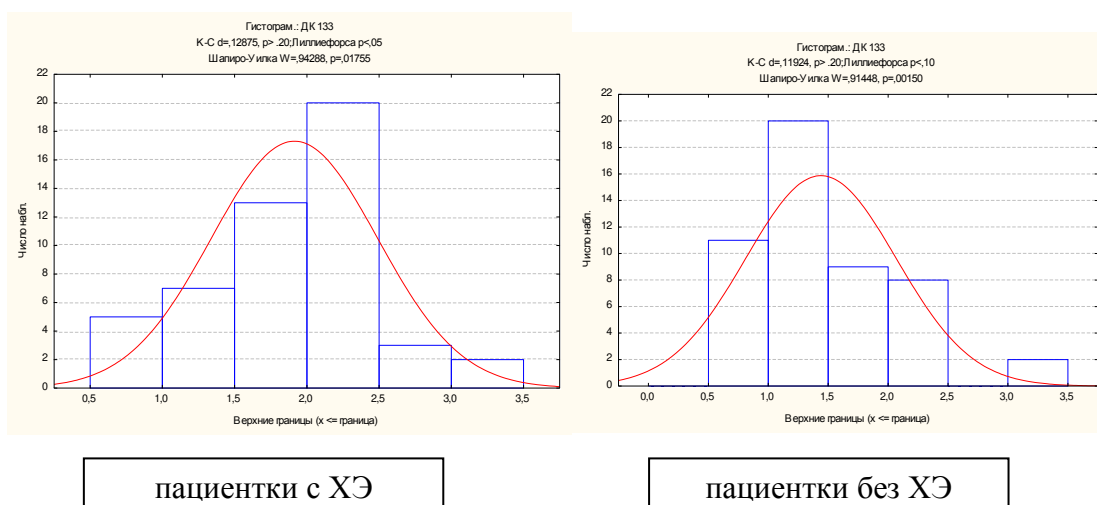


Рисунок 6 Распределение пациенток по содержанию диеновых конъюгатов в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

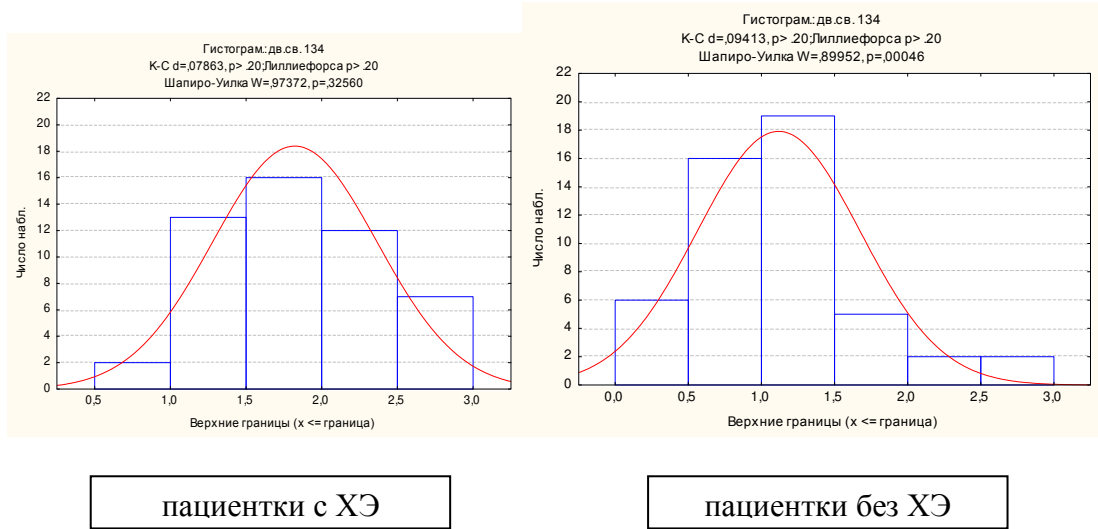


Рисунок 7 Распределение пациенток по содержанию субстратов с двойными связями в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

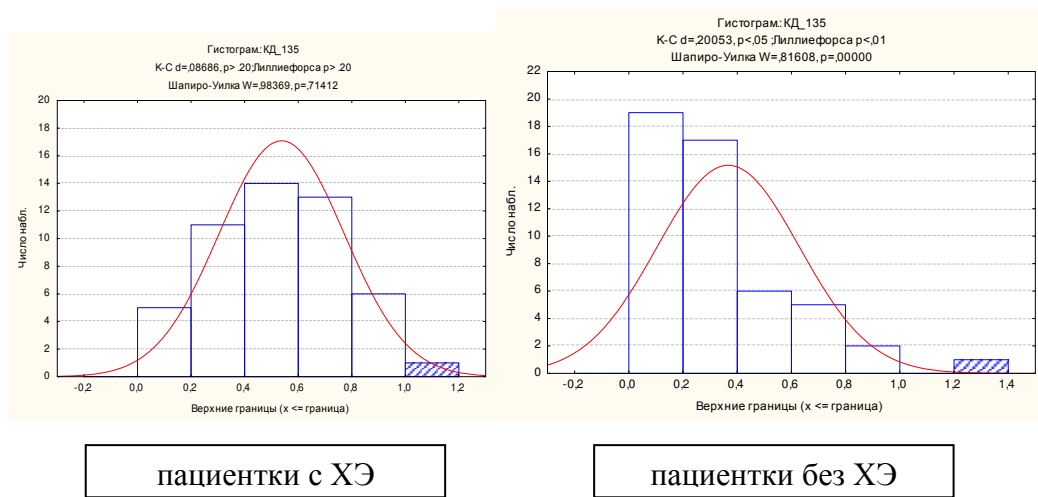


Рисунок 8 Распределение пациенток по содержанию кетодиенов в зависимости от наличия хронического воспаления эндометрия

Таблица 31

Состояние системы антиоксидантной защиты у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 50$	Уровень значимости p_u, p_k
ОАА, усл. ед.	$11,20 \pm 0,58$ 10,42 (1,69 и 1,13)	$11,61 \pm 0,56$ 11,19 (5,45 и 9,04)	
СОД, усл. ед.	$1,71 \pm 0,02$ 1,74 (1,15 и 2,4)	$1,71 \pm 0,01$ 1,74 (1,43 и 1,92)	

GSSG, ммоль/л	1,84 ± 0,04 1,83 (1,1 и 2,56)	1,91 ± 0,05 1,9 (1,17 и 3,42)	
GSH, ммоль/л	2,35 ± 0,04 2,35 (1,76 и 3,75)	2,43 ± 0,08 2,28 (1,6 и 4,4)	
Ретинол, мкмоль/л	0,51 ± 0,03 0,48 (0,3 и 1,35)	0,67 ± 0,03 0,64 (0,32 и 1,26)	$p_{U, K} < 0,001$
α-Токоферол, мкмоль/л	8,92 ± 0,50 8,76 (14,95 и 24,12)	11,35 ± 0,71 9,8 (4,3 и 27,32)	$p_{U, K} < 0,01$
Аскорбат, мкмоль/л	47,0 ± 1,3 45,0 (34,1 и 73,71)	54,44 ± 1,86 50,0 (34,1 и 84,7)	$p_{U, K} < 0,05$

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова.

Из таблиц видно, что процессы пероксидации липидов у пациенток 1-й клинической группы по сравнению с 2-й клинической группой сопровождаются повышением концентраций субстратов с изолированными двойными связями и промежуточных продуктов – КД на фоне снижения концентрации первичных продуктов – ДК. В системе АОЗ отмечено уменьшение концентрации витаминов (ретинола, α-токоферола, аскорбата).

3.4. Показатели иммунитета у пациенток с репродуктивными нарушениями

Исследование иммунного статуса проводили с учетом всех показателей клеточного и гуморального иммунитета (табл. 18). Местные тканевые реакции оценивали по уровню цитокинов (ИЛ-1β, ИНФ-γ, ФНО-α, ИЛ-4, -6, -8, -10) (табл. 32).

Таблица 32

Характеристика показателей клеточного и гуморального иммунитета у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с репродуктивными нарушениями, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 100$	Группа контроля, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 31$	Уровень значимости p_U, p_K
------------	--	---	----------------------------------

CD3+/CD45+	73,25 ± 7,08 74 (56 и 89)	71,09 ± 4,60 71 (58 и 79)	$p_U < 0,05$
CD3+	1808,2 ± 1524,8 1654,5 (776 и 16455)	1462,0 ± 348,4 1507 (674 и 2221)	$p_U < 0,01$ $p_K < 0,025$
CD3+CD8+/CD45+	29,13 ± 4,90 30 (19 и 45)	22,25 ± 3,40 22 (16 и 32)	$p_{U, K} < 0,001$
CD3+CD8+	615,0 ± 171,9 599 (320 и 1328)	471,0 ± 138,9 444 (161 и 739)	$p_{U, K} < 0,005$
CD3+CD4+/CD45+	42,55 ± 5,50 43 (24 и 55)	45,93 ± 5,30 47 (33 и 55)	$p_K < 0,005$ $p_U < 0,001$
CD3+CD4+	909,53 ± 251,80 892 (381 и 1573)	960,19 ± 255,0 944 (484 и 1552)	
CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,65±0,12 0,74 (0,4 и 1,1)	0,74±0,17 0,965 (0,38 и 1,09)	
CD3+CD4+CD8+	10,85±1,34 9,75 (5,9 и 11,7)	15,48±2,74 15,28 (9,87 и 21,09)	
CD45+	2342,2±94,6 1876,0 (1716,0 и 2115,0)	2074,8±83,8 1732,0 (1903,7 и 2246,0)	
CD16+56+/CD45+	11,82 ± 5,0 11 (2 и 23)	13,6 ± 4,7 14 (5 и 29)	
CD16+56+	252,02 ± 126,0 221 (48 и 582)	273,45 ± 94,20 261 (117 и 501)	
CD19+/CD45+	12,14 ± 2,90 12 (5 и 21)	12,13 ± 3,40 12 (7 и 21)	
CD19+	260,56 ± 94,40 253 (109 и 544)	270,0 ± 124,5 222 (106 и 588)	
Phagocytosis	53,41 ± 10,36 55 (28 и 76)	61,45 ± 8,30 62 (40 и 72)	$p_U < 0,001$ $p_K < 0,01$
NST-test sp.	6,18 ± 4,30 4,5 (1 и 23)	9,29 ± 7,70 8 (2 и 36)	$p_U < 0,01$
NST-test ind.	30,54 ± 12,20 29,5 (9 и 65)	32,35 ± 11,80 29 (15 и 58)	
Ig G	13,85 ± 5,20 13 (5,4 и 24,9)	14,26 ± 4,20 13 (8,2 и 24)	
Ig A	1,78 ± 0,90 1,6 (0,2 и 4,3)	2,30 ± 1,10 2,1 (0,7 и 4,1)	$p_U < 0,01$
Ig M	1,96 ± 0,90 1,9 (0,5 и 3,5)	2,60 ± 0,80 2,5 (1,08 и 4)	$p_U < 0,001$ $p_K < 0,05$
Circ.immune complexes	38,97 ± 14,10 40 (10 и 86)	40,74 ± 14,10 42 (19 и 67)	
T.Help./Suppres.	1,50 ± 0,40 1,42 (0,67 и 3,32)	2,12 ± 0,40 2,1 (1 и 3)	$p_U < 0,001$ $p_K < 0,001$

Примечание: p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова.

Характеристика показателей местного иммунитета
у обследованных женщин

Показатель	Пациентки с репродуктивными нарушениями, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 100$	Группа контроля, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й процентиля) $n = 31$	Уровень значимости p_t, p_U, p_K, p_W
ИЛ-1 пг/мл,	$53,71 \pm 4,50$ 40 (1,2 и 122)	$23,64 \pm 3,37$ 20 (1 и 72)	$p_{t, k} < 0,001$ $p_U < 0,003$ $p_W < 0,01$
ИЛ-4, пг/мл	$39,47 \pm 9,50$ 17 (2 и 800)	$13,71 \pm 1,93$ 8 (4 и 39)	$p_K < 0,025$ $p_U < 0,05$
ИЛ-6, пг/мл	$93,92 \pm 8,38$ 77,3 (6 и 500)	$39,53 \pm 3,81$ 41 (3 и 78)	$p_{t, U, K} < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	$96,96 \pm 7,43$ 82,5 (8 и 290)	$23,0 \pm 2,42$ 22 (7 и 52)	$p_{t, U, K} < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	$65,56 \pm 5,30$ 49,5 (1 и 200)	$26,67 \pm 4,61$ 21 (2,5 и 125)	$p_{t, U, K} < 0,001$
ИНФ- γ , пг/мл	$48,40 \pm 4,10$ 30 (4 и 295)	$25,75 \pm 4,24$ 18 (4 и 100)	$p_t < 0,003$ $p_U < 0,001$ $p_K < 0,025$
ФНО- α , пг/мл	$34,84 \pm 4,20$ 16 (5 и 245)	$9,48 \pm 0,85$ 8 (4 и 28)	$p_{t, U, K} < 0,001$

Примечание: p_t – критерий Стьюдента; p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Результаты, представленные в таблице 32, показывают, что у пациенток с репродуктивными нарушениями по сравнению с группой контроля отмечаются изменения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Изменения клеточного иммунитета выражаются в повышении уровня Т-лимфоцитов, изменении соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров с преобладанием последних. Изменения гуморального иммунитета проявляются снижением уровней IgA и IgM. Также у пациенток наблюдается повышенная продукция про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 33).

Далее проведен сравнительный анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациенток 1-й и 2-й клинических групп (табл. 34, 35).

Таблица 34

Характеристика показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й перцентили) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й перцентили) $n = 50$	Уровень зна- чимости p_t, p_U, p_K, p_W
CD3+/CD45+	72,56 ± 7,50 73 (56 и 86)	73,90 ± 6,50 74,5 (61 и 89)	
CD3+	1693,0 ± 338,40 1657 (1019 и 2704)	1922,50 ± 2134,50 1646 (776 и 16455)	$p_{W, K} < 0,05$
CD3+CD8+/CD45+	28,60 ± 4,80 29,5 (21 и 41)	29,60 ± 4,90 30 (19 и 45)	
CD3+CD8+	596,60 ± 160,60 563 (328 и 1037)	634,90 ± 182,10 646,5 (320 и 1328)	$p_K < 0,025$
CD3+CD4+/CD45+	43,10 ± 5,40 43 (27 и 55)	41,90 ± 5,50 41 (24 и 54)	
CD3+CD4+	892,0 ± 242,0 835 (547 и 1573)	927,0 ± 262,60 901 (381 и 1486)	
CD3+CD4+CD8+/CD45+	0,800±0,11 0,782 (0,578 и 1,022)	0,500±0,11 0,789 (0,276 и 0,724)	
CD3+CD4+CD8+	9,62±1,33 9,41(6,95 и 12,29)	12,08±1,37 9,7 (9,32 и 14,84)	
CD45+	2346,2±369,5 2112,8 (1803,6 и 3288,7)	2138,2±73,53 1921,9 (1990,4 и 2285,9)	
CD16+56+/CD45+	12,0 ± 4,70 11 (4 и 20)	11,60 ± 5,30 10 (2 и 23)	
CD16+56+	252,90 ± 106,80 230 (86 и 484)	251,0 ± 143,80 204,5 (48 и 582)	
CD19+/CD45+	19,0 ± 5,90 17 (8 и 25)	12,20 ± 3,10 12 (6 и 21)	
CD19+	265,70 ± 68,30 243 (109 и 405)	245,30 ± 115,30 253,5 (111 и 544)	
Phagocytosis	52,60 ± 10,40 56,5 (31 и 70)	54,20 ± 10,20 55 (28 и 76)	
NST-test sp.	5,40 ± 3,20 4 (2 и 14)	6,90 ± 5,10 5 (1 и 23)	
NST-test ind.	28,0 ± 11,20 26,5 (12 и 48)	32,40 ± 13,0 30(9 и 65)	
Ig G	13,40 ± 5,70 11,5 (5,4 и 24)	14,20 ± 4,70 13,6 (5,5 и 24,9)	
Ig A	1,46 ± 0,80 1,3 (0,3 и 3,2)	2,10 ± 1,06 1,8 (0,2 и 4,3)	$p_{t, K, U} < 0,001$

Ig M	2,0 ± 0,90 1,9 (0,5 и 3,5)	1,90 ± 0,80 1,7 (0,6 и 3,5)	
Circ.immune complexes	37,0 ± 11,10 35 (23 и 61)	40,90 ± 16,40 41 (10 и 86)	
T Help./Suppres.	1,50 ± 0,50 1,4 (0,6 и 3,32)	1,40 ± 0,30 1,4 (0,6 и 2,4)	

Примечание: p_t – критерий Стьюдента; p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова; p_W – критерий Вальда–Вольфовица.

Таблица 35

Характеристика показателей местного иммунитета
у пациенток клинических групп

Показатель	1-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	2-я группа, $M \pm \sigma$, Me (25-й и 75-й проценти- ли) $n = 50$	Уровень значимости p_t, p_U, p_K
ИЛ-1(β), пг/мл	64,90 ± 6,25 76 (1,2 и 120)	42,50 ± 6,20 20 (1,5 и 122)	$p_{t, U, K} < 0,05$
ИЛ-4, пг/мл	38,0 ± 15,50 19 (3 и 800)	40,80 ± 11,10 17 (2 и 300)	
ИЛ-6, пг/мл	87,10 ± 9,98 75 (20 и 500)	100,70 ± 13,50 74 (26 и 500)	
ИЛ-8, пг/мл	110,60 ± 10,30 109 (8 и 290)	83,30 ± 10,40 42 (8 и 250)	$p_K < 0,025$
ИЛ-10, пг/мл	53,10 ± 7,0 40 (1 и 200)	78,0 ± 7,39 74 (5 и 135)	$p_{U, K} < 0,05$
ИНФ- γ , пг/мл	53,82 ± 4,38 55 (4 и 112)	43,0 ± 6,93 21 (4 и 224)	$p_t < 0,005$ $p_{U, K} < 0,001$
ФНО- α , пг/мл	48,50 ± 7,27 34 (5 и 245)	21,10 ± 3,31 14 (5 и 135)	$p_{t, U, K} < 0,001$

Примечание: p_t – критерий Стьюдента; p_U – критерий Манна–Уитни; p_K – критерий Колмогорова–Смирнова.

Из данных, приведенных в таблицах, видно, что у пациенток 1-й клинической группы в клеточном звене иммунитета достоверно снижено количество Т-лимфоцитов за счет популяции супрессоров, а в гуморальном – IgA. Изменения локального иммунитета сопровождаются повышением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1(β), ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО α) и снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

3.5. Характеристика биоценоза вагинального тракта пациенток

с репродуктивными нарушениями

Данные о перенесенной специфической инфекции представлены в таблице 36.

Таблица 36

Структура перенесенных специфических инфекций у обследованных женщин

ИППП	Пациентки с репродуктивными нарушениями, абс./% <i>n</i> = 100	Группа контроля, абс./% <i>n</i> = 31	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Трихомониаз	21/21	0/0	0,0001
Хламидиоз	17/17	0/0	0,0001
Уреаплазмоз	38/38	6/19	0,003
Микоплазмоз (<i>M. hominis</i>)	11/11	4/13	
Микоплазмоз (<i>M. genitalis</i>)	4/4	0/0	0,0001
ВПГ	24/24	6/19	
ЦМВ-инфекция	13/13	3/10	
Кандидоз	15/15	1/3	

Полученные результаты указывают на высокую частоту перенесенных заболеваний у пациенток с репродуктивными нарушениями.

Данные о перенесенных заболеваниях пациентками 1-й и 2-й клинических групп представлены в таблице 37.

Таблица 37

Структура перенесенных специфических инфекций у пациенток клинических групп

ИППП	1-я группа, абс./% <i>n</i> = 50	2-я группа, абс./% <i>n</i> = 50	Уровень значимости $p(\chi^2)$
Трихомониаз	3/6	18/36	0,0001
Хламидиоз	2/4	15/30	0,0001
Уреаплазмоз	13/26	25/50	0,0008
Микоплазмоз (<i>M. hominis</i>)	4/8	7/14	
Микоплазмоз (<i>M. genitalis</i>)	2/4	2/4	
ВПГ	8/16	16/32	0,014

ЦМВ-инфекция	5/10	8/16	
Кандидоз	4/8	9/18	0,03

Из таблицы видно, что пациентки 1-й клинической группы по сравнению с пациентками 2-й клинической группы достоверно чаще указывали на такие перенесенные заболевания, как трихомониаз, хламидиоз, уреаплазмоз, ВПГ и кандидоз.

Результаты обследования на наличие условно-патогенной микрофлоры из цервикального канала представлены в таблице 38.

Таблица 38

Характеристика микрофлоры цервикального канала
у обследованных женщин

Микроорганизмы	Пациентки с репродуктивными нарушениями, абс./% <i>n</i> = 100	Группа контроля, абс./% <i>n</i> = 31	Уровень значимости <i>p</i> (χ^2)
<i>Ur. urealiticus</i>	13/13	3/10	
<i>G. vaginalis</i>	6/6		0,0001
<i>M. hominis</i>	2/2	1/3	
<i>Candida</i>	11/11	2/6	
<i>E. coli</i>	7/7	1/3	
<i>Staph. epidermidis</i>	6/6		0,0001
<i>Staph. haemolyticus</i>	2/2		0,0001
<i>Staph. aureus</i>	1/1		0,0001
<i>Streptococcus</i>	1/1	1/3	
<i>Citrobacter spp.</i>	4/4	1/3	
<i>Enterococcus faecalis</i>	3/3	4/13	
ЦМВ-инфекция	4/4		0,0001
ВПГ	4/4		0,0001
ВПЧ низкого риска	4/6	3/10	
ВПЧ высокого риска	6/6		0,0001

Из таблицы видно, что пациентки с репродуктивными нарушениями имели большой спектр условно-патогенной флоры, с преобладанием стафилококков, вирусов, гарднерелл.

Далее была проведена сравнительная характеристика микрофлоры цервикального канала у пациенток 1-й и 2-й клинических групп. Результаты бактериологического исследования представлены в таблице 39.

Таблица 39

Характеристика микрофлоры цервикального канала
у пациенток клинических групп

Микроорганизмы	1-я группа, абс./% n = 50	2-я группа, абс./% n = 50	Уровень значи- мости $p(\chi^2)$
Ur. urealiticus	11/22	2/4	0,05
G. vaginalis	4/8	2/4	
M. hominis	1/2	1/2	
Candida	9/18	2/4	0,03
E. coli	5/10	2/4	0,04
Proteus	8/16	1/2	0,003
Staph. epidermidis	9/18	2/4	0,03
Staph. haemolyticus	2/4	0/0	0,0001
Staph. aureus	½	0/0	0,0001
Streptococcus	0/0	1/2	0,0001
Citrobacter spp.	2/4	2/4	
Enterococcus faecalis	2/4	1/2	
ЦМВ-инфекция	4/8	0/0	0,0001
ВПГ	4/8	0/0	0,0001
ВПЧ низкого риска	0/0	4/8	0,0001
ВПЧ высокого риска	4/8	2/4	

Частота выявления микрофлоры в цервикальном канале у пациенток 1-й клинической группы составила 42 % (21), а 2-й клинической группы – 28 % (14) ($p(\chi^2) = 0,03$). В 1-й клинической группе у 4 женщин микрофлора представлена моноинфекцией, у 17 – микст-инфекцией с преобладанием ассоциации из трех видов микроорганизмов без признаков патогенности. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^4 – 10^6 КОЕ/мл. Во 2-й клинической группе у 9 женщин микрофлора представлена моноинфекцией, у 5 – микст-инфекцией с преобладанием двух видов микроорганизмов. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Спектр микроорганизмов эндометрия у пациенток 1-й и 2-й клинических групп представлен в таблице 40.

Таблица 40

Характеристика микрофлоры эндометрия
у пациенток клинических групп

Микроорганизмы	1-я группа, абс./% n = 50	2-я группа, абс./% n = 50	Уровень значи- мости $p(\chi^2)$
Candida	6/12	3/6	
E. coli	14/28	6/12	0,02
Klebsiella	3/6	2/4	
Staph. epidermidis	9/18	2/4	0,002
Staph. haemolyticus	4/8	0/0	0,0001
Staph. aureus	4/8	0/0	0,0001
Streptococcus	2/4	0/0	0,0001
Enterococcus faecalis	8/16	2/4	0,014
Bacteroides spp.	4/8	0/0	0,0001

Частота выявления микрофлоры в эндометрии у пациенток 1-й клинической группы составила 60 % (30), а 2-й клинической группы – 32 % (16) ($p(\chi^2) = 0,0001$). В 1-й клинической группе у 6 женщин микрофлора представлена моноинфекцией, у 24 – микст-инфекцией с преобладанием двух-трех видов микроорганизмов. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^4 – 10^6 КОЕ/мл. Во 2-й клинической группы микрофлора представлена моноинфекцией. Количество микроорганизмов находилось в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл.

Таким образом, у пациенток, страдающих хроническим эндометритом, наблюдалась высокая частота встречаемости условно-патогенной микрофлоры как в цервикального канала, так и в эндометрии. Состав цервикального канала представлен следующими микроорганизмами: *Ur. urealiticus* (22 %), коагулазоотрицательными стафилококками (преимущественно *Staph. epidermidis* – 18 %) с выраженными патогенными свойствами в виде гемолитической активности, грибами рода *Candida* (18 %), *Proteus* (16 %), *E. coli* (10 %). Кроме того, выделены цитомегаловирус (8 %), вирус простого герпеса (8 %). У этих же больных из ткани эндометрия достоверно чаще высевались *E. coli* (28 %), *Staph. epidermidis* (18 %), *Enterococcus faecalis* (16 %), *Candida* (12 %).

3.6. Взаимодействие иммунной, эндокринной систем и процессов СРО липидов у пациенток с репродуктивными нарушениями

Проведен анализ корреляционных взаимоотношений в изучаемых системах у женщин обследованных групп.

Данные, полученные в группе контроля, представлены в таблицах 41, 42, 43.

Таблица 41

Корреляционные взаимоотношения между гормонами в группе контроля ($n = 31$)

Показатель	$r+$	$r-$
ПРЛ – кортизол	0,38	
ЛГ – ФСГ	0,56	
ТТГ – св.Т4		0,47
Св.Т4 – ДГЭА-С	0,40	
17-ОН – ДГЭА-С	0,41	
17-ОН – эстрадиол	0,49	
17-ОН – кортизол	0,51	
ДГЭА-С – тестостерон	0,43	
Эстрадиол – кортизол	0,77	

В этой группе выявлено 9 корреляций – 8 положительных и одна отрицательная. Из них по характеру одна сильная положительная связь – между эстрадиолом и кортизолом ($r = 0,77$), две средние – между ЛГ и ФСГ ($r = 0,56$), 17-ОН и кортизолом ($r = 0,51$), обеспечивающие гормональный гомеостаз.

Таблица 42

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы ПОЛ–АОЗ в группе контроля ($n = 31$)

Показатель	$r+$	$r-$
Аскорбат – GSH		0,36

В этой группе выявлена только одна средняя по силе отрицательная связь в системе АОЗ между аскорбатом и GSH ($r = -0,36$)

Таблица 43

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы иммунитета в группе контроля ($n = 31$)

Показатель	$r+$	$r-$
Т-лимфоциты % – Т-хелперы %	0,56	
Т-лимфоциты % – НК %		0,75
Т-лимфоциты % – НК абс.		0,70
Т-лимфоциты абс. – Т-супрессоры абс.	0,72	
Т-лимфоциты абс. – Т-хелперы абс.	0,76	
Т-лимфоциты абс. – НК %		0,47
Т-лимфоциты абс. – В-лимфоциты абс.	0,61	
Т-супрессоры % – ИРИ		0,90
Т-супрессоры абс. – Т-хелперы абс.	0,65	
Т-супрессоры абс. – ИРИ		0,58
Т-хелперы % – Т-хелперы абс.	0,40	
Т-хелперы % – НК %		0,41
Т-хелперы % – НК абс.		0,44
Т-хелперы % – ИРИ	0,77	
Т-хелперы абс. – НК %		0,43
НК % – НК абс.	0,75	
НК % – В-лимфоциты %		0,47
НК % – В-лимфоциты абс.		0,44
В-лимфоциты % – В-лимфоциты абс.	0,84	
В-лимфоциты % – ЦИК	0,42	
IgG – ЦИК	0,41	
IgA – IgM	0,38	
ИЛ-1 – ИЛ-8		0,38
ИЛ-6 – ИЛ-10	0,46	

В этой группе выявлено 24 корреляции – 13 положительных и 11 отрицательных связей, в том числе 5 сильных и 8 средних положительных, а также 3 сильных и 8 средних отрицательных.

Данные, полученные во 2-й клинической группе, представлены в таблицах 44, 45, 46.

Таблица 44

Корреляционные взаимоотношения между гормонами во 2-й клинической группе ($n = 50$)

Показатель	<i>r</i> +	<i>r</i> -
ПРЛ – кортизол	0,40	
ЛГ – эстрадиол	0,29	
ФСГ – ДГЭА-С		0,36
ФСГ – эстрадиол	0,36	
ФСГ – тестостерон		0,38
ФСГ – прогестерон		0,36
17-ОН – тестостерон	0,34	
17-ОН – кортизол	0,31	
ДГЭА-С – эстрадиол		0,37
ДГЭА-С – тестостерон	0,42	
ДГЭА-С – прогестерон	0,37	

В этой группе выявлено 11 корреляций – 7 положительных и 4 отрицательных. Все связи средней силы.

Таблица 45

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы ПОЛ–АОЗ во 2-й клинической группе (*n* = 50)

Показатель	<i>r</i> +	<i>r</i> -
ДК – КД	0,65	
Дв. св. – GSSG		0,36
МДА – СОД		0,39
МДА – GSH		0,29
ОАА – GSSG		0,32
СОД – GSH	0,54	
Ретинол – α-токоферол	0,57	
Ретинол – аскорбат	0,45	
Ретинол – ДК		0,40
Ретинол – КД		0,36
α-Токоферол – ДК		0,52
α-Токоферол – КД		0,50
α-Токоферол – аскорбат	0,37	
Аскорбат – КД		0,41
Аскорбат – СОД		0,29

В этой группе выявлено 15 корреляций – 5 положительных и 10 отрицательных связей средней силы.

Таблица 46

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы иммунитета во 2-й клинической группе (*n* = 50)

Показатель	<i>r</i> +	<i>r</i> -
Т-лимфоциты % – Т-супрессоры %	0,55	
Т-лимфоциты % – Т-хелперы абс.	0,60	

Т-лимфоциты % – НК %		0,84
Т-лимфоциты % – НК абс.		0,77
Т-супрессоры % – Т-супрессоры абс.	0,34	
Т-супрессоры % – Т-хелперы абс.		0,39
Т-супрессоры % – НК абс.		0,33
Т-супрессоры % – ИРИ		0,55
Т-супрессоры абс. – Т-хелперы абс.	0,45	
Т-супрессоры абс. – НК абс.	0,37	
Т-супрессоры абс. – НСТ _{инд}		0,32
Т-хелперы % – Т-хелперы абс.	0,49	
Т-хелперы % – НК %		0,64
Т-хелперы % – НК абс.		0,51
Т-хелперы % – ИРИ	0,40	
Т-хелперы абс. – ИРИ	0,54	
НК % – НК абс.	0,87	
В-лимфоциты % – В-лимфоциты абс.	0,71	
НСТ _{сп} – НСТ _{инд}	0,56	
IgG – IgA	0,42	
IgG – IgM	0,46	
IgA – IgM	0,77	
ИЛ-1 – ИЛ-10		0,41
ИЛ-10 – ФНО- α	0,33	

В этой группе выявлено 24 корреляции – 15 положительных и 9 отрицательных связей, в том числе 3 сильных положительных и 2 сильных отрицательных.

Данные, полученные в 1-й клинической группе, представлены в таблицах 47, 48, 49.

Таблица 47

Корреляционные взаимоотношения между гормонами
в 1-й клинической группе ($n = 50$)

Показатель	$r+$	$r-$
ЛГ – тестостерон	0,34	
ТТГ – тестостерон	0,35	
Св.Т4 – прогестерон	0,32	
17-ОН – тестостерон	0,30	
17-ОН – кортизол	0,44	

В этой группе выявлены только 5 средних по силе положительных связей.

Таблица 48

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы ПОЛ–АОЗ в 1-й клинической группе ($n = 50$)

Показатель	$r+$	$r-$
КД – МДА	0,39	
КД – СОД	0,57	
МДА – ОАА		0,37
МДА – СОД	0,57	
СОД – GSSG		0,53
Ретинол – α -токоферол	0,44	
α -Токоферол – аскорбат	0,65	

В этой группе выявлено 7 корреляций – 5 положительных и 2 отрицательных связи средней силы.

Таблица 49

Корреляционные взаимоотношения между показателями системы иммунитета в 1-й клинической группе ($n = 50$)

№ п/п	Показатель	$r+$	$r-$
1	Т-лимфоциты % – Т-супрессоры %	0,66	
2	Т-лимфоциты % – Т-супрессоры абс.	0,49	
3	Т-лимфоциты % – Т-хелперы %	0,31	
4	Т-лимфоциты % – Т-хелперы абс.	0,47	
5	Т-лимфоциты % – НК %		0,8
6	Т-лимфоциты % – НК абс.		0,69
7	Т-лимфоциты % – В-лимфоциты %		0,40
8	Т-лимфоциты % – В-лимфоциты абс.		0,37
9	Т-лимфоциты % – НСТ _{сп}	0,46	
10	Т-лимфоциты абс. – Т-супрессоры абс	0,52	
11	Т-лимфоциты абс. – Т-хелперы абс.	0,40	
12	Т-лимфоциты абс. – активность фагоцитоза	0,43	
13	Т-лимфоциты абс. – НСТ _{инд}	0,43	
14	Т-супрессоры % – Т-супрессоры абс.	0,69	
15	Т-супрессоры % – Т-хелперы %		0,38
16	Т-супрессоры % – НК абс.		0,49
17	Т-супрессоры % – НСТ _{инд}	0,53	
18	Т-супрессоры % – ИРИ		0,57
19	Т-супрессоры абс. – Т-хелперы абс.	0,46	
20	Т-супрессоры абс. – НК %		0,40
21	Т-супрессоры абс. – В-лимфоциты %		0,34
22	Т-супрессоры абс. – НСТ _{инд}	0,36	
23	Т-супрессоры абс. – ИРИ		0,46
24	Т-хелперы % – НК %		0,28
25	Т-хелперы % – В-лимфоциты абс.	0,32	
26	Т-хелперы % – ИРИ	0,51	
27	НК % – НК абс.	0,32	
28	НК % – НСТ _{сп}		0,43

29	НК % – НСТ _{инд}		0,33
30	НК абс. – В -лимфоциты абс.	0,54	
31	НК абс. – НСТ _{сп}		0,51
32	НК абс. – НСТ _{инд}		0,29
33	В-лимфоциты % – В-лимфоциты абс.	0,81	
34	В-лимфоциты % – IgA		0,38
35	В-лимфоциты % – IgM		0,46
36	Активность фагоцитоза – НСТ _{инд}	0,67	
37	IgG – IgA	0,76	
38	IgG – IgM	0,59	
39	IgG – ЦИК	0,43	
40	IgA – IgM	0,73	
41	IgA – ЦИК	0,50	
42	IgM – ЦИК	0,33	
43	ИЛ-1 – ИНФ- γ	0,35	
44	ИНФ- γ – ИЛ-8		0,41
45	ИНФ- γ – ИЛ-10		0,31
46	ИЛ-10 – ФНО- α		0,30

В этой группе выявлено 46 корреляций – 26 положительных и 20 отрицательных. Среди положительных 10 сильных связей, а среди отрицательных – таких связей только 3.

Таким образом, у пациенток с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия, в системе иммунитета наблюдается значительное число корреляций. У пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического воспаления эндометрия выявлено большое число корреляций в системе ПОЛ–АОЗ.

На основании результатов, полученных методом корреляционного анализа, нами предложены модели взаимосвязей изученных регуляторных систем (рисунки 9–11).

Корреляционные взаимосвязи между показателями иммунной, эндокринной систем и системой ПОЛ-АОЗ у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом.

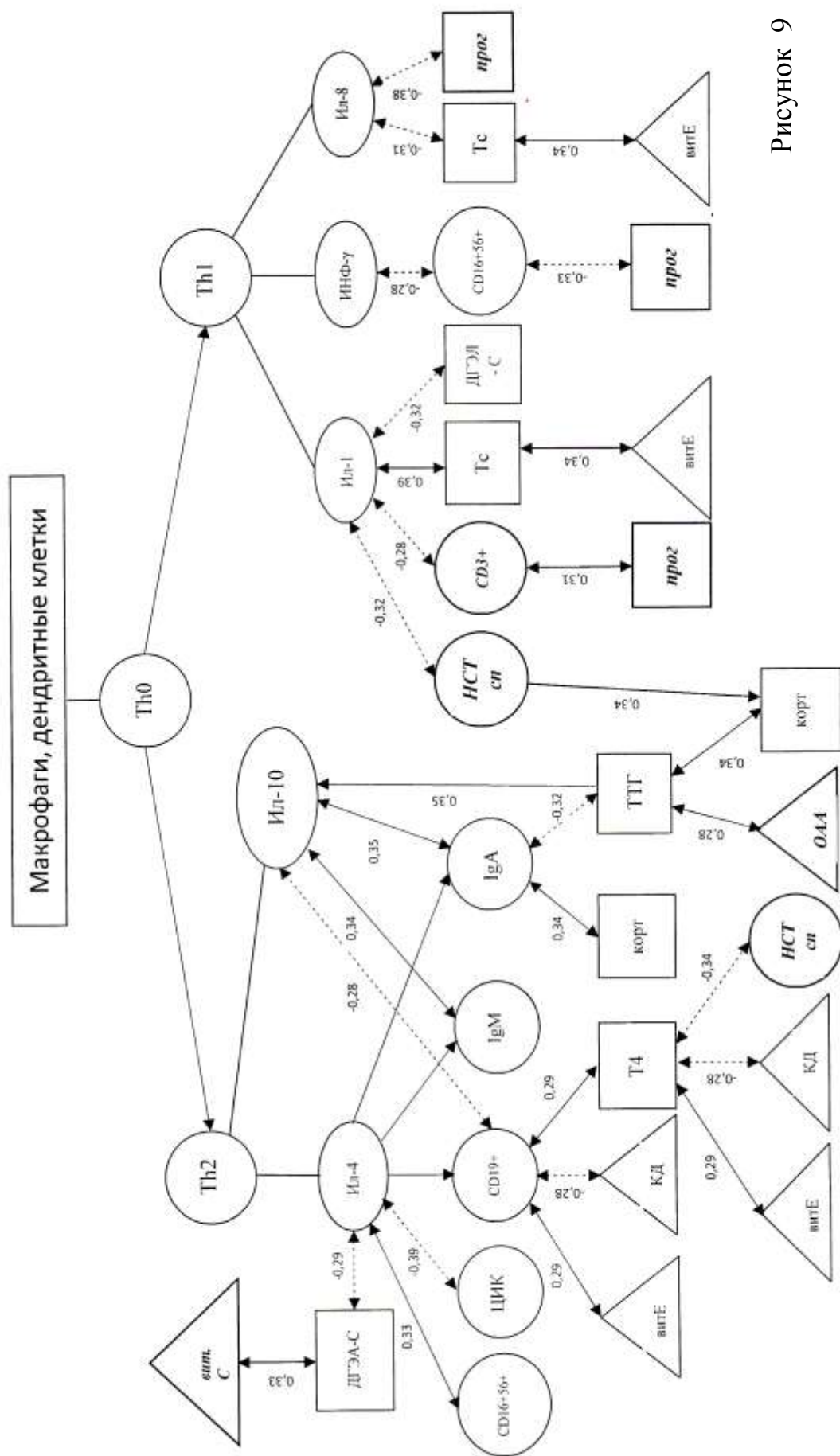


Рисунок 9

Корреляционные взаимосвязи между показателями иммунной, эндокринной систем и системой ПОЛ-АОЗ у женщин контрольной группы.

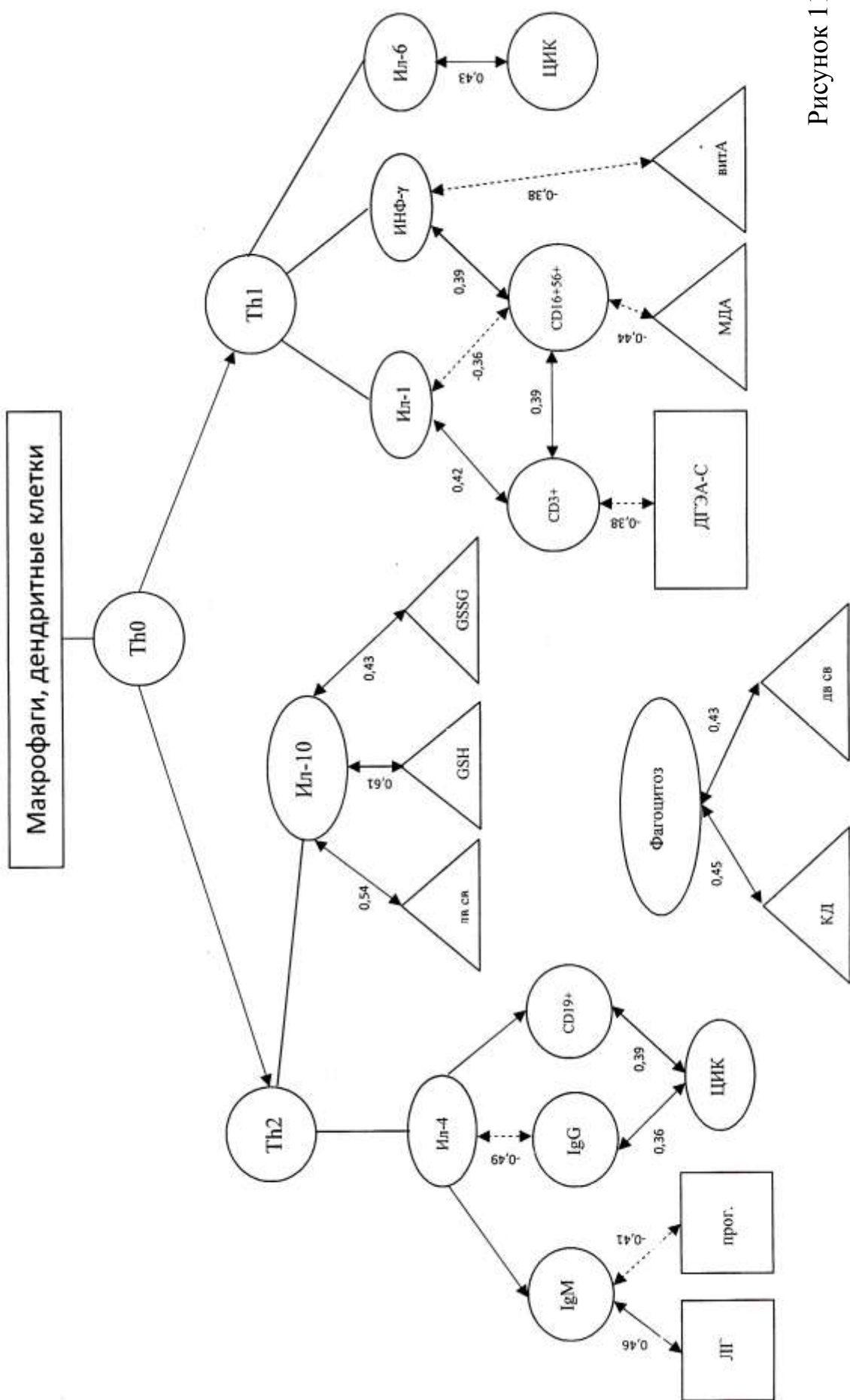


Рисунок 11

В группе контроля взаимодействие систем осуществлялось 14 положительными и 7 отрицательными связями умеренной силы между показателями иммунной системы, эндокринной системы и показателями ПОЛ - АОЗ. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИНФ) посредством положительных связей взаимодействуют с показателями клеточного иммунитета (Т-лимфоцитами и натуральными киллерами), а они в свою очередь посредством отрицательных связей взаимодействуют с показателями МДА и ретинола, и ДГЭА-С. ИЛ-8 положительной связью взаимодействует с ФСГ, а отрицательной с ОАА. Провоспалительный цитокин ИЛ-4 взаимодействует с показателями гуморального иммунитета (положительными связями с Ig M и В-лимфоцитами, и отрицательной связью с Ig G), а они в свою очередь взаимодействуют положительной связью с ЦИК и отрицательной связью с ЛГ, все связи умеренной силы. ИЛ-6 коррелирует с ЦИК посредством умеренной положительной связи. ИЛ-10 взаимодействует с показателями ПОЛ-АОЗ (дв.св., гл(о), гл.(в)) умеренными положительными связями. Фагоцитоз посредством положительных связей коррелировал с КД и дв.св. Выявленные связи характеризуют взаимодействие между основными регуляторными системами, обеспечивающими постоянство внутренней среды.

В группе женщин с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита выявлено увеличение количества связей: 22 положительных и 10 отрицательных связей умеренной силы. Провоспалительные цитокины: ИЛ-1 взаимодействует положительной связью с Т-лимфоцитами и глутатионом восстановленным, ФНО взаимодействует положительной связью с натуральными киллерами и продуктами пероксидации липидов (ДК, МДА), отрицательной связью с Т-лимфоцитами и ретинолом. ИНФ- γ коррелирует с натуральными киллерами, а они в свою очередь коррелируют положительной связью с КД, эстрадиолом, и отрицательной с α – токоферолом. Кроме этого ИНФ коррелирует положительной связью с МДА, а

отрицательной с ретинолом и эстрадиолом. ИЛ-8 положительной связью коррелирует с ДГЭА-С. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4) непосредственно коррелирует с МДА и св.Т4, а также с показателями гуморального иммунитета (В-лимфоциты, IgM, IgA), которые в свою очередь взаимодействуют с ПРЛ и ЛГ, и с показателями АОЗ (ОАА, СОД, глутатион восстановленный). ЦИК взаимодействуют посредством положительной связи с ПРЛ и кортизолом, и отрицательной связью с глутатионом восстановленным. Фагоцитоз взаимодействует с цитокинами (ИЛ-1, ИНФ), с продуктами пероксидации липидов (МДА, дв.св.), и 17-ОН. Оксидативный стресс характеризуется повышением КД и конечных продуктов пероксидации (МДА) при повышении СОД, глутатиона восстановленного и α -токоферола, снижении ретинола, аскорбата и ОАА при взаимодействии с про- и противовоспалительными цитокинами. Появились дополнительные умеренной силы связи, с преобладанием положительных. Исчезли связи ИЛ-10 с системой СРО. Из провоспалительных цитокинов появляется ФНО, который взаимодействует посредством двух положительных связей с ДК, МДА, одной отрицательной связью с ретинолом, а также положительной связью с натуральными киллерами. Появились дополнительные связи ИНФ с показателями СРО и эстрадиолом. Фагоцитоз дополнительно взаимодействует с цитокинами (положительной с ИНФ, отрицательной с ИЛ-1), с 17-ОН, МДА и двойными связями. Появляются дополнительные связи ЦИК с гормонами (ПРЛ, кортизол) и глутатиона восстановленного.

Таким образом, появление новых связей характеризует активацию систем адаптации (Т4, ДГЭА – С, Э, 17-ОН), активность процессов ПОЛ (МДА, ДК, КД, двойные связи) и АОЗ (СОД, ОАА, глутатион восстановленный и окисленный, ретинол, аскорбат, α -токоферол) при взаимодействии с цитокинами и показателями клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза.

В группе женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом выявлено 15 положительных связей и 14 отрицательных связей, все связи умеренной силы. Провоспалительные цитокины: ИЛ-1 коррелирует отрицательными связями с Т-лимфоцитами, НСТ инд. , ДГЭА-С и одной положительной связью с Тс; ИНФ отрицательной связью коррелирует с натуральными киллерами, которые в свою очередь посредством отрицательной связи взаимодействуют с прогестероном. ИЛ-8 отрицательной связью коррелируют с Тс и прогестероном. Тс положительной связью взаимодействует с α – токоферолом. Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4) взаимодействует с показателями гуморального (ЦИК, В-лимфоциты, IgM, IgA) и врождённого иммунитета (натуральные киллеры), а также посредством отрицательной связью с ДГЭА-С, который в свою очередь положительной связью коррелирует с аскорбатом. Повышенный уровень В-лимфоцитов положительной связью коррелирует с α – токоферолом, КД и св.Т4, который в свою очередь положительной связью взаимодействует с α – токоферолом и отрицательной связью с КД и НСТ сп. Кроме этого В-лимфоциты отрицательной связью коррелируют с ИЛ-10. IgA взаимодействует положительной связью с ИЛ-10, с кортизолом и отрицательной связью с ТТГ, который в свою очередь взаимодействует положительной связью с кортизолом, ОАА и ИЛ-10. IgM положительной связью коррелирует с ИЛ-10. Оксидативный стресс характеризуется повышением КД, а со стороны антиоксидантной защиты – снижение аскорбата, α – токоферола и ОАА. Сравнительный анализ межсистемных взаимосвязей при хроническом эндометрите характеризуется наличием связей ИЛ-10 с показателями гуморального иммунитета (отрицательной связи с повышенными В-лимфоцитами; положительными со снижением Ig A, тенденцией к повышению Ig M) и положительной связью с ТТГ. Появляются новые связи с показателями нейроэндокринной системы (системы иммунитета со сниженным прогестероном в основном посредством положительной связи;

цитокины с тенденцией к снижению тестостерона и ДГЭА-С в основном за счёт отрицательных связей). Показатели системы ПОЛ –АОЗ взаимодействуют и с показателями нейроэндокринной системой, и с В-лимфоцитами, в основном за счёт положительных связей. При наличии хронического воспаления в эндометрии совершенно отсутствуют связи с фагоцитозом.

Вывод: Хронический эндометрит характеризуется наличием взаимосвязей регуляторных систем, с большим количеством отрицательных связей между эндокринной и иммунной системами, иммунной системой и процессами пероксидации липидов. Меньшее количество связей выявлено при взаимодействии показателей систем перекисного окисления липидов и эндокринной.

На основании полученных результатов проведённого нами исследования мы представили схему участия основных регуляторных систем в патогенезе репродуктивных нарушений при хроническом эндометрите.

3.7. Оценка значимости предложенных диагностических критериев хронического эндометрита

Для определения наиболее информативных показателей, имеющих большое значение в диагностике и прогнозе патологического состояния, нами применен многофакторный дискриминантный анализ. Пошаговый алгоритм построения дискриминантных функций предполагает определение наиболее значимых показателей и их включение в уравнение. Дискриминантная функция может рассматриваться как оптимальный комплекс показателей, описывающий максимально возможные различия в состоянии пациенток исследуемых групп с наличием и отсутствием изучаемого фактора по введенным статистически значимым показателям. Расчет канони-

ческой функции проводили по значению признаков для конкретной женщины. Объект относится к той группе, для которой его удаление от соответствующего центра окажется минимальным. Центры групп показывают многофакторные средние значения распределения женщин с различными факторами по значениям наиболее информативных показателей.

На первом этапе были определены наиболее информативные показатели, характеризующие максимально возможные различия между группой пациенток с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом, группой пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита и группой здоровых женщин.

Дискриминантные уравнения для исследуемых групп представлены ниже.

1. Пациентки с репродуктивными нарушениями при наличии ХЭ (1-я клиническая группа):

$$F_1 = -2,39 + 1,29 \times \text{Вит. А} + 0,85 \times \text{Прогестерон} + 0,55 \times \\ \times \text{Т-супрессоры(\%)} + 0,65 \times \text{ОАА} + 0,79 \times \text{НСТ}_{\text{сп}} + 0,72 \times \text{ФНО-}\alpha + \\ + 0,46 \times \text{ДК} + 0,87 \times \text{ИЛ-1} + 0,28 \times \text{ИЛ-6} + 0,22 \times \text{Кортизол} + 0,18 \times \\ \times \text{В-лимфоциты(\%)} + 0,53 \times \text{СОД} + 0,06 \times \text{ИЛ-10}.$$

2. Пациентки с репродуктивными нарушениями без ХЭ (2-я клиническая группа):

$$F_2 = -2,39 + 0,39 \times \text{Вит. А} + 0,46 \times \text{Прогестерон} + 0,81 \times \\ \times \text{Т-супрессоры(\%)} + 0,42 \times \text{ОАА} + 0,21 \times \text{НСТ}_{\text{сп}} + \\ + 0,22 \times \text{ФНО-}\alpha + 0,57 \times \text{ДК} + 0,07 \times \text{ИЛ-1} + 0,47 \times \\ \times \text{ИЛ-6} + 0,52 \times \text{Кортизол} + 0,39 \times \text{В-лимфоциты(\%)} + \\ + 0,23 \times \text{СОД} + 0,48 \times \text{ИЛ-10}.$$

3. Женщины группы контроля:

$$F_3 = -7,77 + 2,72 \times \text{Вит. А} + 2,12 \times \text{Прогестерон} + 2,19 \times \\ \times \text{Т-супрессоры(\%)} + 1,73 \times \text{ОАА} + 1,63 \times \text{НСТ}_{\text{сп}} + 0,81 \times \\ \times \text{ФНО-}\alpha + 0,18 \times \text{ДК} + 1,3 \times \text{ИЛ-1} + 1,22 \times$$

$$\begin{aligned} & \times \text{ИЛ-6} + 1,2 \times \text{Кортизол} + 0,92 \times \\ & \times \text{В-лимфоциты(\%)} + 1,23 \times \text{СОД} + 0,88 \times \text{ИЛ-10}. \end{aligned}$$

Линейные дискриминантные уравнения дают возможность по условию $\max F_i$ ($i = 1,3$) отнести обследованных пациенток к той или иной группе и установить точность различий. Суммарный показатель правильности классификации составил 85 %, что является достаточно надежным критерием отнесения пациенток к группам.

При оценке взаимной удаленности исследованных групп с учетом выявленных переменных получено, что средние значения групп разделяются по квадратам расстояний Махаланобиса ($D_{1-2} = 3,37$; $D_{1-3} = 25,96$; $D_{2-3} = 19,17$; $p < 0,0001$) до центроидов групп. По полученным результатам была построена точечная диаграмма (рис. 13), где видно, что «облако», относящееся к контрольной группе, находится изолированно от двух других групп. Это подтверждает их достоверное различие с контрольной группой. Две другие группы близко прилежат друг к другу, так как их объединяет наличие у пациенток обеих групп единого клинического признака – репродуктивных нарушений. Пациентку относят к той группе, от центра которой, согласно результатам обследования, получено наименьшее удаление.

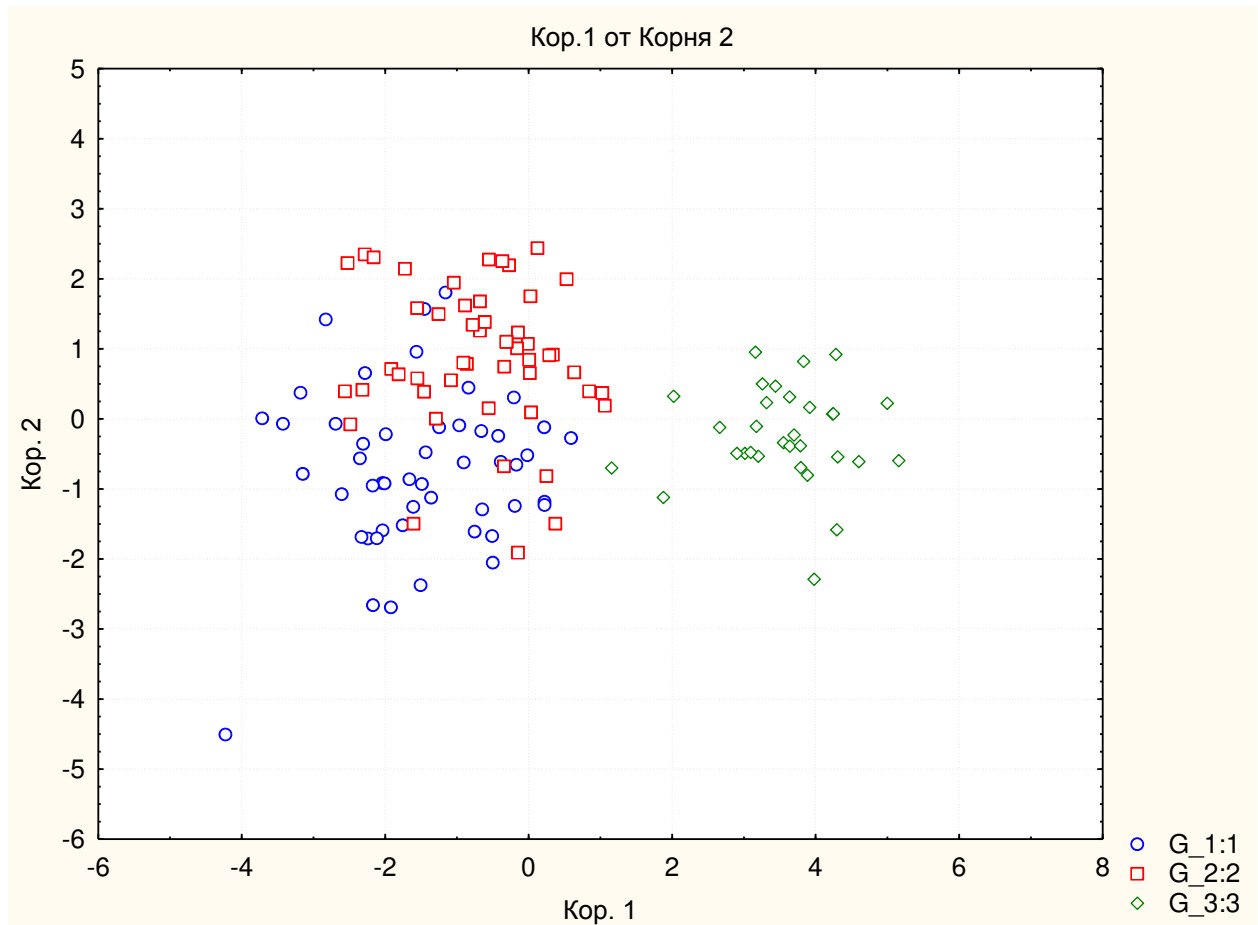


Рис.13

Рисунок 13 Распределение обследованных женщин (1 – женщины с хроническим эндометритом, 2 – женщины без хронического эндометрита, 3 – женщины контрольной группы)

С помощью дискриминантных уравнений рассчитан вклад исследованных показателей, среди которых выявлены имеющие высокую степень вероятности для каждой из сравниваемых групп (табл.50).

Таблица 50

Наиболее информативные показатели изучаемых систем у пациенток клинических групп по сравнению с контролем

Группа	Показатель		
	Эндокринная система	ПОЛ-АОЗ	Иммунная система

1-я клиническая группа	Прогестерон ↓	ОАА ↓ Ретинол ↓ Аскорбат ↓	ИРИ ↓ Активность фагоцитоза ↓ НСТ _{сп} ↓ Т-хелперы % ↓
2-я клиническая группа	Прогестерон ↓ Кортизол ↑	ОАА ↑ Ретинол ↓	НСТ _{сп} ↑ Т-супрессоры % ↑ ИЛ-6 ↑ ИЛ-8 ↓

Таким образом, для группы женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом в сравнении с группой контроля наиболее информативными показателями явились: со стороны иммунной системы ИРИ ($F = 22,91$, $p < 0,001$), НСТ_{сп} ($F = 8,87$, $p < 0,003$), общая активность фагоцитоза ($F = 9,4$, $p < 0,003$), CD3+CD4+/CD45+лимфоциты ($F = 8,18$, $p < 0,005$), информативные показатели со стороны системы ПОЛ–АОЗ: ОАА ($F = 10,32$, $p < 0,002$), ретинол ($F = 40,37$, $p < 0,001$), аскорбат ($F = 12,35$, $p < 0,001$); со стороны гормональной системы – прогестерон ($F = 9,12$, $p < 0,005$). Суммарный вклад указанных информативных показателей составил 100%.

Для группы женщин с репродуктивными нарушениями без хронического эндометрита в сравнении с группой контроля определены следующие наиболее информативные показатели: показатели процессов ПОЛ и показатели антиоксидантной системы – ОАА ($F = 15,66$, $p < 0,0001$), ретинол ($F = 10,82$, $p < 0,001$), показатели гормональной системы – прогестерон ($F = 33,0$, $p < 0,0001$); показатели иммунной системы – CD3+CD8+лимфоциты (%) ($F = 12,11$, $p < 0,001$), микробицидной активности кислородзависимой функции нейтрофилов сп. ($F = 6,84$, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($F = 14,4$, $p < 0,001$), ИЛ-8 ($F = 6,73$, $p < 0,01$). Их суммарный вклад составил 83%.

По результатам дискриминантного анализа в группах с репродуктивными нарушениями с хроническим воспалением эндометрия и при его от-

сутствии были выявлены наиболее информативные показатели: со стороны иммунной системы - Ig A, Ig M, ФНО, ИЛ-10; со стороны эндокринной системы – ЛГ(лютеинизирующий гормон), системы ПОЛ-АОЗ: ДК(диеновые конъюгаты).

Уравнение канонической величины:

КВ (1-2) = $-1,834 + 0,480 \times \text{ФНО} + 0,499 \times \text{ДК} - 1,203 \times \text{Ig A} + 0,926 \times \text{IgM} + 0,403 \times \text{ЛГ} - 0,331 \times \text{ИЛ-10}$. Расстояние Махаланобиса (D^2) = 3,76, $p < 0,0001$. Величина правильности классификации – 83%.

В целях уточнения механизмов развития хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями был использован многофакторный регрессионный анализ. В качестве отклика использовали информативные показатели, полученные методом дискриминантного анализа. Построены модели прогнозирования развития хронического воспаления эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями. В модели прогнозирования взяты показатели с высоким коэффициентом детерминации (R^2).

Точность исполнения прогноза в группе женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при использовании данных переменных для Ig A составляет 61 %, $F = 7,516$, $p = 0,00001$. Изменение Ig A определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: кортизол, доля участия которого составила 22 %, ИЛ-10 – 19 %, ТТГ – 12 %, Тс – 5 %, ИЛ-1 – 3 %. Точность исполнения прогноза при использовании данных переменных для Ig M составляет 74 %, $F = 11,627$, $p = 0,0000$. Изменение Ig M определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: ИЛ-10, доля участия которого составила 11 %, ФСГ – 9 %, ФНО – 7 %, ОАА – 7%, ИЛ-4, 17-ОН по 6 %, аскорбата и ретинола по 5 %. Точность исполнения прогноза при использовании данных переменных для ДК составляет 21 %, $F = 11,75$, $p = 0,001$. Изменение ДК определяется ИНФ – γ ($B = 0,0022$, $p = 0,0013$).

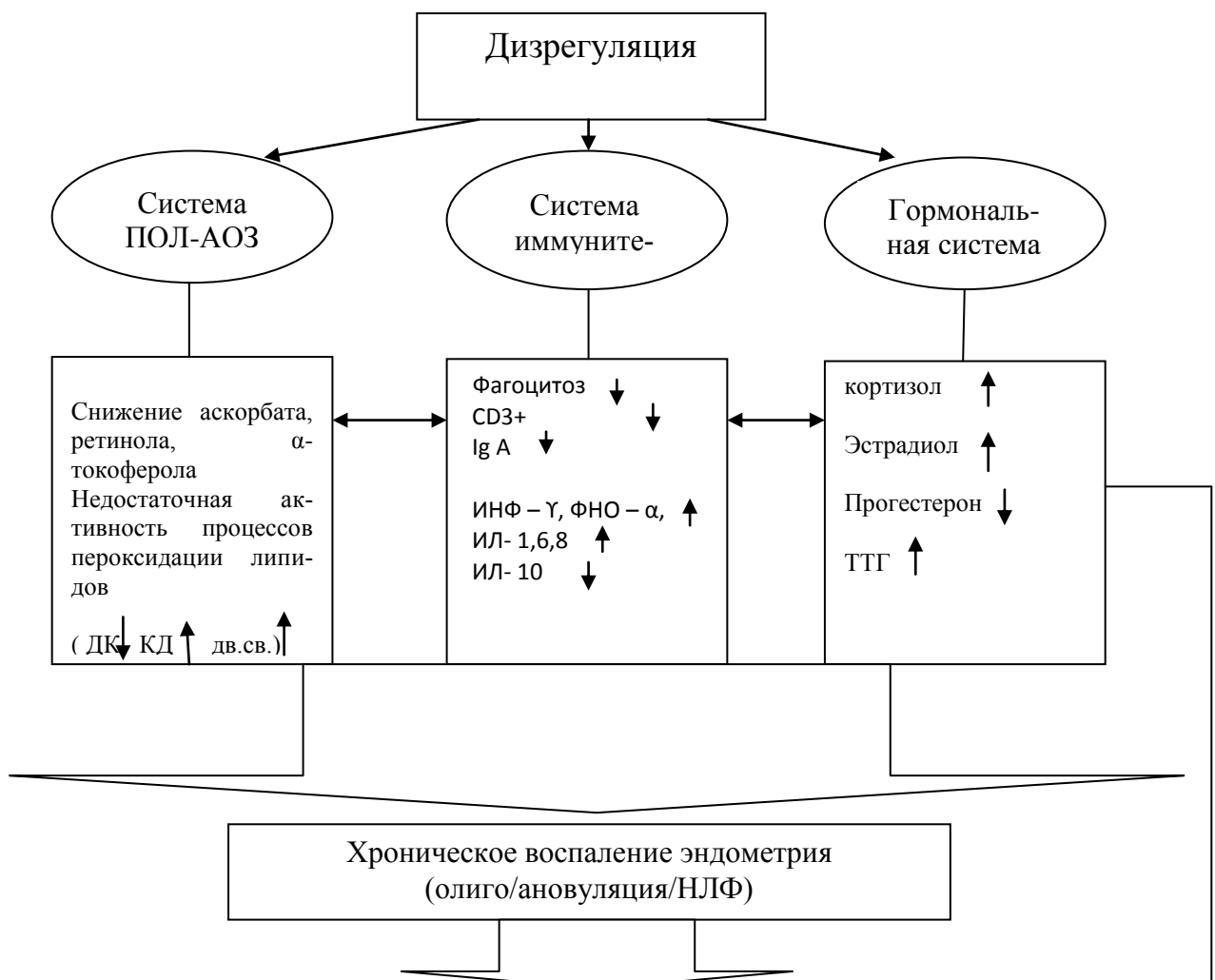
Для пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического воспаления эндометрия при использовании данных переменных для Ig A составляет 37 %, $F = 12,96$, $p = 0,00004$. Изменение Ig A определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: ИЛ-8, доля участия которого составила 20 %, $B = -0,006$, $p = 0,001$; ЛГ – 17 %, $B = 0,167$, $p = 0,0003$. Точность исполнения прогноза для Ig M составляет 16 %, $F = 8,4$, $p = 0,005$. Изменения Ig M зависят от ПРЛ ($B = 0,0016$, $p = 0,005$). Точность исполнения прогноза в группе женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при использовании данных переменных для ЛГ составляет 66 %, $F = 9,16$, $p = 0,00001$. Изменение ЛГ определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: Ig G, доля участия которых составила по 15 %, Ig A – 14 %, НК – клетки – 10 %, Ig M – 1 %, супрессорная активность нейтрофилов – 2 %. Точность исполнения прогноза при использовании данных переменных для ДК составляет 45 %, $F = 5,78$, $p = 0,0001$. Изменение ДК определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: доля участия общей активности фагоцитоза и ИЛ-8 составляют по 17 %, св. T_4 и прогестерона составляют 5 % и 6 % соотв. Изменение ИЛ-10 определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: СОД, $CD3+CD8+$, $НСТ_{сп}$. Точность исполнения прогноза составляет 31 %, $F = 6,24$, $p = 0,005$. Изменение ФНО- α определяется совокупностью нижеперечисленных переменных: $CD3+CD8+$, НК, Ig M, Ig G. Точность исполнения прогноза составляет 65 %, $F = 5,51$, $p = 0,00005$.

Данные модели прогнозирования хронического воспаления эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями указывает на высокую значимость глюкокортикоидной функции надпочечников, функции щитовидной железы и регуляторной функции ИЛ-10 в изменении Ig A; фолликулостимулирующей функции гипофиза, регуляторной функции ИЛ-10, ФНО- α , состоянием антиоксидантной системы в изменении Ig M. Данная модель позволяет предположить, что снижению концентрации Ig

А у женщин с хроническим воспалением эндометрия способствовали – снижение глюкокортикоидной функции надпочечников при повышенном содержании провоспалительных цитокинов из-за отсутствия адекватной регуляторной функции ИЛ-10

Таким образом, полученные с помощью статистических анализов наиболее информативные показатели характеризуют состояние регуляторных систем и способствуют определению диагностических и прогностических маркеров хронического воспаления у женщин с репродуктивными нарушениями.

На основании полученных результатов собственных исследований представлена схема участия иммунной, эндокринной систем и системы ПОЛ-АОЗ при хроническом воспалении эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями.



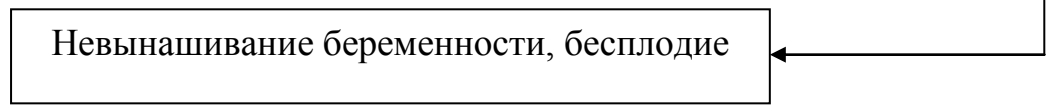


Рисунок 13 . Концептуальная схема патогенеза репродуктивных нарушений при хроническом воспалении в эндометрии

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимость пристального внимания к проблеме хронического эндометрита связана с риском развития отдалённых нежелательных последствий – репродуктивных нарушений, обусловленных нарушением экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, приводящей к локальной иммуносупрессии и нарушению процессов полноценной имплантации эмбриона и дальнейшего течения беременности [53,59,117,120,128,131,137,152,225,259,260,279,327,369,405,435,484]. Отмечено, что распространённость ХЭ у женщин с бесплодием составляет около 22%, по мнению зарубежных авторов в 11%-15% случаев, а с бесплодием трубного фактора возрастает до 69,9% [120,405,453]. Хронический эндометрит играет ведущую роль в невынашивании беременности, частота которого составляет от 23-86,7% [134]. Наибольшие показатели распространённости ХЭ, от 23% до 86,7%, отмечены у женщин с привычным невынашиванием беременности [53,59,245,258,131]. Нарушения репродуктивной функции, вызванные наличием хронического эндометрита, часто сопровождаются аутоиммунными нарушениями и гормональными нарушениями [18].

В современных условиях, частота заболевания хроническим эндометритом продолжает оставаться высокой, современные диагностические методы не всегда позволяют выявить патологию эндометрия, а эффективность традиционных методов лечения не превышает 58-67% [74,325,340,401,413].

Воспаление, как защитная адаптивная реакция, направлена на уничтожение (или элиминацию) повреждающего агента и ликвидацию вы-

званных им изменений в тканях. Все механизмы и процессы воспаления связаны между собой и в своём взаимодействии составляют физиологическую функциональную систему. Реализация этих процессов осуществляется под многофакторным контролем местных тканевых гомеостатических процессов (цитокинов), а также под контролем со стороны регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) [63,205]. Изучение взаимосвязей функционирования регуляторных систем позволило раскрыть механизмы формирования хронического воспаления эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями.

Результаты данных анамнеза женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом выявили высокую частоту перенесенных заболеваний ЛОР органов, ЖКТ и оперативных вмешательств на органах брюшной полости (аппендэктомия) и малого таза и сопутствующей экстрагенитальной соматической патологии – заболеваний почек, ЖКТ и аллергических заболеваний. Полученные данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований [126,225,357,384,397,448]. Хочется отметить важность полученной информации, так как экстрагенитальная патология способствует нарушению иммунореактивности организма. Кишечная микрофлора организма человека -- это бактерии, которые живут в кишечнике в виде биопленок и не только помогают пищеварению, но и поддерживают иммунитет. Функция червеобразного отростка окончательно неясна. Аппендикс играет спасительную роль для сохранения микрофлоры, он является инкубатором кишечной палочки. Именно здесь сохраняется оригинальная микрофлора толстой кишки. Он содержит конгломераты лимфоидных фолликулов и функционирует как часть единой функциональной системы мукозального иммунитета. Сопоставив данные по аппендиксу с эволюционным деревом млекопитающих, биологи подсчитали, что аппендикс сохраняется и эволюционирует не меньше 80 млн. лет. Это свидетельствует в пользу важной биологической роли данной структуры [376]. Од-

ним из факторов риска формирования хронического воспаления отмечают возраст старше 30 лет [237,340].

Среди акушерской патологии пациентки с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями значительно чаще в анамнезе имели осложненные роды, оперативные роды, неудачи в программах ВРТ, медицинские аборт, замершие беременности. Полученные нами данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований о роли отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза как фактора риска развития хронического эндометрита [59,260,337]. Из перенесенных гинекологических заболеваний достоверно чаще женщины указывали на заболеваемость хроническим сальпингоофоритом.

Сопутствующая гинекологическая патология у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по сравнению с женщинами без ХЭ представлена: опсоменореей (29% соответственно 12%, $p=0,003$), вторичной дисменореей (26% соответственно 6%, $p=0,0001$), диспареунией (12% соответственно 3%, $p=0,015$), хроническим сальпингоофоритом (37% соответственно 12%, $p=0,0001$), аномалиями развития внутренних половых органов. Известно, что в 60-90% случаев ХЭ сопровождается хронический сальпингоофорит [6,146,388,401].

Жалобы на нарушения менструального цикла, опсоменорею, боли внизу живота, диспареунию и жжение - это основные жалобы, которые предъявляли пациентки с хроническим эндометритом, ассоциированным с репродуктивными нарушениями. У 18% женщин репродуктивные нарушения были единственной жалобой, это связано с изменением течения заболевания, с наличием стёртых, бессимптомных форм и с трудностями детекции возбудителя [339,423]. Среди нарушений менструального цикла преобладали гипоменструальный синдром и вторичная дисменорея, хотя результаты многих исследователей при хроническом эндометрите

указывают на нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи и метrorрагий [279,323].

Оценивая результаты проведённого нами комплексного микробиологического исследования у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями у пациенток, страдающих хроническим эндометритом, наблюдалась высокая частота встречаемости условно-патогенной микрофлоры как в цервикального канала (42%), так и в эндометрии (60%). Состав цервикального канала представлен следующими микроорганизмами: *Ur. urealiticus* (22 %), коагулазоотрицательными стафилококками (преимущественно *Staph. epidermidis* – 18 %) с выраженными патогенными свойствами в виде гемолитической активности, грибами рода *Candida* (18 %), *Proteus* (16 %), *E. coli* (10 %). Кроме того, выделены цитомегаловирус (8 %), вирус простого герпеса (8 %). У этих же больных из ткани эндометрия достоверно чаще высевались *E. coli* (28 %), *Staph. epidermidis* (18 %), *Enterococcus faecalis* (16 %), *Candida* (12 %). Указанные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами, играют важную роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [164,300].

У пациенток без хронического эндометрита – частота встречаемости УПМ составила в цервикальном канале 28 % ($p(\chi^2) = 0,03$), с преобладанием моноинфекций. Частота выявления микрофлоры в эндометрии у пациенток у пациенток 2-й клинической группы – 32 % ($p(\chi^2) = 0,0001$) и представлена моноинфекцией. Состав микроорганизмов в цервикальном канале и в эндометрии представлен уреоплазмой (4%), вирус папилломы человека (8%), *E.coli* (4% и 12%), *Candida* (4% и 6 %), *Enterococcus faecalis* (4%) и *Staph. epidermidis* (4 %) в ткани эндометрия.

У 40% пациенток с хроническим эндометритом не удалось в эндометрии идентифицировать условно-патогенный возбудитель. Выявленные стерильные посеы эндометрия у женщин с хроническим эндометритом

свидетельствуют, прежде всего, о сложностях детекции некоторых возбудителей. По данным литературы, почти в 70% случаев ВЗОМТ применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор [53,153,164,248,258,300,384,392,420]. Существуют единичные исследования, которые показывают о 100% выявляемости возбудителя в эндометрии [36].

Восходящий путь инфицирования считается самым основным путём развития ХВЗОМТ. Доказано, что выявление во влагалище высокого титра нейтрофилов является важным фактором подтверждения воспалительного процесса верхних отделов половых органов с чувствительностью 26,3%. По результатам комплексного микробиологического обследования Сухих Г.Т., 2010 г., при хроническом эндометрите, более чем в 60% случаев инфицирование эндометрия отмечено на фоне вагинальных инфекций. При нарушении микроэкологии генитального тракта создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище по отношению к заселению его патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Вместе с тем состав микрофлоры определяется не только взаимоотношениями между видами микроорганизмов, но и иммунным статусом макроорганизма [18,155,161,164,177,250,303,345,366].

Выявленные условно-патогенные микроорганизмы, являясь потенциальными патогенами благодаря входящему в состав их клеточной стенки липополисахариду, играют ведущую роль в возникновении воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы, в частности повышают риск восходящего инфицирования эндометрия. Персистируя длительное время в эндометрии, оставаясь нередко бессимптомной, инфекция приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, к активации системы гемостаза и иммунитета на локальном уровне, также к запуску аутоиммунных реакций. Ослабление местных защитных факторов и разбалансирован-

ность в показателях системного иммунитета в конечном итоге ведут к вторичному иммунодефициту, который является фоном для развития хронических воспалительных заболеваний половых органов и их рецидивов [53,108,116,153,259,384,392,417,420]. В 72,5 % случаев, по данным Ткаченко Л.В. и др., (2003), отмечено снижение функции яичников, характеризующейся недостаточностью лютеиновой фазы у пациенток с условно-патогенной флорой в высоких колонеобразующих единицах [301].

Несомненно, главную роль в контроле над процессами воспаления, играет иммунная система, состояние которой определяет характер патогенеза и поддержание гомеостаза организма. В нашем исследовании выявлены изменения местного иммунитета в виде повышения концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ИНФ - γ , ФНО- α и снижения противовоспалительного цитокина - ИЛ-10. Персистенция бактериально-вирусной инфекции в эндометрии у женщин с хроническим эндометритом приводит к изменению численности больших гранулярных лейкоцитов (БГЛ), что приводит к нарушению баланса секретируемых цитокинов, в результате чего происходит сдвиг в сторону провоспалительного (Th - 1) типа иммунного ответа, и впоследствии запускает механизм инициации синтеза простагландинов. Механизм этого действия заключён в усиленной выработке интерферона - γ , который вызывает активацию децидуальных макрофагов и прочих клеток, обладающих цитотоксической способностью. В свою очередь, децидуальные макрофаги усиливают выделение ИНФ - γ БГЛ эндометрия. Считается, что данный механизм является пусковым моментом патогенеза прерывания беременности [116,245,285,361,390,398].

Кроме этого, имеются данные об активации местных тканевых цитокинов в зависимости от этиологического фактора. Липополисахариды грамотрицательных бактерий усиливают продукцию макрофагами интерлейкина - 1, ИЛ - 6, ФНО- α , а также являются мощным стимулятором ИНФ- γ . Экспериментально доказано, что это приводит к лютеолизу жёлтого тела,

проявляющемуся на ранних сроках беременности клиникой начавшегося и угрожающего аборта. Повышенные провоспалительные цитокины оказывают повреждающее – цитотоксическое действие на эмбрион [245,257,285,346,361,365,375,390,398,419,425,426,439]. Показано, в условиях *in vitro*, что ИЛ - 10 не оказывает супрессивного действия на реакцию моноцитов на эндотоксин [76,317].

У женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в результате проведенного нами исследования выявлены изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Изменения характеризуются снижением CD3+-лимфоцитов за счёт популяции супрессоров, а в гуморальном – IgA. Снижение IgA указывает на то, что не срабатывает защитная функция секреторного иммуноглобулина А, что приводит к персистенции возбудителя в эндометрии [18,185,318,340]. Полученные результаты информативны при вторичных иммунодефицитных состояниях, а их снижение при воспалительных заболеваниях свидетельствует о тяжести заболевания, высокой вероятности хронизации процесса и, возможно, рецидивирования [314].

Большинство изменений в иммунном ответе контролируются нейро-эндокринной системой. Результаты проведенного нами исследования показали изменения концентрации половых гормонов. Для женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом, характерно относительное повышение концентрации эстрадиола ($p \leq 0,02$) в раннюю фолликулиновую фазу и некоторое уменьшением уровня прогестерона ($p \leq 0,025$) в середине лютеиновой фазы. Полученные нами данные методом корреляционного анализа выявили положительную слабой силы взаимосвязь между прогестероном и CD3+ лимфоцитами ($r = 0,31$), и между прогестероном и ИЛ-8 ($r = -0,38$) и натуральными киллерами ($r = -0,33$).

Отмечено, что более всего гормональным влияниям подвержены Т-лимфоциты. Установлено, что прогестерон может прямо действовать на дифференцировку Т-клеток, подавляя Th-1 путь (провоспалительный) и переключает иммунный ответ на Th-2 путь (противовоспалительный). Т-клетки под влиянием прогестерона продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор [225,227,476], который ингибирует НК клетки и снижает риск прерывания беременности. Кроме того, действие гормонов может быть прямым через рецепторы на НК клетки, либо опосредованным, через другие клетки-посредники. Снижение уровня прогестерона при беременности через Т-супрессоры, прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, ведёт к повышению цитолитической активности НК – клеток крови и в результате этого происходит отторжение плодного яйца [259,289]. При низком содержании прогестерона, при первичной овариальной дисфункции или поражении рецепторов прогестерона при ХЭ, снижается количество прогестерониндуцированного блокирующего фактора, и приводит к ответу через Т – хелперы 1 типа с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6) [480]. Повышение уровня продукции Th2-цитокинов происходит через прогестерон - индуцированный блокирующий фактор (PIBF) вследствие взаимодействия прогестерона с киллер - ингибирующими рецепторами [16, 403,425]. Цитотоксичность НК клеток регулируется ИЛ-10 через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор [367]. В противоположность действию прогестерона, эстрогены стимулируют цитотоксичность НК клеток. Кроме этого эстрадиол увеличивает продукцию интерферона и снижает выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13)[379].

Избыточное количество провоспалительных цитокинов при прогестероновой недостаточности, помимо непосредственного эмбриотоксического действия, приводит к локальному тромбообразованию за счет влия-

ния практически на все звенья системы гемостаза [109,257]. Высокие концентрации прогестерона на ранних сроках беременности при нормально протекающей беременности тормозят экспрессию ИЛ-8, обуславливая этим противовоспалительное действие гормона во время имплантации. В то же время, усиливая выработку хемокинов клетками эндометрия, стероиды яичников способствуют миграции необходимого количества лейкоцитов в эндометрий. Что также необходимо для имплантации. Стероидные гормоны, как мощные иммуносупрессоры, блокируют синтез цитокинов и не позволяют их уровню превысить предельные значения [109,419,484]. Хемокины стимулируют продукцию хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), а ХГЧ в свою очередь является эффективным иммуносупрессором и способствует формированию Th2-клеточного фенотипа [335].

Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки при хроническом эндометрите, в результате чего наблюдается торможение процесса пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценность секреторной трансформации или полное отсутствие фазы секреции, обуславливают возможность патологической афферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Нарушения в этой системе приводит к развитию вторичной гипофункции яичников [124,321]. Эндометрий представляет собой гормонально-зависимую ткань и находится в зависимости от циклической секреции половых гормонов. Это подтверждается литературными данными о недостаточности секреторной и гистохимической перестройки эндометрия при различных нарушениях функции яичников [158,258,319,321,354,346]. Повышение ИЛ-1 и ИЛ-6 влияет через синтез стероидной сульфатазы на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, что вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани. Изменения ИГХ, обуславливающие снижение процессов пролиферации функционального слоя эндометрия при ХЭ, вы-

званные снижением экспрессии маркера пролиферации Ki – 67 как в железах, так и в строме эндометрия [116,259,352,351].

Большое число повторных попыток ЭКО в анамнезе или повторные гормональные воздействия в виде стимуляции суперовуляции приводят к изменению соотношения иммунокомпетентных клеток эндометрия на локальном уровне, что приводит к преобладанию функции Т-хелперов 1-го типа, выработке провоспалительных цитокинов и хронизации воспалительного процесса [410].

При длительной микробной агрессии развивается защитная биологическая реакция, в результате которой цитокины клеток моноцитарно-макрофагального ряда активируют нейроэндокринную систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников: резко угнетается секреция кортиколиберина, в то время как секреция АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников сохраняется повышенной, как и при остром стрессе.

Результаты проведенного нами исследования у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по сравнению с группой здоровых женщин показали наличие пролактинергической функции гипофиза ($368,9 \pm 185,65$ соответственно $297,81 \pm 100,14$, $p < 0,05$) и активации глюкокортикоидной функции надпочечников ($603,6 \pm 297,57$ соответственно $387,74 \pm 97$, $p < 0,05$). Изменений уровней пролактина и кортизола между группами женщин с хроническим воспалением и без хронического воспаления у женщин с репродуктивными нарушениями выявлено не было. В нашем исследовании у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим эндометритом методом корреляционного анализа выявлены взаимодействие ДГЭА-С с ИЛ-1 ($r = -0,32$) и ИЛ-4 ($r = -0,29$).

При имитации хронического инфекционного стресса в эксперименте на животных выявлены высокие концентрации АКТГ, кортизола, ИЛ-1, ИЛ-6 на фоне сниженных показателей кортикотропин-рилизинг-фактора

[32]. Глюкокортикоиды в макрофагах стимулируют секрецию иммунного пептида ИЛ-1. Гормоны надпочечников (ДГЭА-С) стимулирует пролиферативный ответ Т-клеток, индуцирует запуск продукции Th-1 цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-2, ИНФ- γ), тогда как продукция Th-2 цитокинов (ИЛ-10) в присутствии ДГЭА-С подавляется [345,380,455]. Известно, что у беременных с надпочечниковой гиперандрогенией уже в первой половине беременности сохраняется способность клеток крови к продукции Th1 (провоспалительных цитокинов) и недостаточный сдвиг баланса в сторону Th2 (противовоспалительных цитокинов), функциональная реактивность циркулирующих Т-лимфоцитов и количественный дефицит естественных регуляторных клеток с супрессорной активностью [252].

Адаптационные реакции в целостном организме сопровождаются периодической активацией процессов пероксидации липидов, которые сдерживаются на низком уровне многокомпонентной системой антиоксидантов. [17,27,91,248,462]. Процесс пероксидации липидов может приводить к потере мембранами своих барьерных свойств, уменьшению их механической и осмотической прочности; в клетке снижается скорость и координация протекания ферментативных реакций, развиваются явления клеточной альтерации, которые часто носят характер физиологической адаптации [63,142]. Согласно современным взглядам, хронический эндометрит характеризуется нарушением в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита [9,322,333].

Результаты проведенного исследования выявили у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями снижение концентрации первичных продуктов (ДК) и повышение концентрации промежуточных (КД) продуктов пероксидации и субстратов окисления с двойными связями, а в системе АОЗ - снижение концентрации неферментативных антиоксидантов: ретинола, α -токоферола и аскорбата. Отмечены корреляционные связи между КД и В-лимфоцитами ($r = -0,28$), КД и св.Т₄

($r = -0,28$). Выявлено несколько связей α -токоферола с тестостероном ($r = 0,34$), α -токоферола с В-лимфоцитами ($r = 0,29$), α -токоферола со св. тироксином (T_4) ($r = 0,29$) и ДГЭА-С с аскорбатом ($r = 0,33$). ОАА взаимодействует с ТТГ ($r = 0,28$) посредством положительной связи.

Известно, что по концентрации изолированных двойных связей можно судить об активности начальных этапов пероксидации и об энергообеспечении организма [73]. Повышение двойных связей является универсальным ответом клеток и тканей на начальном этапе воспаления. Первичные продукты процессов ПОЛ (ДК) также оказывают существенное влияние на активность развития воспалительной реакции. Наблюдается вазоконстрикция, усиление агрегации тромбоцитов, адгезия нейтрофилов к эндотелию, миграция в ткани моноцитов и гранулоцитов, а также вызывают нейроэндокринные изменения на уровне целого организма. Гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот ингибируют адгезию моноцитов к эндотелиоцитам, стимулированным липополисахаридом, ФНО – α , ИЛ-1, действие реализуется через ингибирование экспрессии молекул адгезии [15, 35]. Этап вторичной альтерации определяется состоянием общего и местного иммунитета, активностью фагоцитирующих клеток. В экспериментальных исследованиях показано снижение выраженности альтерации у животных с предварительно вызванной лейкопенией [190]. В проведенном нами исследовании установлено снижение общей активности фагоцитоза у женщин с репродуктивными нарушениями, с отсутствием межсистемных связей с фагоцитозом у пациенток с хроническим воспалением эндометрия, чем можно объяснить снижение активности ПОЛ на этапе образования диеновых конъюгатов. Формирование активных форм кислорода (АФК) – это важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета: фагоцитоз приводит к многократному увеличению содержания АФК в фагоцитирующих клетках с одновременным повышением потребления кислорода - "дыхательный взрыв"[219,423,485].

Причиной активации генерации активных форм кислорода являются эндо- и экзотоксины бактерий, в результате стимуляции функции макрофагов. Этот процесс сопровождается активацией фермента плазматической мембраны – НАДФ*Н-оксидазы с формированием свободного молекулярного кислорода O_2 [364,360]. В процессе генерации АФК участвуют ФАД-содержащий флавопротеин и цитохром b . В конечном итоге с участием ионов железа происходит дисмутация АФК до перекиси водорода. Эффективными модуляторами синтеза АКМ в очаге воспаления являются также цитокины провоспалительного действия, а противовоспалительные их снижают [183,197].

Предотвращению активности перекисного окисления липидов противостоит антиоксидантная система. Антиоксиданты способствуют торможению активации и пролиферации фибробластов, снижая активность реакции пероксидации в клеточных мембранах, регулируют синтез белков и пролиферацию клеток, улучшают процессы тканевого дыхания, активируют синтез белка, иммуноглобулинов и факторов неспецифической защиты [91,191,199,398,468]. Известно, что витамин А влияет на процессы клеточной дифференциации, пролиферации, репродуктивные процессы. Предшественниками ретинола являются каротиноиды, которые превращаются в витамин А в тонкой кишке. В – каротин выполняет антиоксидантные функции за счёт наличия изопреноидных участков в своей формуле и более эффективно, чем витамин А, уничтожает свободные радикалы, в т.ч. синглетный кислород. Изопреноиды могут синтезироваться в организме человека. У этих веществ имеется сродство к стероидным гормонам и поэтому некоторые из них обладают гормональными свойствами. К таким веществам относится продукт окисления ретинола – ретиноевая кислота. Под действием низкомолекулярных стероидных и тиреоидных гормонов, а также витамина Д и ретиноевой кислоты, индуцируются гены. В силу своей гидрофобности они легко проникают в ядро и связываются с рецепто-

рами. Белки, образующиеся в результате такой стимуляции, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей [355,460,462,470]. Таким образом, ретинол может выступать как в роли антиоксиданта прямого действия (совместно с токоферолом), так и в виде прогормона – ретиноевой кислоты и оказывать гормональную регуляцию системного метаболизма. Вероятно, что снижение может быть связано с низким антиоксидантным статусом, обусловленным хроническим воспалением, либо с усилением окисления ретинола и превращения его в ретиноевую кислоту [138,344] необходимого для стимуляции, роста, дифференцировки и регенерации ткани эндометрия.

Антиоксидантным эффектом обладает и низкомолекулярная небелковая система глутатиона, роль которой заключается в реализации сигнальных путей в клетке, что поддерживает разнообразие ответов окислительного стресса [417]. Среди антиоксидантных ферментов, участвующих в процессе воспаления, заслуживает внимание миелопероксидаза, которая является самой эффективной из всех бактерицидных систем фагоцитов [202].

Двойственной функцией, антиоксидантной и прооксидантной, обладает аскорбиновая кислота. Её антиоксидантный эффект заключается в поддержании стабильности мембран, за счёт восстановления α -токоферола, а а в качестве прооксиданта – принимает участие в синтезе коллагена.

Известно, что существует эндогенная система организма, которая противостоит окислительному стрессу в результате захвата активных форм кислорода олеиновой кислотой. Как неотъемлемая часть реакции воспаления, она активируется дегидроэпиандростероном (ДГЭА-С), который рассматривается как [85,295] антиоксидант, более мощный чем α -токоферол и ретинол. При гиперандрогении отмечается высокая активность глутатионредуктазы, что исследователи связывают с усиленной регенерацией восстановленного глутатиона, необходимого для нейтрализации продуктов

пероксидации липидов. На повышение активности глутатионпероксидазных ферментов указывают исследования гиперандрогении яичникового генеза, что связывают с усилением образования супероксидных радикалов в макрофагально-лейкоцитарных клетках [151]. Некоторые авторы указывают на снижение ответа прогестероновых рецепторов эндометрия к прогестерону, что вызвано низкой концентрацией аскорбата [371,436,467]. Возможно незначительное повышение эстрогенов, выявленное у женщин с хроническим эндометритом, пытается компенсировать антиоксидантную недостаточность, так как известно, что эстрогены обладают антиоксидантными свойствами [295,373].

Так как в исследовании участвовали женщины с репродуктивными нарушениями, то изменения системы ПОЛ –АОЗ наблюдаются и у пациенток без хронического воспаления эндометрия. Репродуктивные потери как спонтанные, так и привычные, связывают с наличием оксидативного стресса. В исследовании Л.И.Колесниковой (1993г.) у женщин с преждевременными родами резко возрастают концентрации гидроперекисей липидов и МДА со снижением уровня α -токоферола [199,140,482].

Полученные результаты характеризуют активность процессов ПОЛ на этапе повышения субстратов окисления и промежуточных продуктов окисления в условиях снижения антиоксидантной защиты и их можно охарактеризовать как состояние «хронического окислительного стресса» [190].

Таким образом, из результатов проведенных исследований следует, что репродуктивные нарушения при хроническом воспалении в эндометрии сопровождаются нарушением иммунно-эндокринной регуляции и изменением системы свободнорадикального окисления липидов, что приводит к дезадаптации и формированию патологического процесса. Изменения в одной из интегративных систем ведут к изменениям в других функциональных системах.

Полученные информативные предикторы позволят определить показания для проведения гистологического исследования эндометрия. Изменение показателей общей активности фагоцитоза, дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, наличие «хронического окислительного стресса» и изменение эстроген-гестагенового равновесия нуждаются в соответствующей коррекции иммуномодуляторами, антиоксидантной терапии и гормональными препаратами.

ВЫВОДЫ

1. Нейроэндокринная регуляция у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим воспалением эндометрия по сравнению с пациентками с репродуктивными нарушениями без хронического воспаления эндометрия характеризуется относительным повышением концентраций эстрадиола ($p \leq 0,02$) в раннюю фолликулиновую фазу и некоторым уменьшением уровня прогестерона ($P \leq 0,025$) в середине лютеиновой фазы.

2. Изменения функционирования эндокринной системы у пациенток без хронического воспаления эндометрия сопровождались снижением уровня прогестерона ($p = 0,002$) и повышением глюкокортикоидной активности надпочечников ($p = 0,004$).

3. У женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим воспалением эндометрия о наличии окислительного стресса свидетельствует снижение концентрации первичных (ДК) ($p \leq 0,001$), повышение концентрации промежуточных (КД) ($p \leq 0,001$) продуктов пероксидации и повышение содержания субстратов двойных связей ($p \leq 0,001$) на фоне снижения концентрации витаминов: ретинола ($p \leq 0,001$), α -токоферола ($p \leq 0,01$), аскорбата ($p \leq 0,001$) и общей антиокислительной активности крови по сравнению с пациентками без хронического воспаления.

4. Изменения в системе ПОЛ – АОЗ у пациенток с репродуктивными нарушениями без хронического воспаления эндометрия характеризовались значимым снижением концентрации ретинола на фоне незначительного снижения антиокислительной активности крови.

5. Иммунный ответ у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим воспалением эндометрия характеризуется снижением CD3+ лимфоцитов, общей активности фагоцитоза, микробицидной активности

кислородзависимой функции нейтрофилов, иммунорегуляторного индекса и снижением IgA; а также повышением провоспалительных цитокинов - ИЛ-1, ИЛ-8, ИНФ - γ , ФНО - α , ИЛ-6, на фоне снижения противовоспалительного - ИЛ-10.

6. Для женщин с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями характерно отсутствие корреляционных связей с фагоцитозом и появление межсистемных связей противовоспалительного цитокина ИЛ-10 с показателями гуморального иммунитета и тиреоидной системы (ТТГ).

7. Изменения в системе иммунитета для женщин с репродуктивными нарушениями при отсутствии хронического воспаления эндометрия проявились в повышении цитотоксической активности лимфоцитов, снижении микробицидной активности кислородзависимой функции нейтрофилов с повышением цитокинов острой фазы (ИЛ-6) на фоне низкого ИЛ-8.

8. Наиболее информативными иммунно-гормонально-метаболическими показателями, указывающие на различия между группой пациенток с хроническим воспалением эндометрия и группой пациенток при отсутствии воспаления у женщин с репродуктивными нарушениями являются: ФНО - α , ИЛ-10, Ig A, Ig M; лютеинизирующий гормон, ДК.

9. Наибольший вклад в реализацию патогенетических механизмов развития хронического воспаления эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями внесли сывороточный Ig A, Ig M; изменения которых зависят от ИЛ-10, активности глюкокортикоидной функции надпочечников, щитовидной железы (ТТГ) и состояния антиоксидантной системы (ОАА, ретинол, аскорбат).

10. Для репродуктивных нарушений без хронического воспаления эндометрия высока значимость ЛГ, ФНО- α , ДК, изменения которых обусловлены состоянием супрессорной активности лимфоцитов, концентраци-

ей иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G), уровнем ИЛ-8 и содержанием прогестерона.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АОА	- антиокислительная активность
АКТГ	- адренкортикотропный гормон
АОЗ	- антиоксидантная защита
ВРТ	- вспомогательные репродуктивные технологии
Вит А	- ретинол
Вит Е	- α - токоферол
Вит С	- аскорбат
В-л	- В лимфоциты
ВПЧ	- вирус папилломы человека
ВПГ	- вирус простого герпеса
ГСНЭФ	- гипоталамический синдром нейроэндокринная форма
ГК	- глюкокортикоиды
Дв. св.	- двойные связи
ДГЭА-С	- дигидроэпиандростерон-сульфат
ДУЩЖ	- диффузное увеличение щитовидной железы
ДК	- диеновые конъюгаты
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИППП	- инфекции, передаваемые половым путём
ИЛ	- интерлейкин
ИНФ	- интерферон
Им инд.(ИРИ)	- иммунорегуляторный индекс
КД-СТ	- кетодиены и сопряжённые триены
КОК	- комбинированные оральные контрацептивы
Корт.	- кортизол
КС	- кесарево сечение
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ЛОР	- заболевания органов дыхания
МДА	- малоновый диальдегид
МКБ	-Международная классификация болезней
НМЦ	- нарушения менструального цикла
НСТсп.	- нитрозолевый тест спонтанный
НСТинд.	- нитрозолевый тест индуцированный
НК	- натуральные киллеры
ОАА	- общая антиокислительная активность
ПОЛ	- перекисное окисление липидов

ПРЛ	- пролактин
ПНБ	- привычное невынашивание беременности
РН	- репродуктивные нарушения
СОД	- супероксиддисмутаза
СПКЯ	- синдром поликистозных яичников
СРО	- свободнорадикальное окисление
ТБК-АП	- тиобарбитуровой кислоты – активные продукты
Т-л	- Т - лимфоциты
Т-с	- Т - супрессоры
Т-х	- Т -хелперы
Тс	- тестостерон
ТТГ	- тиреотропный гормон
Св. Т4	- свободный тироксин
Св. Т3	- свободный трийодтиронин
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УПМ	- условно-патогенная микрофлора
ОС	- окислительный стресс
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХЭ	- хронический эндометрит
ХГЧ	- хорионический гонадотропин человека
ХВЗОМТ	- хронические воспалительные заболевания органов малого таза
ЦМВ	- цитомегаловирус
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
Э	- эстрадиол
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение
GSH/Гл (в)	- глутатион восстановительный
GSSG/Гл(о)	- глутатион окисленный
Ig A, M, G	- иммуноглобулины
Th 0	- Т-хелперы нулевого порядка
Th 1	- Т-хелперы первого порядка (провоспалительные)
Th 2	- Т-хелперы второго порядка (противовоспалительные)
17-ОН-прог.	- 17-гидроксипрогестерон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-респонсивный элемент / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков [и др.] // Биохимия. – 2006. – № 9. – С. 1183–1197.
2. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Б.М. Мрикаев [и др.] // Труды ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50–69.
3. Акушерство / под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.
4. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
5. Алгоритм клинико-генетического обследования при неразвивающихся беременностях: методические рекомендации / Т.В. Золотухина, Н.М. Подзолкова, Н.В. Шилова [и др.]. – М., 2002. – 13 с.
6. Алеев, И.А. Диагностическое и прогностическое значение определения иммунореактивности организма у женщин с хроническим эндометритом / И.А. Алеев, Л.Я. Салимова, И.М. Ордянец // Вест. Рос. ун-та дружбы народов. – 2005. – № 4. – С. 136–141. – (Сер. Медицина).
7. Алеев, И.А. Некоторые генетические и иммунологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Алеев Игорь Александрович. – М., 2005. – 20 с.
8. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 124–128. **7**

9. Али-Риза, А.Э. Экспрессия прогестероновых и эстрогеновых рецепторов эндометрия при бесплодии вследствие хронического эндометрита / А.Э. Али-Риза, А.Р. Котиков // The XII Symposium of the Russia-Japan Medical Exchange (Krasnoyarsk, Sept. 20–21, 2005). – Krasnoyarsk, 2005. – С. 26–27.
10. Алубаева, Н.Г. Применение полиоксидония в комплексной терапии хронических рецидивирующих эндометритов / Н.Г. Алубаева, Л.П. Сизякина // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 368–370.
11. Анализ активности иммуотропных и протеолитических ферментов на различных экспериментальных моделях индуцированного иммунодефицита / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, Л.В. Ганковская [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 42–45.
12. Анкирская, А.С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища / А.С. Анкирская, В.В. Муравьева // Акуш. и гинекол. – 2000. – № 3. – С. 26–28.
13. 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 Status Praesens, 2013. – 16 с.
14. Артамонов, Р. Беременность как модель иммуноtolерантности / Р. Артамонов // Мед. газета. – 2004. – № 61. – С. 13.
15. Арчаков, А.И. Микросомальное окисление / А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1975. – 327 с.
16. Бапаева, Г.Б. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности / Г.Б. Бапаева, Н.М. Мамедалиева // Пробл. репродукции. – 2005. – № 5. – С. 93–96.

17. Барабой, В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В.А. Барабой // Успехи соврем. биол. – 1991. – Т. 111, № 6. – С. 923–932.
18. Баранов, В.Н. Хронические воспалительные заболевания матки и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Баранов Владимир Николаевич. – Челябинск, 2002. – 23 с.
19. Баскаков, В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «Издательство Нева-Люкс», 2002. – 452 с.
20. Белокриницкая, Т.Е. Провоспалительные цитокины в ранней диагностике эндометритов после кесарева сечения / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 33–35.
21. Белокриницкая, Т.Е. Состояние защитных систем и их коррекция при эндометритах после родов и кесарева сечения / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский. – Чита: Поиск, 1999. – 104 с.
22. Бесплодный брак / под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 616 с.
23. Бодяжина, В.И. Неоперативная гинекология / В.И. Бодяжина, В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицина, 1990. – 540 с.
24. Бурлев, В.А. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В.А. Бурлев, О.Л. Шишканова, Н.А. Ильясова // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 10–15.
25. Ведение женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / Е.М. Демидова, А.С. Ан-

кирская, А.А. Земляная, Л.С. Ежова // Акуш. и гинекол. – 1996. – № 4. – С. 45–47.

26. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вест. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–50.

27. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров, В.И. Арчаков // Сорос. образоват. журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.

28. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова [и др.] // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 26–29.

29. Влияние сухого экстракта ортилии однобокой на повреждение матки в эксперименте / Е.А. Ботоева, И.П. Убеева, С.М. Николаева [и др.] // Вест. Бурят. гос. ун-та. – 2009. – № 12. – С. 12–15.

30. Влияние хронических воспалительных процессов органов репродуктивной системы на рецепторы стероидных гормонов в эндометрии у женщин с привычным невынашиванием беременности / А.Э. Али-Риза, А.Р. Котиков, А.К. Кириченко [и др.] // Сиб. мед. экспресс. – 2005. – № 2. – С. 12–17.

31. Внутриматочная озонотерапия хронических эндометритов / В.М. Зуев, Т.А. Джибладзе, Т.И. Гогоберидзе [и др.] // Озон в биологии и медицине. – 2001. – № 1. – С. 21–23.

32. Воеводин, Д.А. Цитогормональные взаимодействия: положение об иммуноэндокринной регуляторной системе / Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 95–103.

33. Возможности и методические особенности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике хронического эндометрита / В.О. Панов, Е.А. Кулабухова, А.И. Волобуев [и др.] // Вест. рентгенол. и радиол. – 2006. – № 3. – С. 38–46.

34. Возможности улучшения диагностики хронического эндометрита / М.Г. Газазян, О.С. Хуцишвили, Т.С. Иванова [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2002. – Т. 51, № 4. – С. 38–42.
35. Волчегорский, И.А. Содержание продуктов липопероксидации в сыворотке крови и ее антиокислительная активность как маркеры личностных черт человека / И.А. Волчегорский, А.Ю. Хребтова // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 5. – С. 137–139.
36. Воропаева, С.Д. Этиология, патогенез и антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / С.Д. Воропаева // Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – С. 25–31.
37. Воспаление: руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М., 1995. – 640 с.
38. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.
39. Гаджиева, Ф.Р. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза / Ф.Р. Гаджиева // Пробл. репродукции. – 2010. – № 5. – С. 85–87.
40. Газазян, М.Г. Эндоскопическая диагностика хронических эндометритов при нарушении репродуктивной функции / М.Г. Газазян, О.С. Хуцишвили, И.С. Иванова // Вест. перинатол., акуш. и гинекол. – 2004. – № 5. – С. 288–298.
41. Гальченко, Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гальченко Евгения Владимировна. – Иркутск, 2007. – 21 с.

42. Гемодинамические аспекты импульсной электротерапии у больных с хроническим эндометритом / В.Н. Серов, О.Л. Шишканова, Е.С. Силантьева [и др.] // Журн. рос. об-ва акушеров-гинекологов. – 2006. – № 3. – С. 29–30.
43. Генитальная инфекция / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, О.Р. Баев, П.В. Буданов. – М.: Издательский дом «Династия», 2003 – 140 с.
44. Герасимов, И.М. Влияние гонококковой инфекции на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность крови и отделяемого половых органов женщин / И.М. Герасимов // Вест. дерматол. и венерол. – 1987. – № 4. – С. 31–34.
45. Гизингер, О.А. Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом / О.А. Гизингер, И.И. Долгушин // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 13–16.
46. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 480 с.
47. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
48. Гистероскопическая фотодинамическая терапия больных с хроническим эндометритом и гиперплазией эндометрия / Н.М. Пасман, С.Д. Никонов, И.В. Антонюк [и др.] // Вест. Новосиб. гос. ун-та. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 7–13. – (Сер. Биология, Клиническая Медицина).
49. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности / Н.Б. Лаура, И.О. Буштырева, О.В. Воронова [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 30–31.

50. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
51. Глухова, Е.В. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите / Е.В. Глухова, И.Н. Шаховская // Тольят. мед. консилиум. – 2011. – № 1–2. – С. 38–44.
52. Глуховец, Б.И. Маточные кровотечения: этиология, патогенез, морфологическая диагностика / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб., 2000. – С. 145–149.
53. Гнипова, В.В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности 1 триместра на основании исследования состояния эндометрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гнипова Виктория Викторовна. – М., 2003. – 20 с.
54. Городецкая, О.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных хроническим неспецифическим эндометритом / О.С. Городецкая, Д. Мелло, Р. Чандра // Современ. технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 150–151.
55. Гуркин, Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей / Ю.А. Гуркин. – СПб.: Фолиант, 2000. – 574 с.
56. Даренская, М.А. Закономерности изменений процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных СД 1 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Даренская Марина Александровна. – Иркутск, 2005. – 28 с.
57. Демидов, В.Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В.Н. Демидов, Б.С. Демидов, Л.А. Марченко // Ультразвук. диагн. в акуш., гинекол. и педиат. – 1993. – № 4. – С. 21–27.
58. Демидова, Е.М. Особенности стероидрецепторного аппарата эндометрия при привычном невынашивании беременности с

высоким риском инфекционных осложнений / Е.М. Демидова, М.Л. Алексеева, Е.А. Новиков // Акуш. и гинекол. – 1991. – № 9. – С. 10–12.

59. Демидова, Е.М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Демидова Елена Михайловна. – М., 1993. – 21 с.

60. Дерябин, Д.Г. Spectrum of microflora isolated from various areas of the female reproductive tract / Д.Г. Дерябин, А.А. Минаков, С.Д. Борисов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2001. – № 4. – С. 84–86.

61. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия / В.С. Корсак, О.И. Забелкина, Э.В. Исакова, Э.Н. Попов // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2005. – Т. 54, № 3. – С. 50–53.

62. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский [и др.] // Забайкал. мед. вест. – 2010. – № 2. – С. 32–35.

63. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов / под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.

64. Дифференциальный подход к лечению хронического эндометрита / Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, А.А. Лузин, О.Н. Богданова // Журн. рос. об-ва акушеров-гинекологов. – 2007. – № 2. – С. 19–21.

65. Добренькая, Г.С. Иммунобиохимические особенности течения воспалительных заболеваний придатков матки / Г.С. Добренькая // Журн. рос. об-ва акушеров-гинекологов. – 2009. – № 4. – С. 35–40.

66. Доброхотова, Ю.Э. Инфекционно-иммунологические аспекты неразвивающейся беременности: возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Р.И. Озерова // Пробл. репродукции. – 2006. – № 1. – С. 15–20.

67. Долгушин, И.И. Иммунологические и микробиологические аспекты действия низкоинтенсивного лазера на факторы местного иммунитета репродуктивного тракта женщин с хламидийной инфекцией / И.И. Долгушин, О.А. Гизингер, Л.Ф. Телешева // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2006. – № 4. – С. 105–109.

68. Долгушин, И.И. Нейтрофилы и гомеостаз / И.И. Долгушин, О.В. Бухарин. – Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2001. – 278 с.

69. Долгушин, И.И. Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза репродуктивного тракта женщин / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2005. – № 5. – С. 84–87.

70. Долгушина, В.Ф. Вирусные инфекции у беременных / В.Ф. Долгушина, А.Д. Макацария. – М., 2004. – 164 с.

71. Долгушина, В.Ф. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями / В.Ф. Долгушина // Акуш. и гинекол. – 2008. – № 4. – С. 16–19.

72. Долгушина, В.Ф. Factors of the local immune defence of the reproductive tract in pregnant women with vaginosis / В.Ф. Долгушина, Л.А. Смольникова, И.И. Долгушин // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2001. – № 4. – С. 89–93.

73. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окис-

лительного стресса / Е.Е. Дубинина // *Вопр. мед. химии.* – 2001. – № 6. – С. 561–581.

74. Дубницкая, Л.В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л.В. Дубницкая, Т.А. Назаренко // *Consilium Medicum.* – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 25–28.

75. Дугиева, М.З. Антиоксидантная терапия у больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки / М.З. Дугиева, Н.В. Стрижова, З.З. Багдасарова // *Рос. мед. журн.* – 2002. – № 6. – С. 27–30.

76. Дугиева, М.З. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных с гнойным воспалительным процессом придатков матки / М.З. Дугиева, Н.В. Стрижова, З.З. Багдасарова // *Акуш. и гинекол.* – 2003. – № 1. – С. 41–43.

77. Дударева, Ю.А. Применение озонотерапии в профилактике и лечении невынашивания беременности у пациенток с хроническим эндометритом и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дударева Юлия Алексеевна. – Барнаул, 2007. – 22 с.

78. Европейское руководство по лечению ХВЗОМТ. – 2001. – 856 с.

79. Евсеева, М.М. Естественные и преформированные физические факторы в восстановительном лечении женщин с последствиями хронического воспаления органов малого таза: автореф. дис ... д-ра мед. наук / Евсеева Марина Михайловна. – М., 2008. – 25 с.

80. Евтушенко, И.Д. Иммунологические характеристики женщин с ПНБ и активацией ЦМВ-инфекции / И.Д. Евтушенко // *Int. J. Immunorehabil.* – 1998. – № 8. – Р. 49–54.

81. Ежова, Л.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита / Л.С. Ежова, А.В. Шуршалина, Е.С. Силантьева // Акуш. и гинекол. – 2004. – № 6. – С. 54–56.

82. Ершов, Ф.И. Цитокины – новое поколение биотерапевтических препаратов / Ф.И. Ершов // Вест. РАМН. – 2006. – № 9–10. – С. 45–50.

83. Жаворонок, Т.В. Редокс-зависимые механизмы изменений функциональных свойств нейтрофилов при остром воспалении и окислительном стрессе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Жаворонок Татьяна Васильевна. – Томск, 2012. – 43 с.

84. Железнов, Б.И. Структурные и гистохимические особенности эндометрия женщин при применении внутриматочных контрацептивов различного типа / Б.И. Железнов Л.С. Ежова, Н.Б. Антипова // Акуш. и гинекол. – 1979. – № 7. – С. 43–45.

85. Жернова, Е.В. Эффекты дегидроэпиандростерона сульфата на индуцированный апоптоз лимфоцитов здоровых людей / Е.В. Жернова, С.А. Иванова // Физиол. человека. – 2010. – № 5. – С. 97–101.

86. Закономерности нарушения окислительного метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / Т.В. Жаворонок, Е.А. Степовая, Н.В. Рязанцева [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 12. – С. 10–14.

87. Зайнетдинова, Л.Ф. Клинико-иммунологическое обоснование локального применения индуктора эндогенного интерферона альфа-полудана в комплексной терапии хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зайнетдинова Лариса Фоатовна. – Челябинск, 1999. – 14 с.

88. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: ИФК «Фолиант», 2006. – 432 с.
89. Запертова, Е.Ю. Роль ряда цитокинов и интегринов в генезе привычного невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Запертова Екатерина Юрьевна. – М., 2005. – 17 с.
90. Здановский, В.М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пар с патологией эндометрия / В.М. Здановский, Н.В. Буравченко // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 39–42.
91. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин., Е.Б. Меньщикова. – М.: МАИК Наука / Интерпериодика, 2001. – 343 с.
92. Зенков, Н.К. Окислительный стресс при воспалении / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // Успехи соврем. биологии. – 1997. – Т. 117, вып. 2. – С. 155–171.
93. Значение противовоспалительных цитокинов в патогенезе сосудистых изменений в плаценте у больных с привычным невынашиванием беременности / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих [и др.] // АГ-инфо. – 2000. – № 1. – С. 14–15.
94. Измайлова, Л.В. Хронический эндометрит и ЭКО / Л.В. Измайлова // Жен. здоровье. – 2010. – № 5. – С. 37.
95. Изменения компонентов внеклеточного матрикса и его регуляторов в эндометрии женщин с привычным невынашиванием беременности / А.В. Кузнецова, В.С. Пауков, И.Н. Волощук [и др.] // Архив патол. – 2002. – Т. 64, № 1. – С. 18–22.
96. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса (обзор литературы) / Б.И. Айзикович,

И.В. Айзикович, Н.А. Хонина [и др.] // Пробл. репродукции. – 2005. – № 6. – С. 7–13.

97. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.П. Адаскевич. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 416 с.

98. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие (обзор литературы) / Е.Б. Рудакова, Н.В. Кучинская, О.Ю. Панова, С.И. Семенченко // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 132–136.

99. Инфекционные аспекты неразвивающейся беременности / Н.М. Подзолкова, В.Т. Истратов, Л.В. Захарова [и др.] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – М., 2001–2002. – Т. 1, № 1. – С. 22–23.

100. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак, О.В. Забелкина, Э.В. Исакова [и др.] // Пробл. репродукции. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 39–42.

101. Ищенко, Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ищенко Людмила Станиславовна. – Челябинск, 2007. – 22 с.

102. Ищенко, Л.С. Характер морфофункциональных изменений в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите / Л.С. Ищенко // Материалы III итог. науч.-практ. конф. молодых ученых ЧелГМА. – Челябинск, 2005. – С. 81–83.

103. К вопросу диагностики хронического эндометрита / Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, О.Н. Богданова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – № 2. – С. 11–14.

104. К вопросу о морфофункциональных аспектах хронического неспецифического эндометрита / А.Э. Али-Риза, А.Р. Котиков, А.К. Кириченко [и др.] // Сиб. мед. экспресс. – 2005. – № 4. – С. 1–5.

105. Кажина, М.В. Изменение микробиоценоза у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза после антибиотикотерапии / М.В. Кажина, А.И. Жмакин, Л.П. Титов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2005. – № 3. – С. 75–78.

106. Камышников, В.С. Система перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма / В.С. Камышников // Клин.-биохим. лаб. диагностика. – СПб., 2003. – С. 195–200.

107. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

108. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 120 с.

109. Кирющенко, П.А. Заболевания женской половой сферы. Принципы подготовки к беременности женщин с синдромом привычной потери беременности в I триместре / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов, М.С. Алексеева. – М.: Медицина, 2012. – 367 с.

110. Киселева, Н.И. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса при физиологической и осложненной гестозом беременности / Н.И. Киселева // Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 51–52.

111. Клеточный состав лимфоидных органов крыс-самок с экспериментальным острым воспалением внутренних половых органов после введения интерферона-гамма в разных суточных режимах / А.В. Шурлыгина, Т.И. Дергачева, И.Г. Ковшик [и др.] // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 2. – С. 114–116.

112. Клинико-диагностические аспекты хронического эндометрита / А.В. Лихачев, С.И. Мозговой, А.А. Лузин, О.Н. Богданова // Омск. науч. вест. – 2006. – № 2. – С. 250–254.

113. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н.М. Подзолкова, Т.В. Золотухина, Б.Б. Мукова [и др.] // Рос. вест. акушера-гинеколога. – Т. 3, № 2. – 2003. – С. 40–44.

114. Ковалева, Л.А. Возможности ферментной терапии при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Л.А. Ковалева // Рус. мед. журн. – 2010. – № 19. – С. 1162.

115. Козлов, В.К. Оксидативный стресс в патогенезе дисфункции иммунной системы при инфекционной патологии. Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии / В.К. Козлов, В.В. Стельмах // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы междунар. евро-азиат. конгр. по инфекц. болезням. – Витебск, 2008. – Т. 1. – С. 94–95.

116. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М.: Триада-Х, 2003. – 426 с.

117. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии / В.Н. Серов, Е.А. Коган, Е.С. Силантьева [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 3. – С. 46–50.

118. Конопля, А.А. Иммунные расстройства у больных хроническим сальпингоофоритом: взаимосвязь со структурно-функциональными свойствами эритроцитов и процессами перекисного окисления, фармакокоррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Конопля Алексей Александрович. – М., 2010. – 48 с.

119. Корнеева, И.Е. Значение эндоскопических методов обследования при бесплодном браке / И.Е. Корнеева // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2001. – № 3. – С. 52–56.

120. Корнеева, И.Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Корнеева Ирина Евгеньевна. – М., 2006. – 48 с.

121. Корнилова, Т.Ю. Роль инфекционного фактора в патогенезе невынашивания беременности / Т.Ю. Корнилова, С.К. Власова, Н.Н. Чернова // Мать и Дитя: материалы 7-го Рос. форума. – М., 2005. – С. 107–108.

122. Коррекция свободнорадикального окисления липидов при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов / А.Д. Беляевский, А.С. Согилян, З.А. Немкова [и др.] // Общая реаниматол. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 46–49.

123. Костюк, С.А. Окислительный стресс при урогенитальных инфекциях: активация перекисного окисления липидов и истощение системы антиоксидантной защиты / С.А. Костюк, Н.Д. Коломиец // Мед. новости. – 2008. – № 16. – С. 75–79.

124. Котиков, А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Котиков Алихан Русланович. – Новосибирск, 2007. – 18 с.

125. Котиков, А.Р. Хронический эндометрит и нарушения репродукции (обзор литературы) / А.Р. Котиков, В.А. Хоржевский // Сиб. мед. обозрение. – 2005. – № 4. – С. 9–12.

126. Краснопольский, В.И. Гнойная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина. – М.: МЕДпресс, 2001. – 282 с.

127. Кузнецова, А.В. Иммуноморфология хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кузнецова Алла Викторовна. – М., 2001. – 23 с.

128. Кузнецова, А.В. Хронический эндометрит / А.В. Кузнецова // Архив патол. – 2000. – Т. 62, № 3. – С. 48–52.

129. Кузьмин, А.В. Локальная эндоскопия в отборе и подготовке пациенток к программе ЭКО и ПЭ / А.В. Кузьмин, К.Ю. Сагамонова, В.И. Орлов // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонидова. – М: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 178–220.

130. Кузьмина, М.А. Комплексная восстановительная немедикаментозная терапия в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и синдромом хронической тазовой боли / М.А. Кузьмина // Акуш. и гинекол. – 2008. – № 4. – С. 36–39.

131. Кузьмичев, Л.Н. Диагностика и коррекция инфекционного статуса супружеских пар в программе ЭКО / Л.Н. Кузьмичев // Практическая гинекология / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. – М., 2001. – С. 424–436.

132. Кулаков, В.И. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки / В.И. Кулаков, А.С. Анкирская, С.М. Белобородов // Гинекология. – 2002. – № 5. – С. 23–25.

133. Кулаков, В.И. Иммунология репродукции / В.И. Кулаков, Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Вест. РАМН. – 1999. – № 4. – С. 44–48.

134. Кулаков, В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кула-

кова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.

135. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 5/6. – С. 302–304.

136. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Практическая гинекология / под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. – М., 2006. – С. 246–252.

137. Кулаков, В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): руководство для врачей / В.И. Кулаков, Б.В. Леонова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 782 с.

138. Кулинский, В.И. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.

139. Курило, Л.Ф. Уровень нерасхождения хромосом на разных стадиях развития мужских половых клеток человека / Л.Ф. Курило, В.О. Шаронин, С.Г. Ворсанова // Пробл. репродукции. – 1998. – № 6. – С. 50–56.

140. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Лабыгина Альбина Владимировна. – Иркутск, 2010. – 38 с.

141. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая медицина, 2011. – 477 с.

142. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48–61.

143. Ларионова, М.Н. Вагинальная микрофлора и средства внутренней гигиены / М.Н. Ларионова // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 60–62.

144. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 384 с.

145. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.

146. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Л.И. Титченко [и др.]. – М., 2007. – 25 с.

147. Лечение хронической тазовой боли у женщин с рецидивирующим эндометритом и циститом / А.И. Неймарк, Н.В. Шелковникова, Т.С. Таранина [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2011. – № 4. – С. 20–23.

148. Липова, Е.В. Роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных процессов урогенитальной системы / Е.В. Липова // Вест. последиплом. мед. образования. – 2008. – № 1. – С. 13–16.

149. Лузин, А.А. Оптимизация врачебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с аномальными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лузин Александр Александрович. – Омск, 2009. – 22 с.

150. Лузин, А.А. Тактика ведения пациенток с хроническим эндометритом / А.А. Лузин, О.Н. Богданова, О.Ю. Соколова // Инно-

вационные медицинские технологии в многопрофильной клинике: материалы науч.-практ. конф. – Омск, 2008. – С. 23–25.

151. Магзумова, Н.М. Процессы глутатионовой детоксикации у женщин, страдающих бесплодием / Н.М. Магзумова, Ф.Х. Иноятова // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2002. – Т. II, вып. 3. – С. 98–100.

152. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике хронического эндометрита / Е.А. Кулабухова, В.О. Панов, А.И. Волобуев [и др.] // Журн. Рос. об-ва акушеров-гинекологов. – 2005. – № 2. – С. 40–44.

153. Макацария, А.Д. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А.Д. Макацария, В.Ф. Долгушина. – М.: Триада-Х, 2004. – 80 с.

154. Манухин, И.Б. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности / И.Б. Манухин, Т.П. Захарова // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2001. – № 5. – С. 54–55.

155. Марченко, Л.А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение): дис. ... д-ра мед. наук / Марченко Лариса Александровна. – М., 1997. – 285 с.

156. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление // М.: Медицина. – 1991. – 272 с.

157. Медведев, М.В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии / М.В. Медведев, В.В. Митьков. – М., 1997. – 380 с.

158. Меньшенина, Т.А. Течение беременности у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / Т.А. Меньшенина, М.Ю. Зильбер // Урал. мед. журн. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 82–87.

159. Микробиологические и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респи-

раторного и урогенитального трактов / Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин [и др.] // Вест. РАМН. – 2006. – № 1. – С. 3–5.

160. Микробиоценоз влагалища в норме и патологии // Урогенитальные инфекции у женщин: клиника, диагностика, лечение / под ред. В.И. Кисиной, К.И. Забирова. – М., 2005. – Гл. 1. – С. 10–45.

161. Микробный пейзаж и рецепторный статус эндометрия в условиях хронического воспаления / Е.Б. Рудакова, Н.В. Кучинская, О.Ю. Панова [и др.] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: материалы 11-й науч.-практ. конф. – Кемерово, 2007. – С. 316–319. (Прил. к журн. Вест. Кузбас. науч. центра; вып. № 4).

162. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / С.М. Белобородов, А.С. Анкирская, Б.В. Леонов [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2001. – № 3. – С. 29–33.

163. Микроэкология и показатели гуморального иммунитета влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий / Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, М.В. Кудрявцева [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2005. – № 3. – С. 65–69.

164. Микроэкология влагалища при дисбиозе / К.Р. Бондаренко, Г.Ф. Хасанова, Д.Р. Аглямова [и др.] // Мать и Дитя: материалы 9-го Всерос. науч. форума. – М., 2007. – С. 336–337.

165. Милованов, А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, В.Е. Радзинский. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 35–39.

166. Мингалева, Н.В. Гинекологическая заболеваемость и амбулаторно-поликлиническая помощь женщинам / Н.В. Мингалева // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и ист. мед. – 2007. – № 5. – С. 12–15.

167. Михнина, Е.А. Гормональная функция яичников и рецепция эстрадиола и прогестерона эндометрием у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Михнина Елена Андреевна. – СПб., 1995. – 20 с.

168. Можейко, Л.Н. Иммунологические нарушения у женщин с привычным невынашиванием беременности / Л.Н. Можейко, И.В. Зорина, Н.П. Смирнова // Инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Пленум Рос. асс. акушеров-гинекологов; Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии: 5-я Поволжская науч.-практ. конф. (Саратов, 23–24 июн. 1999 г.). – Саратов, 1999. – С. 117–118.

169. Мокеева, М.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодуляторов в комплексной этапной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Мокеева Марина Викторовна. – СПб., 2003. – 18 с.

170. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2007. – № 3. – С. 43–48.

171. Морфологические особенности хронического эндометрита / В.С. Пауков, Е.М. Демидова, А.В. Кузнецова [и др.] // Архив патол. – 2001. – Т. 63, № 5. – С. 8–13.

172. Морфометрические показатели и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с хроническим эндометритом / А.Э. Али-Риза, Л.Д. Зыкова, В.А. Хоржевский [и др.] // Актуальные вопросы современной патологии: материалы Всерос. юбил. науч.-практ. конф. патологоанатомов с междунар. участием к 100-летию проф. П.Г. Подзолкова (Красноярск, 20–22 окт. 2008 г.). – Красноярск, 2008. – С. 18–19.

173. Москалев, А.В. Инфекционная иммунология: учебное пособие / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков; под ред. чл.-корр. РАМН проф. Ю.В. Лобзина. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 170 с.

174. Назаренко, Т.А. Возможности энзимотерапии хронических эндометритов у пациенток репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, Л.В. Дубницкая // Пробл. репродукции. – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 25–28.

175. Назаренко, Т.А. Комплексная терапия патологической трансформации эндометрия / Т.А. Назаренко, Л.В. Дубницкая // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2007. – № 2. – С. 24–27.

176. Назаренко, Т.А. Применение препарата лонгидаза в комплексной терапии патологических изменений эндометрия / Т.А. Назаренко, Л.В. Дубницкая // Акуш. и гинекол. – 2007. – № 5. – С. 95–98.

177. Назарова, Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика): лекция / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.

178. Нарушение иммунорегуляторных механизмов у беременных с гиперандрогенией / Н.В. Селедцова, Н.А. Хонина, А.В. Дударева [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 1 (11). – С. 35–40.

179. Нарушения менструальной функции и микробный пейзаж эндометрия на фоне хронического эндометрита / Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, О.Н. Богданова [и др.] // Омск. науч. вест. – 2006. – № 3. – С. 211–215.

180. Насыров, Х.М. К прооксидантному действию медиаторов воспаления / Х.М. Насыров, Р.М. Кондратенко // Патол. физиол. и эксп. тер. – 1992. – № 3. – С. 12–14.

181. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 175 с.

182. Неймарк, А.И. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста / А.И. Неймарк, Н.В. Шелковникова // Акуш. и гинекол. – 2011. – № 4. – С. 100–103.

183. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н. Уचाкин, О.Н. Учакина, Б.В. Тобин, Ф.И. Ершов // Вест. РАМН. – 2007. – № 9. – С. 26–32.

184. Неронова, Н.А. Состояние репродуктивной функции и некоторые гормонально-метаболические нарушения у женщин с гипоталамическим синдромом и инфекциями, передающимися половым путём: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Неронова Наталья Анатольевна. – Иркутск, 2005. – 18 с.

185. Никулин, Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. – М.: Медицина, 2008. – 376 с.

186. Нормальная микрофлора генитального тракта здоровых женщин репродуктивного возраста / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, В.А. Молочков, Н.В. Зур // Вест. РАМН. – 2003. – № 9. – С. 48–52.

187. Обухова, Л.К. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов / Л.К. Обухова, Н.М. Эмануэль // Успехи химии. – 1983. – Т. 52. – С. 353–372.

188. Овчарук, Э.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии / Э.А. Овчарук, К.А. Хадарцева // Вест. новых мед. технологий. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 181–182.

189. Овчинникова, В.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Овчинникова Владлена Вадимовна. – М., 2006. – 20 с.

190. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.]. // Новосибирск.: АРТА, 2008. – 284 с.

191. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

192. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2003. – № 5. – С. 85–111.

193. Орлова, В.С. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты / В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 36–39.

194. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови при предгравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности / В.М. Кулешов, А.П. Шваюк, О.М. Горбенко [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2007. – № 6. – С. 39–43.

195. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, А.А. Останин, Е.Р. Черных // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 2. – С. 11–15.

196. Особенности системного и местного цитокинового статуса у больных с сочетанной урогенитальной инфекцией / А.Р. Шабалин, А.А. Конопля, Л.В. Гертнер [и др.] // Систем. анализ и управление в биомед. системах. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 241–242.

197. Останин, А.А. Цитокиновый профиль семенной плазмы человека / А.А. Останин, Б.И. Айзикович, Е.Р. Черных // Пробл. репродукции человека. – 2006. – № 6. – С. 65–74.
198. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.
199. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2010. – Т. IX, № 4. – С. 57–60.
200. Оценка взаимосвязи между морфометрическими и иммуногистохимическими показателями эндометрия женщин с хроническим эндометритом / А.Э. Али-Риза, А.Р. Котиков, А.К. Кириченко [и др.] // Сиб. мед. экспресс. – 2007. – № 2. – С. 25–27.
201. Оценка уровней цитокинов у беременных женщин с вирусной инфекцией / Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук, И.В. Бахарева [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2007. – № 2. – С. 11–13.
202. Панасенко, О.М. Галогенирующий стресс и его биомаркеры / О.М. Панасенко, В.И. Сергиенко // Вест. РАМН. – 2010. – № 1. – С. 27–39.
203. Панова, Т.В. Дифференцированная профилактика невынашивания беременности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в анамнезе / Т.В. Панова, Т.С. Качалина // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 4–6.
204. Патент РФ 2003104391/15 Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления / Е.А. Михнина, В.Н. Эллиниди, Н.М. Калинина [и др.]. – Заявл. 02.10.2003; опубл. 09.10.2004.

205. Патологическая физиология / А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкой [и др.]. – М.: Триада-Х, 2000. – 574 с.
206. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом / В.Л. Коваленко, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков [и др.] // Архив патол. – 2008. – № 2. – С. 6–8.
207. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова, В.А. Петрова, Н.В. Корнакова [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 52–56.
208. Петерсен, Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии: пер. с англ. / Э.Э. Петерсен; под общ. ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
209. Петров, Р.В. Оценка иммунного статуса человека: методические рекомендации / Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Чередеев. – М., 1992. – 36 с.
210. Петров, Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров // Фунд. исследования. – 2012. – № 1. – С. 85–88.
211. Петров, Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите / Ю.А. Петров // Валеология. – 2011. – № 4. – С. 44–50.
212. Петров, Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях / Ю.А. Петров // Казан. мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522–525.
213. Побединская, О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Побединская Олеся Сергеевна. – М., 2011. – 26 с.

214. Подзолкова, Н.М. Роль панорамной микрогистероскопии в динамике хронического эндометрита / Н.М. Подзолкова, Т.Г. Бархина, В.Б. Осадчев // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 41.
215. Показатели иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции / Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова, В.Н. Эллиниди [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 149. **213**
216. Покровский, В.И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь / В.И. Покровский // Вест. РАМН. – 2000. – № 11. – С. 3–6.
217. Покровский, В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев. – М., 1998. – 356 с.
218. Полторака, Е.В. Клинико-морфологические параллели при оценке состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, имеющих неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Е.В. Полторака, О.А. Лобода // Вест. Рос. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 3. – С. 116–117.
219. Полякова, В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в клетках крови здоровых людей разного возраста и пола / В.А. Полякова, Е.А. Винокурова, Т.Д. Журавлева // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 9. – С. 81.
220. Поносова, М.А. Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Поносова Мария Александровна. – Пермь, 2003. – 26 с.
221. Попова, Т.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Попова Татьяна Валерьевна. – М., 1990. – 24 с.
222. Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в

Российской Федерации / В.В. Рафальский, Е.В. Довгань, А.Н. Иванян [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2011. – № 5. – С. 88–93.

223. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апр. 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

224. Примак, Т.Д. Нервно-психические и метаболические изменения при острых инфекционных заболеваниях у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Примак Татьяна Дмитриевна. – Иркутск, 2004. – 38 с.

225. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М., 2009. – 208 с.

226. Ракитский, В.Н. Антиоксидантный и микроэлементный статус организма: современные проблемы диагностики / В.Н. Ракитский, Т.В. Юдина // Вест. РАМН. – 2005. – № 3. – С. 33–36.

227. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М., 2009. – 480 с.

228. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2011. – № 1. – С. 76–80.

229. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва // Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2003. – 305 с.

230. Результаты использования общей магнитотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим эндометритом и беспло-

дием / О.С. Городецкая, Р. Чандра, Д. Мелло, Г.О. Гречканев // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 69–72.

231. Ремезов, А.П. Системная энзимотерапия в комплексном лечении хронической хламидийной инфекции и простого герпеса с преимущественно генитальными поражениями / А.П. Ремезов // Венеролог. – 2005. – № 12. – С. 52–55.

232. Роль биологических свойств вагинальных лактобацилл в процессах колонизации / S.V. Cherkasov, T.M. Zabirova, A.V. Sbignev, I.V. Cherkasov // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2003. – № 4. – С. 61–64.

233. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2007. – № 3. – С. 5–10.

234. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопапов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 110–116.

235. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопапов [и др.] // Биомед. химия. – 2004. – № 2. – С. 15–17.

236. Роль хронического эндометрита в генезе ранних репродуктивных потерь / О.Ф. Серова, С.Ю. Марченко, М.И. Санаев [и др.] // Вест. последиплом. мед. образования. – 2010. – № 1. – С. 36–38.

237. Рудакова, Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Леч. врач. – 2010. – № 3. – С. 46–49.

238. Рудакова, Е.Б. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие / Е.Б. Рудакова, С.И. Семченко // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 132–135.

239. Рудакова, Е.Б. Патология гемостаза и хронический эндометрит как причины неудач и эмбрионических потерь при ЭКО / Е.Б. Рудакова, О.А. Лобода, Е.В. Полторака // Вест. Урал. мед. акад. науки. – 2008. – № 2. – С. 59–60.

240. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.

241. Руководство по безопасному материнству / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, Ю.И. Барашнев [и др.]. – М., 1998. – 179 с.

242. Русакевич, П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, профилактика / П.С. Русакевич. – Минск, 2000. – 350 с.

243. Рыскова, Н.Г. Исследование эндометрия у женщин в процессе обследования супружеских пар с бесплодием / Н.Г. Рыскова, А.В. Самойлова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: тез. 15-й междунар. конф. – Чебоксары, 2005. – С. 14–15.

244. С-реактивный белок: фактор воспаления, связывающий и инактивирующий ацетилхолин / П.Г. Назаров, И.Б. Крылова, Н.Р. Евдокимова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 32–35.

245. Савельева, Г.М. Акушерство / Г.М. Савельева. – М.: Медицина, 1998. – 816 с.

246. Савельева, Г.М. Эндоскопия в гинекологии / Г.М. Савельева. – М.: Медицина, 1999. – С. 70–109.

247. Савочкина, А.Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при его сочетании с хрониче-

ским эндометритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Савочкина Альбина Юрьевна. – Челябинск, 2006. – 26 с.

248. Сазонтова, Т.Г. Роль свободнорадикальных процессов и редоксигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Рос. физиол. журн. – 2005. – № 6. – С. 636–655.

249. Саидова, Р.А. Клинические аспекты применения утрожестана при лечении эндокринных форм невынашивания беременности / Р.А. Саидова, Ю.И. Семенова // Практ. врач. – 2004. – № 3. – С. 28–34.

250. Свиридов, М.А. Морфофункциональные особенности вагинальных эпителиоцитов женщин и роль нормальной микрофлоры в формировании микробиоценоза и колонизационной резистентности влагалища / М.А. Свиридов, И.И. Долгушин // Вест. новых мед. технологий. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 48–50.

251. Свободнорадикальное окисление липидов в биомембранах в норме и патологии. Биоантиокислители / под ред. Ю.П. Козлова. – М.: Наука, 1985. – С. 4–5.

252. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты): учебное пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Н.В. Кремень [и др.]. – М.: Академия естествознания, 2008. – 76 с.

253. Серов, В.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии / В.Н. Серов, И.Н. Звенигородский. – М.: Бином, 2003. – 139 с.

254. Серов, В.Н. Инфекционная патология влагалища / В.Н. Серов // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 39–41.

255. Серова, О.Ф. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения /

О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, М.В. Капустина // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 80–82.

256. Серова, О.Ф. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Серова Ольга Федоровна. – М., 2000. – 43 с.

257. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко. – М.: Триада-Х, 2004. – 208 с.

258. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2011. – 546 с.

259. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М., 2005. – 303 с.

260. Сидельникова, В.М. Привычное невынашивание и персистирующая вирусная инфекция (подготовка к беременности и ведение беременных) / В.М. Сидельникова // Рос. мед. журн. – 1999. – № 4. – С. 3–8.

261. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.

262. Сидоренко, В.Н. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы крови и возможности их коррекции у беременных женщин с гестозом / В.Н. Сидоренко // Мед. новости. – 2007. – № 5. – С. 84–86.

263. Сидорова, И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.А. Воробьев, Е.И. Боровкова // Акуш. и гинекол. – 2005. – № 2. – С. 7–9.

264. Сидорова, И.С. Неразвивающаяся беременность / И.С. Сидорова // Гинекология. – 2006. – № 3. – С. 4–7.

265. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян // Акуш., гинекол. и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 21–24.

266. Сизякина, Л.П. Место иммунокорректирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита / Л.П. Сизякина, Н.Г. Алубаева // Леч. врач. – 2010. – № 11. – С. 103–105.

267. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.

268. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.

269. Система перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита организма // Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / под ред. В.С. Камышникова. – СПб., 2003. – С. 195–205.

270. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В.А. Бурлев, О.Л. Шишканова, Н.А. Ильясова [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2010. – № 3. – С. 10–15.

271. Сковородникова, Н.Г. Клинические аспекты хронического эндометрита / Н.Г. Сковородникова: сб. ст.; под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск: Сиб. гос. мед. ун-т, 2011. – С. 183.

272. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М., 1999. – 591 с.

273. Соболева, Г.М. Активность матриксных металлопротеиназ-2 и -9 в сыворотке крови / Г.М. Соболева, А.В. Шуршалина, Г.Т. Сухих // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2006. – № 2. – С. 210–213.

274. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / В.Н. Эллиниди, Н.И. Давыдова, Н.М. Калинина [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2003. – Вып. 3. – С. 64–68.

275. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127–131.

276. Соколова, Ю.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом / Ю.А. Соколова, А.А. Лукач // Урал. мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 90–94.

277. Сорбционно-лимфогенная терапия в лечении хронического неспецифического эндометрита / Е.А. Устинова, Т.В. Овсянникова, О.А. Заливина [и др.] // Успехи совр. естествознания. – 2008. – № 2. – С. 97–98.

278. Состояние иммунной системы у женщин с бесплодием различного генеза / Д.Ф. Курбанова, Л.Э. Гусейнова, У.К. Асланова [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 37–40.

279. Состояние эндометрия при низкочастотной импульсной электротерапии у больных хроническим эндометритом / Е.С. Силантеева, Г.Н. Пономаренко, Е.А. Коган [и др.] // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2007. – № 2. – С. 38–41.

280. Сосюкин, А.Е. Липидный обмен и иммунная система / А.Е. Сосюкин, Д.А. Вологжанин, Н.М. Калинина // Вест. Рос. воен.-мед. акад. – 2003. – № 2. – С. 113–118.

281. Сочетание хронического эндометрита и невоспалительных заболеваний тела и шейки матки / Н.Д. Вартазарян, Г.Г. Агабекян, С.А. Канаян [и др.] // Архив патол. – 2005. – Т. 67, № 4. – С. 37–40.

282. Старовойтов, А.Г. Хронический эндометрит и гиперплазия эндометрия / А.Г. Старовойтов // Безопасное материнство в XXI веке.: сб. материалов VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов. – М., 2007. – 63 с.

283. Степанькова, Е.А. Коррекция оксидативно-антиоксидантного дисбаланса при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин / Е.А. Степанькова, Н.К. Никифоровский, В.Г. Подопригорова // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 17–23.

284. Степанькова, Е.А. Особенности биорадикальных процессов при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза / Е.А. Степанькова, Н.К. Никифоровский, В.Г. Подопригорова // Здоровоохранение. – 2005. – № 4. – С. 48–52.

285. Стрижаков, А.Н. Потеря беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 224 с.

286. Стрижова, Н.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных с гнойным воспалительным процессом придатков матки / Н.В. Стрижова, М.З. Дугиева, З.З. Багдасарова // Акуш. и гинекол. – 2003. – № 1. – С. 31–43.

287. Стругацкий, В.М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога / В.М. Стругацкий, Н.Б. Маланова, К.Н. Арсланян. – М., 2005. – 276 с.

288. Сухинина, К.В. Особенности компонентного состава тела и состояния гормонально-метаболических систем при различных ва-

риантах течения ГСПП у девушек: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Сухинина Ксения Викторовна. – Иркутск, 2007. – 23 с.

289. Сухих, Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М.: РАМН, 2003. – 400 с.

290. Сухих, Г.Т. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина, В.Н. Верясов // Бюл. экп. биол. и мед. – 2006. – Т. 141, № 1. – С. 113–115.

291. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

292. Телешева, Л.Ф. Иммунологические факторы секретов репродуктивного тракта женщины: дис. ... д-ра мед. наук / Телешева Лариса Федоровна. – Челябинск, 2000. – 324 с.

293. Телешева, Л.Ф. Нейтрофилы и антиоксидантная активность цервикального секрета у женщин с острым воспалением верхнего отдела гениталий / Л.Ф. Телешева, И.И. Долгушин, Э.Н. Коробейникова // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2004. – № 3. – С. 90–92.

294. Тетруашвили, Н.К. Диагностика и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тетруашвили Нана Картлосовна. – М., 2000. – 22 с.

295. Титов, В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии и реакции воспаления / В.Н. Титов, В.В. Крылин, В.А. Дмитриев, Я.И. Яшин // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 7. – С. 3–14.

296. Титов, В.Н. Апо-Е, С-реактивный белок и аполиipoprotein(A) – белки-векторы переноса жирных кислот к клеткам рыхлой

соединительной ткани на этапах синдрома воспаления и при мутациях / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 8. – С. 3–12.

297. Титов, В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления / В.Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 7. – С. 3–12.

298. Тихомиров, А.Л. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 62–65.

299. Тихомиров, А.Л. Основы репродуктивной гинекологии / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: Медпрактика, 2003. – 200 с.

300. Тихомиров, А.Л. Современное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с использованием офлоксацина / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2000. – № 6. – С. 196–201.

301. Ткаченко, Л.В. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием инфекционно-воспалительной этиологии / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Журн. практ. врача-акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 33–35.

302. Ткаченко, Л.В. Факторы риска для возникновения нарушений репродуктивной функции / Л.В. Ткаченко // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2000. – № 3. – С. 36–39.

303. Тотчиев, Г.Ф. Реабилитация после неразвивающейся беременности / Г.Ф. Тотчиев, Д.Ч. Гульмухаммедова // Урал. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 81–85.

304. Троиц, Е.Б. Применение современных технологий в комплексном лечении хронического эндометрита / Е.Б. Троиц, К.А. Марченко // Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринол. им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 6. – С. 71.

305. Трубно-перитонеальное бесплодие и неудачные попытки ЭКО и ПЭ / В.С. Корсак, А.С. Болюдь, Э.В. Исакова [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезней. – 1999. – № 3. – С. 15–18.
306. Уварова, Е.В. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 189–195.
307. Унанян, А.Л. Современный взгляд на проблему хронического эндометрита / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Consilium Medicum. – 2012. – № 6. – С. 53–57.
308. Факторы хронизации воспалительного процесса у больных хроническим пиелонефритом / С.Д. Искандерова, Т.А. Кулдашев, С.А. Балтабаев [и др.] // Акт. пробл. гуман. и естест. наук. – 2012. – № 5. – С. 253–256.
309. Феоктистов, А.А. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения / А.А. Феоктистов, Т.В. Овсянникова, Д.П. Камилова // Гинекология. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 31–34.
310. Феоктистов, А.А. Хронический эндометрит и ЭКО / А.А. Феоктистов // Жен. здоровье. – 2008. – № 7. – С. 15.
311. Физиореабилитация при хроническом эндометрите: влияние на клеточную пролиферацию / Е.А. Коган, Е.С. Силантьева, А.В. Шуршалина [и др.] // Аллергол. и иммунол. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 72.
312. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М., 1998. – 347 с.

313. Флоренсов, В.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В.В. Флоренсов, Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2005. – Т. 54, № 2. – С. 44–49.
314. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
315. Хаитов, Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61–64.
316. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
317. Хамадянов, У.Р. Невынашивание беременности инфекционного генеза. Современные подходы к лечению / У.Р. Хамадянов, Д.Ф. Абсалямова // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 23–29.
318. Хамадянова, А.У. Свободнорадикальные процессы при хроническом рецидивирующем сальпингоофорите и их значение в выборе и контроле эффективности лечения / У.Р. Хамадянова // Мать и Дитя: материалы 9-го Всерос. науч. форума. – М., 2007. – С. 552–553.
319. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированном с хроническим эндометритом / В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева [и др.] // Архив патол. – 2009. – Т. 71, № 5. – С. 40–43.

320. Хачкурузов, С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / под ред. С.И. Рiskeвич. – СПб.: Элби, 2002. – С. 67–75.

321. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний: руководство / О.К. Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 1994. – 479 с.

322. Хоменко, Н.В. Взаимосвязь системы перекисного окисления липидов и иммунитета у женщин с привычным невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хоменко Наталья Владимировна. – Новосибирск, 2005. – 22 с.

323. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов / под ред. В.И. Бодяжиной. – М.: Медицина, 1978. – 120 с.

324. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности / М.И. Базина, А.Т. Егорова, Н.В. Бойчук [и др.] // *Мать и Дитя: материалы VII Рос. форума.* – М., 2005. – С. 69–70.

325. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е.Б. Рудакова, А.А. Лузин, О.Н. Богданова [и др.] // *Леч. врач.* – 2008. – № 10. – С. 6–10.

326. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности / Д.Ю. Айрапетов, О.С. Побединская, И.М. Ордянц, А.А. Гашенко // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2012. – № 1. – С. 77–83. – Спец. вып.

327. Хуцишвили, О.С. Клинико-диагностические аспекты хронического эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Хуцишвили Ольга Славьевна. – М., 2002. – 20 с.

328. Цитокиновый профиль у пациентов с генитальной формой хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией на фоне терапии кагоцелом / Т.В. Тутушкина, А.Е. Шульженко,

А.Н. Наровлянский [и др.] // Аллергия, астма и клин. иммунол. – 2003. – Т. 7, № 11. – С. 3–14.

329. Черкасов, С.В. Бактериальные механизмы колонизационной резистентности репродуктивного тракта женщин / С.В. Черкасов // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2006. – № 4. – С. 100–105.

330. Черняускене, Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

331. Чеснокова, Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Совр. пробл. науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 21–26.

332. Чистякова, Г.Н. Оценка системы цитокинов при беременности, осложненной гестозом / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 2. – С. 25–28.

333. Чурикова, М.С. Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 5. – С. 8–11.

334. Шебзухова, Ф.К. Изменение иммунного статуса и антиоксидантной защиты у женщин с урогенитальным хламидиозом / Ф.К. Шебзухова, Т.П. Бондарь / Саратов. науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 111–113.

335. Ширшев, С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности / С.В. Ширшев // Успехи совр. биол. – 1994. – Т. 114, № 2. – С. 223–237.

336. Шишканова, О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шишканова Оксана Леонидовна. – М., 2008. – 24 с.
337. Шуршалина, А.В. Нарушение репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом / А.В. Шуршалина // *Акушерство: национальное руководство*; под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М., 2007. – 637 с.
338. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии / А.В. Шуршалина // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 36–38.
339. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит / А.В. Шуршалина // *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению*; под ред. акад. В.И. Кулакова. – М., 2005. – С. 404–410.
340. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Шуршалина Анна Владимировна. – М., 2007. – 38 с.
341. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков, А.Э. Али-Риза, А.Н. Смирнов [и др.] // *Пробл. репродукции*. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 7–10.
342. Экстракорпоральная антибиотикотерапия и иммунотерапия в лечении хронических персистирующих урогенитальных инфекций у гинекологических больных / А.Н. Дробинская, Н.А. Хонина, Н.М. Пасман [и др.] // *Акуш. и гинекол.* – 2006. – № 5. – С. 21–23.
343. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease / R.B. Ness, K.E. Kip, S.L. Hillier [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, № 6. – P. 585–590.

344. A permissive retinoid X receptor/Thyroid hormone receptor heterodimer allows stimulation of prolactin gene transcription by thyroid hormone and 9-cis-retinoic acid / A.I. Castillo, R. Sanchez-Martinez, J.L. Moreno [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 502–513.

345. A role for glycoconjugates in hymen development the human feto-embryonic defense hypothesis / G.F. Clark, S. Oehninger, M. Patankar [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol. 11, № 3. – P. 467–473.

346. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss / M.D. Bates, S. Quenby, K. Takakuwa, P.M. Jonson // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 17, № 9. – P. 2439–2444.

347. Abraham, A.H. Pelvis inflammatory disease epidemiology / A.H. Abraham // *Zbl. Gynecol.* – 1978. – Vol. 110, № 7. – P. 423–431.

348. Achache, H. Endometrium receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache, A. Revel // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 731–746.

349. Agarwal, A. Oxidants and antioxidants in human fertility / A. Agarwal // *Middle East. Soc. Fertil. J.* – 2004. – Vol. 9. – P. 187–197.

350. Aghajanova, L. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation / L. Aghajanova // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1034. – P. 176–183.

351. Alpin, J.D. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy / J.D. Alpin, A.K. Charlton, S. Ayad // *Cell. Tiss. Res.* – 1988. – Vol. 253, № 1. – P. 231–240.

352. Altered expression of genes involved in the production and degradation extracellular matrix in patients with unexplained infertility

and recurrent miscarriages / V. Jokimaa, H. Kujari, S. Oksjoki, E. Vurio // *Moll. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1111–1116.

353. Ames, B.N. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging / B.N. Ames, M.K. Shigenada, T.M. Hagen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90, № 17. – P. 7915–7922.

354. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during menstrual cycle / H.J.M.M. Mertens, M.J. Heineman, P.H. Theunissen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 58–65.

355. Angioni, A.R. Effects of chronic retinoid administration on pituitary function / A.R. Angioni // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28, № 11. – P. 961–964.

356. Antonio, M.A. Pregnancy loss what it means to women who miscarry and their partners / M.A. Antonio, S.E. Hawes, S.L. Hillier // *J. Infect. Dis.* – 2003 – Vol. 36, № 9. – P. 2439–2444.

357. Ankum, W.M. Management of spontaneous miscarriage in the first trimester: An example of putting informed shared decision making into practice / W.M. Ancum, M.W. Waard, J.E. Bindels // *Br. Med. J.* – 2001. – № 6. – P. 1343–1346.

358. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women / W.W. Andrews, J.C. Hauth, S.P. Cliver [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 1611–1616.

359. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis / J.F. Peipert, R.B. Ness, D.E. Soper [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 83–87.

360. Bast, A. Oxidation stress. Biochemistry and human disease / A. Bast, P. Goris // *Pharm. Weekbl. Sci.* – 1990. – Vol. 3. – P. 117–127.

361. Beer, A.E. Reproductive medicine program finch university of health science / A.E. Beer, J.Y. Kwak. – Chicago: Medical School, 2000. – 96 p.
362. Behrman, H.R. Oxidative stress and the ovary / H.R. Behrman, P.H. Kodaman, S.L. Preston // *J. Soc. Gynecol. Invest.* – 2001. – Vol. 8. – P. 40–42.
363. Betteridge, D.J. What is oxidative stress? / D.J. Betteridge // *Metabolism.* – 2000. – Vol. 49. – P. 1865–1874.
364. Bhatt, D.L. Oxidative stress and heart disease / D.L. Bhatt, F.Y. Paskhow // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 1–86.
365. Blastocyst-endometrium interaction – inter twining a cytokine network / J.C. Bueno-Sanchez, J.F. Castro-Alvares, W.A. Castro-Rendon, C. Gurzman-Martinez // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2006. – Vol. 3639, № 11. – P. 1373–1385.
366. Bravin, B.J. Fungi, protozoa, BV / B.J. Bravin // *Rev. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 7, № 5 – P. 579–603.
367. Brown, D.J. A review of vitamins A, C, and E and their relationship to cardiovascular disease / D.J. Brown, J. Goodman // *Clin. Excell. Nurse Pract.* – 1998. – Vol. 2, № 1. – P. 10–22.
368. Bubanovic, I. 1-alfa-25-dihydroxy-vitamin-D3 as new immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion / I. Bubanovic // *Med. Hypothes.* – 2004. – Vol. 63, № 2. – P. 250–253.
369. Buckley, C.H. Biopsy pathology of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox. – Arnold, 2002. – 120 p.
370. Burdon, R. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation / R. Burdon // *Free Radic. Biol. Med.* – 1995. – Vol. 18. – P. 775–794.
371. Burney, R.O. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women

with endometriosis / R.O. Burney, S. Talbi, A.E. Hamilton // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148. – P. 3814–3823.

372. CDC. Update to CDCs sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006 Fluoroguinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections // *MMWR*. – 2007. – Vol. 56. – P. 332–336.

373. Chaing, K. Estrogen, neutrophils oxidation / K. Chaing, S. Parthasarathy, N. Santanan // *Life Sci*. – 2004. – Vol. 75. – P. 2425–2438.

374. Cicinelli, E. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli // *Gynecol. Obstet. Invest*. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 108–115.

375. Clifford, K. Endometrial CD56+ natural killer cell in women with recurrent miscarriage: A histomorphometric study / K. Clifford, A.M. Flanagan, L. Regan // *Hum. Reprod*. – 1999. – Vol. 14, № 11. – P. 2727–2730.

376. Comparative anatomy and phylogenetic distribution of the mammalian cecal appendix / H. F. Smith, R. E. Fisher, M. L. Everett, R. Randal Bollinger // *Journal of Evolutionary Biology*. – 2009. – Vol. 22, № 10, P. 1984–1999.

377. Czernobilsky, B. Endometritis and infertility / B. Czernobilsky // *Fertil. Steril*. – 1978. – Vol. 30, № 2. – P. 119–130.

378. Decidual natural killer cells: Key regulators of placental development (a review) / A. Croy, S. Chantakru, S. Esadeg [et al.] // *J. Reprod. Immun*. – 2002. – Vol. 57, № 1–2. – P. 151.

379. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis / D. Amrita, M.S. Raju, K. Athil-

akshmi [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, № 30. – P. 12542–12547.

380. Dey, S.K. Molecular cues to implantation / S.K. Dey, H. Lim, J. Reese, K. Sanoy // Endocrin. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 341–347.

381. Differential roles of B cell and IFN- γ -secreting CD4+ T cell in innate and adaptive immune control of genital herpes simplex virus type 2 infection in mice / A.M. Harandi, B. Svennerholm, J. Holmgren, K. Eriksson // J. Gen. Virol. – 2001. – Vol. 82, № 4. – P. 845–853.

382. Effect of He-Ne laser treatment on the level of lipid oxidation products in experimental cataract of rabbit eyes / M. Mileva, G. Zlatева, S. Karabasheva [et al.] // Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 22, № 9. – P. 679–681.

383. Endogenous natural killer enhancing factor-B increases cellular resistance to oxidative stresses / H. Shau, A. Kim, C. Hedrick [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – Vol. 22, № 3. – P. 497–507.

384. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery / W.W. Andrews, R.L. Goldenberg, J.C. Hauth [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 739–745.

385. Bessmertnaia, V.S. Endometrial morphological and immunohistochemical features in females with primary and secondary infertility / V.S. Bessmertnaia // Arch. Patol. – 2008. – Vol. 70, № 4. – P. 31–34.

386. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery / W.W. Andrews, R.L. Goldenberg, J.C. Hauth [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 739–745.

387. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty, R.B. Ness, A. Amortegui [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 141–148.

388. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome / L.O. Eckert, S.E. Hawes, P.K. Wolner-Hanssen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186. – P. 690–695.

389. Eschenbach, D.A. Acute pelvic inflammatory disease / D.A. Eschenbach // *Urol. Clin. N. Am.* – 1984. – Vol. 11. – P. 65–81.

390. Faust, Z.G. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cell / Z.G. Faust, D. Rukavina // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1999. – Vol. 42, № 10. – P. 71–75.

391. Fetal immunological and haematological changes in intrauterine infection / S.K. Tying, B. Thilaganathan, S.G. Carroll [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 418–421.

392. Garland, S.M. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy / S.M. Garland, F.N. Chuileanna, C. Satzke // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 169–183.

393. Gardiner, G.E. Guilt and emptiness women's experiences of miscarriage / G.E. Gardiner, C. Heinemann, A.W. Bruce // *Health Care Women Int.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 92–96.

394. Georgijevic, A. Bacterial vaginosis. Epidemiology and risk factors / A. Georgijevic, S. Cjukic-Ivancevic, M. Bujko // *Srp. Arh. Ceiok. Lek.* – 2000. – Vol. 128, № 1–2. – P. 29–33.

395. Gilmore, H. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal break down / H. Gilmore, D. Fleischhacker, J.L. Heach // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38. – P. 581–584.

396. Glasser, S.R. The endometrium / S.R. Glasser, J.D. Aplin. – Taylor and Francis, 2002. – 675 p.

397. Guilt and emptiness women's experiences of miscarriage / A. Adolfsson, P.G. Larsson, B. Wijma [et al.] // *Health Care Women Int.* – 2004. – Vol. 25, № 6. – P. 543–560.
398. Gurenek, L. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis C patients before and after regulated interferon alfa-2b plus ribavirin therapy / L. Gurenek, A. Acar, A. Aydin // *J. Translat. Med.* – 2006. – Vol. 4. – P. 146–154.
399. Haddad, J.J. Oxygen-sensitive pro-inflammatory cytokines, apoptosis signaling and redox-responsive transcription factors in development and pathophysiology / J.J. Haddad // *Cytokin. Cell. Mol. Ther.* – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 25–30.
400. Haggerty, C.L. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty, R.B. Ness // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2006. – Vol. 4. – P. 235–247.
401. Haggerty, C.L. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188, № 1. – P. 141–148.
402. Halliwell, B. *Free radicals in Biology and Medicine* / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – Oxford: University Press, 2003. – 936 p.
403. Hill, J.A. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure / J.A. Hill, B.C. Choi // *J. Reprod. Fert Suppl.* – 2000. – Vol. 55. – P. 91–97.
404. Hill, J.A. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion / J.A. Hill, K. Polgar, D. Anderson // *J. Am. Med. Ass.* – 1995. – Vol. 273, № 24. – P. 1933–1936.
405. Hinckley, M.D. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: Feasibility and findings / M.D. Hinckley, A.A. Milki // *JSLs.* – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 103–107.

406. Hissin, P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hissin, R. Hilf // *Ann. Biochem.* – 1976. – Vol. 74. – P. 214–226.

407. Human natural killer cell a unique innate immunoregulatory role for the CD56 bright subset / M. Cooper, T. Fehniger, S. Turner [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97, № 10. – P. 3146–3151.

408. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause / M. Snijders, A. de Goeij, M. Debets [et al.] // *J. Reprod. Fertil.* – 1992. – Vol. 94. – P. 363–371.

409. Immunohistochemical characterization of leukocytic subpopulations in chronic endometritis / O. Tawfik, S. Venuti, S. Brown [et al.] // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1996. – № 4. – P. 282–287.

410. Immunohistochemical characterization of the inflammatory infiltrate in the human endometrium prior to in vitro fertilization and embryo transfer / L. Carbillon, A.I. Lemaistre, A. Manoux [et al.] // *Pathol. Biol.* – 1998. – Vol. 46, № 1. – P. 21–28.

411. Influence of two hydroxyalkenals on monocyte immune phagocytosis / D. Roccatello, C. Rollino, M. Curzio [et al.] // *IRCS Med. Sci.* – 1985. – Vol. 13. – P. 135–136.

412. Inhibition of human endometrial stromal cell proliferation by interleukin 6 / P.N. Zarmakoupis, S.E. Rier, G.B. Maroulis, J.L. Becker // *Hum. Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 9. – P. 2395–2399.

413. Jarrel, J.F. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain / J.F. Jarrel // *J. Obstet. Gynecol. Can.* – 2005. – Vol. 27. – P. 781–826.

414. Johnston-MacAnanny, E.B. Chronic endometritis is common in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization /

E.B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L.L. Engmann [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 437–441.

415. Joyce, S. Natural T cell cranking up the immune system by prompt cytokine secretion / S. Joyce // *PNAS.* – 2000. – Vol. 97, № 13. – P. 6933–6935.

416. Kannar, V. Evaluation of the endometrium for chronic endometritis using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H.K.M. Lingaiah, V. Sunita // *J. Lab. Phys.* – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 69–73.

417. Kemp, M. Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: A perspective in redox systems biology / M. Kemp, Y.-M. Go, D.P. Jones // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44. – P. 921–937.

418. Kerr-Leighton, J.A. Chronic endometritis plasma cells in the hysterectomy specimens of HIV-infected women: A retrospective analysis / J.A. Kerr-Leighton // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 6, № 4. – P. 186–190.

419. Kilic, A.O. Immunology of early pregnancy / A.O. Kilic, S.I. Pavlova, S. Alpay // *Gynekol. Pol.* – 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 31–39.

420. Kimberlin, D.F. Bacterial vaginosis: Association with adverse pregnancy outcome / D.F. Kimberlin. W.W. Andrews // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol. 22, № 4. – P. 242–250.

421. Kitaya, K.P. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K.P. Kitaya // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 3. – P. 1156–1158.

422. Klentzeris, L.D. The role of endometrium in implantation / L.D. Klentzeris // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 12. – P. 10–17.

423. Klebanoff, M.A. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis / M.A. Klebanoff, J.R. Schwebke, J. Zhang // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 267–272.
424. Kovaks, P. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome / P. Kovaks, Sz. Matyas, K. Boda // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2337–2341.
425. Kruse, C. Prospective, serial investigations of in vitro lymphocyte cytokine production, CD62 expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage / C. Kruse, K. Varming, O.B. Christiansen // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 11. – P. 2465–2472.
426. Krzysiek, J. Immunology of early pregnancy. I. Immunologically competent cells in the endometrium and deciduas / J. Krzysiek, G. Turowski // *Ginekol. Pol.* – 1996. – Vol. 67, № 9. – P. 467–471.
427. Larrea, E. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. Larrea, O. Beloqui, M.A. Munos-Navas // *Free Radic. Biol. Med.* – 1998. – Vol. 24. – P. 1235–1241.
428. Lamont, R.F. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora / R.F. Lamont, S.L. Duncan, D. Mandal // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 1001. – P. 516–519.
429. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIG receptor expression in human endometrium suggests a protein autocrine paracrine function in regulating embryo implantation / S.J. Addondanzo, P.S. Anderson, E.B. Cullinan, J.W. Polard // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 3115–3120.
430. Li, T.C. Endometrial factor in recurrent miscarriage / T.C. Li, E.M. Tuckerman // *Hum. Reprod. Update.* – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 43–52.
431. Localization of interleukin-1 type-1 receptor and interleukin-1 beta in human endometrium throughout the menstrual cycle / A. Frances,

F. Piguette, M.N. Polan, C. Simon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 549–555.

432. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hiller, M.A. Krohn [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 456–463.

433. Matsuoka, R. Regulation of estrogen activity in human endometrium: Effect of IL-1beta on steroid sulfatase activity in human endometrial stromal cells / R. Matsuoka, A. Yanaihara, H. Saito // *Steroids.* – 2002. – Vol. 67, № 7. – P. 655–659.

434. Mayne, S.T. Antioxidant nutrients and chronic disease use of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research / S.T. Mayne // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – P. 933–940.

435. Mertens, H.J.M.M. Androgen, estrogen and progesterone receptor expression in the human uterus during menstrual cycle / H.J.M.M. Mertens, M.J. Heineman, P.H. Theunissen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 58–65.

436. Mier-Cabrera, M. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis / M. Mier-Cabrera, L. Jimenez-Zamudio, E. Garcia-Latorre // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 118. – P. 6–16.

437. Milovanov, A.P. Non-developing pregnancy: Histological and immune histochemical markers of endocrine disorders in endometrial scrapes / A.P. Milovanov // *Arch. Pathol.* – 2008. – Vol. 70, № 6. – P. 22–25.

438. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.

439. Mosmann, T.R. Differentiation of subsets of CD4+ and CD8+ T cell / T.R. Mosmann, S. Sad, L. Krishnan // *Ciba Found. Symp.* – 1995. – Vol. 195. – P. 42–50.
440. Moses, M.A. The regulation of neovascularization of matrix metalloproteinases and their inhibitors / M.A. Moses // *Stem Cells.* – 1997. – Vol. 15. – P. 180–189.
441. Mount, S. Chlamydia trachomatis in the endometrium: Can surgical pathologists identify plasma cell? / S. Mount, P. Mead, K. Cooper // *Adv. Anat. Pathol.* – 2001. – Vol. 8, № 6. – P. 327–329.
442. Nardo, L.G. Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation widow and early pregnancy / L.G. Nardo // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 17, № 4. – P. 419–423.
443. Nataboff, K.M. Imaging the endometrium disease and normal variants / K.M. Nataboff, J.S. Pellirito, E. Ben-Levi // *Radiographic.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1409–1424.
444. Nicola, N.A. Guidebook to cytokines and their receptors / N.A. Nicola. – Oxford: University Press, 1994. – 284 p.
445. Niki, E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects / E. Niki // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 47. – P. 469–484.
446. Nomenclature for secreted regulatory proteins of the immune system (interleukins). WHO-IUIS Nomenclature Subcommittee on Interleukin Designation / W.E. Paul, T. Kishimoto, E. Melchers [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1992. – Vol. 88. – P. 367.
447. Oppenheim, J. Cytokine reference / J. Oppenheim, M. Feldman. – London: Academic Press, 2000. – P. 15–20.
448. Paavonen, J. Pelvis inflammatory disease / J. Paavonen // *Medicine.* – 2005. – Vol. 33, № 10. – P. 43–46.

449. Padayatty, S.J. Vitamin C as an antioxidant: Evaluation of its role in disease prevention / S.J. Padayatty // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2003. – Vol. 22. – P. 18–35.
450. Peuchmaur, M.L. Anaerobe Keime in gynacologis / M.L. Peuchmaur // *Zbl. Gynecol.* – 1989. – Vol. 109, № 18. – P. 1118–1125.
451. Piccinni, M.P. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women / M.P. Piccinni, E. Maggi, S. Romagnani // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 94, № 2. – P. 261–263.
452. Podzolkova, N.M. Endometrial persistent infection as one of reasons of early pregnancy loss / N.M. Podzolkova, M.J. Kirillov // *Book of abstracts 17th Eur. Congr. Obstet. Gynecol.* – Prague, 2002. – P. 29.
453. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E.A. Bambirra, A.F. Camargos // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 205–210.
454. Productive infection of human endometrial stromal cells by human cytomegalovirus / T.F. Kowalik, A.D. Yurochko, C.A. Rinehart [et al.] // *Virology.* – 1994. – Vol. 202, № 1. – P. 247–257.
455. Profile of cytokine mRNA expression in peri-implantation human endometrium / K.J. Lim, O.A. Odukoya, R.A. Ajjan [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 77–81.
456. Prospective pregnancy outcome in untrated recurrent miscarries with thyroid / F.H. Rusworthb, M. Backos, R. Rai [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 7. – P. 1637–1639.
457. Raghupathy, R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion / R. Raghupaty, M. Makhseed // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 713–718.

458. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis / J.M. Marrazzo, H.C. Wiesenfeld, P.J. Murray [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 5. – P. 617–624.
459. Robertson, W.B. A reappraisal of the endometrium in infertility / W.B. Robertson // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 209–226.
460. Ross, S.A. Retinoids in embryonal development / S.A. Ross, P.J. McCaffery, U.C. Dragel // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1021–1054.
461. Schneider, V.D. Vaginitis including bacterial vaginosis / V.D. Schneider // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1982. – Vol. 6, № 4. – P. 389–391.
462. Scott, B. Oxidative stress – oxidants and antioxidants / B. Scott, O. Aruoma, P. Evans // *Exp. Physiol.* – 1997. – Vol. 82. – P. 291–295.
463. Sharkey, A.M. The endometrium as a cause of implantation failure / A.M. Sharkey, S.K. Smith // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 289–307.
464. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors / J. Ihle, B. Witthuhn, F. Quelle [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 369–398.
465. Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor / W. Holmes, J. Lee, W. Kuang [et al.] // *Science.* – 1991. – Vol. 253. – P. 1278–1280.
466. Sun, Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis / Y. Sun // *Free Radic. Biol. Med.* – 1990. – Vol. 8. – P. 583–599.
467. Szczepanska, M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle / M. Szczepanska, J. Kozlik, J. Skrzypczak // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 1288–1293.

468. Thabet, M.A. Vitamin E in renal therapeutic regimens / M.A. Thabet, J.C. Chan // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 1790–1801.
469. The association of chronic endometritis with preterm birth / E.G. Knudtson, C. Shellhaas, J.A. Stephens [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. – P. 337–340.
470. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion / A. Galan, R. Herrer, E. Connor, D. Valbuena // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 64, № 4. – P. 1283–1287.
471. The interleukin-1 system and human implantation / C. Simón, A. Mercader, M.J. Gimeno, A. Pellicer // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37, № 1. – P. 64–72.
472. The role of Bcl-2 expression in EGF inhibition of THF-6/IFN-induced villous trophoblast apoptosis / S. Ho, B. Winkler-Lowen, R. Herrer [et al.] // *Placenta.* – 1999. – Vol. 20, № 5/6. – P. 423–430.
473. Thiery, J.P. Cell adhesion in development: A complex signaling network / J.P. Thiery // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2003. – Vol. 13, № 4. – P. 365–371.
474. Thurman, A.R. Chronic endometritis in DMPA users and *Chlamydia trachomatis* endometritis / A.R. Thurman, C.H. Livengood, D.E. Soper // *Contraception.* – 2007. – Vol. 76, № 1. – P. 49–52.
475. Torry, D.S. Angiogenesis and the expression of VEGF in endometrium and placenta / D.S. Torry, R.S. Torry // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37. – P. 21–29.
476. Trombospondin-1 an inhibitor of angiogenesis is regulated by progesterone in human endometrium / P. Bornstein, M. Iruela-Arispe, P. Poster, E.H. Sage // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 403–412.

477. Two signals are necessary for cell proliferation induced by a cytokine receptor gp130 / T. Fukata, M. Hibi, J. Yamanaka [et al.] // *Immunity*. – 1996. – Vol. 5. – P. 449–460.

478. Tying, S.K. Fetal immunological and haematological changes in intrauterine infection / S.K. Tying, B. Thilaganathan, S.G. Carroll // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 101. – P. 418–421.

479. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive / G. Flavo, M.D. Oliveira, G. Vicente [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 1371–1375.

480. Vassiliadou, N. Functional studies of human decidua in spontaneous early pregnancy loss: effect of soluble factors and purified CD56+ lymphocytes on killing of natural killer- and lymphokine-activated killer-sensitive targets / N. Vassiliadou, J.N. Bulmer // *Biol. Reprod.* – 1998. – Vol. 58, № 4. – P. 982–987.

481. Washington, A.E. Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease. Trends and projections, 1983 through 2000 / A.E. Washington, P. Katz // *J. Am. Med. Ass.* – 1991. – Vol. 266. – P. 2565–2569.

482. Webster, R.P. Protein nitration in placenta – functional significance / R.P. Webster, V.H. Roberts, L. Myatt // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29. – P. 985–994.

483. Westrom, L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries / L. Westrom // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 138. – P. 880–892.

484. Wilson, R. Abnormal cytokine levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage / R. Wilson, C. Jenkins, H. Miller // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 115, № 1. – P. 51–54.

485. Witz, G. Inhibition by reactive aldehydes of superoxide anion radical production in stimulated human neutrophils / G. Witz, N.I. Lawrie, M.A. Amoroso // *Chem. Biol. Int.* – 1985. – Vol. 53. – P. 13–53.

486. Yamada, H. Cell-mediated immunity to trophoblast antigens in women with recurrent spontaneous abortions / H. Yamada, K. Polgar, J. Hill // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 170, № 1. – P. 1339.

487. Yucebilgin, M.S. Comparison of hydrosonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of infertile patients / M.S. Yucebilgin, E. Aktan, K. Bozkurt // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 31, № 1. – P. 56–58.

488. Zamora, R. Feed-back inhibition of oxidative stress by oxidized lipid/amino acid reaction products / R. Zamora, M. Alaiz, F.I. Hidalgo // *Biochemistry.* – 1997. – Vol. 36. – P. 15765–15771.