

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ВАСЮХИНА АННА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭНДОМЕТРИЯ  
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКО У ЖЕНЩИН  
С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
доцент  
Балтер Р.Б.

Самара – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИНЫ С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ К ЭКО.....</b>	<b>11</b>
1.1. Качественные характеристики (гистологические, рецепторные, иммуногистохимические) эндометрия в различные периоды менструального цикла при трубно-перитонеальном бесплодии.....	11
1.2. Оценка гормонального воздействия на эндометрий при подготовке женщины к ЭКО.....	22
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>31</b>
2.1. Методы исследования клинико-социального состояния больных с трубно-перитонеальным бесплодием .....	31
2.2. Методы определения состояния эндометрия в процессе подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО (гистероскопия, биопсия эндометрия, гистологическое исследование).....	32
2.3. Методы определения гормонов (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови.....	34
2.4. Методы оценки CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в эндометрии иммуногистохимическим методом.....	35
2.5. Методы бактериостатического и бактериологического исследования..	37
2.6. Статистическая обработка материала .....	40
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....</b>	<b>41</b>
3.1. Социальная и медицинская характеристика женщин выделенных групп с оценкой их соматического здоровья.....	41
3.2. Оценка менструальной функции и гинекологического статуса женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.....	48

<b>Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (CD56+, CD16+ И МАРКЁРА АКТИВАЦИИ HLA-DR(II)+) И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ДО НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО.....</b>	<b>61</b>
4.1. Оценка гормонального профиля у женщин в группах до начала протокола ЭКО.....	61
4.2. Определение иммуногистохимических показателей и гистологической структуры эндометрия у женщин в группах .....	66
4.3. Результаты бактериологического исследования аспирата из полости матки у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.....	73
<b>Глава 5. ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО И СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ .....</b>	<b>76</b>
5.1. Изменения эндометрия и результат ЭКО при использовании стандартного протокола.....	76
5.2. Изменения эндометрия и результат ЭКО при использовании расширенного протокола подготовки.....	80
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>105</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>107</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>133</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</b>	<b>134</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2 .....</b>	<b>138</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) занимают всё более важное место в решении проблем воспроизводства населения и продолжают популяризироваться в современной гинекологической практике [М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева, Н.М. Файзуллина, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган, 2012; А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган, 2013; Т.А. Edgell, L.J. Rombauts, L.A. Salamonsen, 2013 и др.].

Отметим, что успех проводимых мероприятий во многом зависит от предварительной подготовки организма [Т.А. Казанцева, 2007; Ю.В. Комиссарова. 2010; A. Fukui, A. Funamizu, M. Yokota, K. Yamada, R. Nakamura, R. Fukuhara R. et al., 2011 и др.]. В частности, основополагающее значение имеет эндометрий как место nidации, имплантации и последующего развития беременности, а также подготовка материнского организма к приему бластоцисты, происходящая на нескольких уровнях. При этом основным показателем адекватности проводимой подготовки является состояние эндометрия [О.А. Алимова, 2011; О.Д. Мишнева, М.В. Самойлов, К.Г. Серебренникова, В.С. Бессмертная, 2011; Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели, 2014; A. Simon, N. Laufer, 2012 и др.].

**Степень разработанности тема исследования.** Несмотря на то, что эндометрий является одной из наиболее доступных для исследования тканей, он был и остается объектом пристального изучения [Е.М. Галлямова, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Е.В. Митюрин, 2014; Е.В. Дюжева, 2010; R. Li, J. Qiao, L. Wang, L. Li, X. Zhen, P. Liu, X. Zheng X., 2011 и др.]. До настоящего времени вопросы его физиологии и патологии, в частности связанные с подготовкой эндометрия к имплантации зародыша, продолжают широко обсуждаться [С.А. Кетлинский, 1995; B.S. Shapiro, S.T. Daneshmand, F.C. Garner, M. Aguirre, C. Hudson, T. Shyni, 2011; H. Okada, T. Tsuzuki, H. Shindoh, A. Nishigaki, K. Yasuda, H. Kanzaki, 2014 и др.].

В литературе рассматривается вторичная роль эндометрия при ановуляции. В то же время справедливо отметить, что стимуляция овуляции далеко не всегда приводит к наступлению беременности, причем главной причиной ненаступления или невынашивания гестации в такой ситуации является, видимо, нарушение процессов созревания эндометрия [А.Б. Барыкина, 2005; С.М. Boomsma, А. Kavelaars, М.Ј. Eijkemans, 2009 и др.].

Следует отметить, что особенностью нормального эндометрия является то, что имплантация в него происходит только тогда, когда он может обеспечить оптимальные условия (в том числе иммунологические) для развития плодного яйца [В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, 2004; М.А. Ускова, 2010; В.А. Lessey, К.Л. Holoch, J. Franasiak, L. Yuan, М.А. Fritz, S.L. Young, 2012 и др.].

В связи с изложенным вопросы подготовки эндометрия имеют решающее значение в успешности проведения процедуры ЭКО и определяют цель диссертационного исследования.

**Цель исследования** – оптимизация прегравидарной подготовки эндометрия для улучшения показателей ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать медико-социальный статус женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, планирующих ЭКО, с подробной характеристикой их соматического и гинекологического здоровья.

2. Оценить репродуктивный потенциал женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на основании качественных характеристик менструального цикла (уровня стероидных гормонов, наличия овуляции, полноценности лютеиновой фазы, морфологии эндометрия).

3. Сопоставить иммуногистохимические показатели эндометрия (CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+) у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с гистологическими показателями.

4. Обосновать целесообразность предложенного расширенного протокола подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО и оценить эффективность его применения на основании иммуногистохимических характеристик эндометрия.

5. Разработать схему комплексной подготовки эндометрия к ЭКО, основанную на применении препаратов, улучшающих состояние клеточного метаболизма, функции эндокринной и иммунной систем.

**Научная новизна работы.** На основании проведенных исследований установлено: у большинства женщин с трубно-перитонеальной формой бесплодия, несмотря на отсутствие гистологического подтверждения эндометрита, меняется иммуногистохимическая структура эндометрия, что проявляется в снижении экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в сочетании с изменениями содержания клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+ и маркер активации HLA-DR(II). Это отражается на результативности проведения ЭКО.

Выявленные аутоиммунные изменения эндометрия у женщин с хроническим эндометритом существенно ухудшают прогноз наступления беременности и требуют дополнительной прегравидарной подготовки, включающей гормональные и метаболические воздействия.

Установлено, что иммуноцитохимические и морфологические показатели состояния эндометрия не идентичны.

Введение в стандартный протокол подготовки к ЭКО комплекса противовоспалительных, гормональных и метаболических препаратов позволит увеличить количество положительных исходов в 3,5 раза.

**Теоретическая и практическая значимость.** На основании иммуноцитохимических и морфологических показателей состояния эндометрия разработан и внедрен расширенный протокол подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО, включающий противовоспалительные, гормональные и метаболические воздействия на эндометрий до проведения стимуляции овуляции у таких пациенток.

Включение расширенного протокола подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО позволяет существенно повысить результативность последнего.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных об оценке качественных характеристик (гистологических, рецепторных, иммуногистохимических) при трубно-перитонеальном бесплодии и особенностях их изменений при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Объектом исследования стали пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, проходящие подготовку к ЭКО. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологические – для выделения сравниваемых групп женщин, общеклинические, гистероскопия, биопсия эндометрия, гистологическое исследование биоптата, методы определения гормонов (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови, а также иммуногистохимическое определение CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в эндометрии. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием при сохраненном менструальном цикле и нормальном соотношении уровней половых гормонов в крови имеются иммуногистохимические изменения эндометрия, препятствующие нормальному развитию гестации.

2. Изменения иммуногистохимических характеристик эндометрия у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием связаны с хроническим

воспалительным процессом в органах репродуктивной системы и не зависят от уровня половых гормонов в крови и гистологических параметров эндометрия.

3. Введение в стандартный протокол подготовки противовоспалительных и гормональных средств и препаратов, улучшающих тканевый метаболизм, повышает результативность ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в 3,5 раза.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО внедрены в лечебно-диагностическую работу лечебно-профилактических учреждений, занимающихся клеточными технологиями: гинекологического отделения ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции»; гинекологического отделения ГБУЗ СО СГКБ № 9; родильного дома «Самарской городской клинической больницы № 2 им. Н.А. Семашко», куда поступают женщины на роды.

Разработан и апробирован расширенный протокол подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО, основанный на проведении противовоспалительной и ферментной терапии с последующей оценкой иммуногистохимических характеристик эндометрия. Ряд теоретических положений, сформулированных в диссертации, используется в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 СамГМУ. Более подробно материалы исследований излагаются при проведении семинарских занятий с интернами, клиническими ординаторами, врачами базовых учреждений, аспирантами.

**Личный вклад автора** заключается в проведении обследования 182 женщин репродуктивного возраста. Из них 84 женщины с трубно-перитонеальной формой бесплодия, которым подготовка к ЭКО проводилась по стандартному протоколу, составили основную группу, а 98 женщин с



трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме, составили группу сравнения.

Методика клинического обследования женщин обеих групп состояла из сбора анамнеза и объективного обследования с помощью общеклинических, гормональных, гистологических и иммуногистохимических исследований. У всех женщин были собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты автором получены лично.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного количества современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие в проведении исследования на всех этапах. Текст диссертации также написан лично автором.

**Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии №2: «Формирование репродуктивного здоровья женщин с позиции новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода, а также гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от экологической обстановки» (регистрационный номер 01201458499).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 3 (Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных) паспорта специальности.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях с международным участием «Молодые ученые XXI века – от идеи к практике», «Аспирантские чтения – 2015», «Аспирантские чтения – 2016», Поволжском региональном научном форуме по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети» (12.04.16-15.04.16), на заседаниях и семинарах ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», комиссии родовспоможения Самарской области.

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» 11.04.2016 г.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ в сборниках материалов всероссийских, областных и региональных научно-практических конференций, 4 работы в научном журнале из перечня ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материале и методах исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка сокращений, приложений.

Диссертация изложена на 141 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами, 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 218 источников, из них 86 отечественных и 132 зарубежных.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИНЫ С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ К ЭКО**

#### **1.1. Качественные характеристики (гистологические, рецепторные, иммуногистохимические) эндометрия в различные периоды менструального цикла и при трубно-перитонеальном бесплодии**

Одной из проблем современного акушерства и гинекологии продолжает оставаться бесплодие. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние десятилетия в сфере репродуктивных технологий, эффективность предлагаемых мер продолжает оставаться низкой [2, 12, 31]. По данным литературы, положительные результаты экстракорпорального оплодотворения составляют не более 30%. Во многом эта ситуация обусловлена недостаточной оценкой и подготовкой эндометрия [13, 22]. В связи с изложенным вопросы, касающиеся подготовки эндометрия к ЭКО, приобретают особую значимость.

Многие клиницисты подтверждают значение патологии эндометрия в патогенезе бесплодия, поскольку именно адекватное морфофункциональное состояние эндометрия является одним из определяющих моментов в благополучном исходе имплантации и развития эмбриона [23, 29, 37].

По данным ряда исследователей, у половины пациенток, планирующих ЭКО, отмечаются те или иные отклонения в морфофункциональном состоянии эндометрия. Исследования, проведенные Международным центром репродуктивной медицины (проф. Корсак В.С. и соавт., 2005), свидетельствовали о том, что патология эндометрия выявляется у 73,7% больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия [23].

По данным В.Е. Радзинского и соавт. (2009, 2012), хронический эндометрит является причиной невынашивания беременности в 70% случаев [53, 54].

Отметим, что в клинической практике диагностика хронического эндометрита долгое время оставалась достаточно сложной проблемой, поскольку имеются определенные особенности как структуры, так и функции эндометрия [81]. В частности, циклическое отторжение функционального слоя эндометрия во время менструации и его регенерация за счет клеточных элементов базального слоя обуславливает отек стромы [54, 76, 145], накопление больших гранулярных лимфоцитов, Т-лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов [3, 92, 146, 190]. В связи с этим лучшим временным промежутком для взятия биопсийного материала эндометрия считается 7-9 день менструального цикла, когда зона отторжения функционального слоя свободна от поверхностного функционального слоя [133, 169, 170].

В ряде работ, касающихся исследования иммуноморфологических изменений эндометрия, в частности проводимых Г.Т. Сухих и соавт. (2005-2012), подчеркивается, что хронический эндометрит следует рассматривать как клинико-морфологический синдром. При этом оценка только клинических симптомов заболевания верифицирует его лишь в половине случаев. В то же время морфологическое исследование подтверждает, что в основе хронического эндометрита лежит каскад патологических реакций, приводящий к нарушению не только цикличности трансформации ткани, но и её рецепции. Следует отметить, что аналогичного мнения придерживаются L.O. Eckert, S.E. Hawes (2002), которые также считали хронический эндометрит клинико-патологическим синдромом [118]. Все перечисленные изменения приводят к нарушениям процессов имплантации и вынашивания беременности [64, 65, 66].

Что касается морфологических особенностей хронического эндометрита, то клиницисты отмечают присутствие в эндометрии больших гранулярных клеток и определенные соотношения лимфоцитов и цитокинов [5, 9, 19, 139]. По данным литературы, для нормального эндометрия характерно нормальное распределение элементов белого ростка крови,

преимущественно в глубоких слоях эндометрия [21, 47, 69]. По иммуноморфологическому составу это преимущественно большие гранулярные клетки [7], Т-лимфоциты и макрофаги. При этом В-лимфоциты встречаются крайне редко [140, 142, 144, 148].

До последнего времени считалось, что полость матки стерильна, в связи с чем микробному фактору при хроническом эндометрите не придавалось должного значения. Однако современные исследования подтвердили высокий риск восходящего инфицирования при наличии в половых путях условно-патогенных микроорганизмов из группы факультативно анаэробных бактерий (эшерихии, протей, золотистый стафилококк) и анаэробных бактерий типа гарднерелл, бактероидов и вибрионов [46, 50, 132, 147]. Кроме того, в литературе имеются сведения о персистенции в эндометрии более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы. При этом отмечается, что только у 14% женщин выделяются монокультуры, у остальных присутствуют ассоциации 2-6 видов микроорганизмов [60, 77, 79, 87].

Формирование трубно-перитонеального бесплодия обусловлено также наличием персистирующей или перенесенной инфекции в малом тазу и маточных трубах и соответственно – возможностью обсеменения эндометрия микроорганизмами, что впоследствии тоже может привести к формированию хронического эндометрита [24, 26, 28, 32].

Предполагается, что в ответ на персистирующую инфекцию запускается иммунный ответ с реакцией гиперчувствительности замедленного типа, что в дальнейшем приводит к невынашиванию беременности или нарушениям процесса имплантации [43, 45, 48, 62].

Что касается морфологических проявлений хронического эндометрита, для него характерно наличие плазматических клеток в строме эндометрия, лимфоидных инфильтратов вблизи кровеносных сосудов и устьев желез, неравномерный фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий [16, 20, 27, 30].

В процессе исследования ультраструктуры эндометрия и экспрессии рецепторов в течение менструального цикла при хроническом эндометрите было установлено раннее истощение рецепторного аппарата, которое проявлялось в резком снижении экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов с началом фазы секреции как в железах, так и в строме эндометрия [18, 36, 49, 116]. Соответственно нарушались и процессы секреторной трансформации эндометрия, что в дальнейшем проявлялось в его неполноценности; секреторная трансформация желез и стромы протекала асинхронно [71, 78, 79, 85].

В связи с изложенным исследование структуры и функциональных возможностей эндометрия у женщин, готовящихся к ЭКО, является обоснованным.

По данным исследователей, гистероскопия и последующая биопсия эндометрия у женщин, планирующих ЭКО, - достаточно информативный метод оценки готовности эндометрия к имплантации [17, 33, 55, 67, 100, 186].

Так, в работах А.А. Acosta, L. Elberger, M. Borghi et al. (2000), С.Р. Cram, M.D. Hornstein (2006), А.В. Шуршалиной, Т.А. Демура и др. (2011) выделено так называемое «окно имплантации», соответствующее нормальному состоянию эндометрия на 7-10-й постовульторные дни, которые соответствуют 21-24 дням «классического» 28-дневного менструального цикла [83, 88, 110, 184]. Следует отметить, что у человека изучение «окна имплантации» представляет значительные трудности. Это связано с причинами как технического, так и этического характера. До настоящего времени ни одна модель *in vitro* не способна отразить сложность динамического клеточного взаимодействия в эндометрии на протяжении окна имплантации [106, 108, 122].

Процессы, происходящие в организме животных, также не представляется возможным экстраполировать на человека. Этическим препятствием является тот факт, что исследование имплантации невозможно

без исследования эмбриона, а это неизбежно приводит к деструкции последнего [143].

Однако биопсия эндометрия в предимплантационный период дает определенные представления о происходящих процессах.

В отдельных работах имеются сведения об иммуногистохимических маркерах, тоже дающих определенное представление о состоянии эндометрия. В частности, исследовались такие показатели, как Ki67, PCNA, MUK1, LIF, MAG, P27, циклин E и другие [8, 39, 112, 125, 150].

Было показано, что в нормальной эндометрии в период полноценной пролиферации повышается экспрессия Ki67, что связано с увеличением содержания эстрогенов, в частности эстрадиола. Показатели Ki67 тесно коррелируют с экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [172, 204, 205, 206].

При гинекологических заболеваниях, сопровождающихся ановуляцией и формированием относительной или абсолютной гиперэстрогении, в частности при поликистозе яичников или гиперплазии эндометрия, отмечаются изменения экспрессии белка Ki67 [128, 163, 165, 166]. Исследования Ki67 при бесплодии освещались в единичных работах последнего времени [128, 164].

По данным, полученным Н.А. Шешуковой (2011), при хроническом эндометрите пролиферативная активность стромы желез проявляется в значительном увеличении содержания Ki-67. Кроме того, автором отмечена высокая экспрессия ТФР-β и СЭФР, что указывает на активно протекающие процессы неоангиогенеза и нарушения во внеклеточном матриксе. В работе указано, что хронический воспалительный процесс потенцирует пролиферативную активность эпителия и стромы эндометрия [78].

Из других белков, являющихся маркерами состояния эндометрия и подверженных влиянию половых гормонов, имеются фрагментарные сведения об экспрессии P27 и циклина E [159, 162, 178].

Так, В.С. Бессмертной (2009) были выявлены особенности стромальной экспрессии Ki67 у женщин с бесплодием, которые выражались в отсутствии значимых корреляционных связей между значениями H-score стероидных рецепторов (и в железах, и в строме) и стромальной экспрессией Ki67. По мнению автора, это свидетельствовало о дисбалансе стероидной рецепции и пролиферативной активности при бесплодии, особенно в строме эндометрия, которая является наиболее важным компонентом полноценного «окна имплантации». Кроме того, автором проанализировано содержание циклина E и белка P27, которые были выявлены в цитоплазме железистых клеток с высокой интенсивностью пролиферации, а также в цитоплазме стромальных клеток эндометрия с умеренной и высокой интенсивностью [5].

Paul Maxime Nurse, получивший в 2011 году Нобелевскую премию за открытие регуляции клеточного цикла эукариот циклином и циклин-зависимыми киназами, характеризовал циклин E как центральный регулятор репликации ДНК, поясняя, что неправильная регуляция экспрессии циклина E приводит к генетической нестабильности. Автором было показано, что уровень циклина E повышается после прохождения так называемой точки ограничения (R-точки) в поздней G1 фазе, а затем существенно понижается, когда клетка входит в S фазу [180].

Кроме белковых маркеров важную роль в определении полноценности эндометрия в период формирования «окна имплантации» играет образование пиноподий – выростов цитоплазмы на поверхности клеток эндометрия [1, 173, 177, 182]. Учеными доказано, что формирование пиноподий определяется теми же гормональными механизмами, что и стероидная рецептивность эндометрия [115, 176, 185, 197]. По мнению G. Nikas и соавт. (1997; 1999), эффективность подсадки эмбриона при проведении ЭКО коррелирует с периодом максимального развития пиноподий. Повысить шансы на удачную имплантацию можно путем исследования поверхностной ультраструктуры эндометрия [175, 176].



При исследовании структуры эндометрия было показано, что «окно имплантации» в нормальном менструальном цикле существует в среднем всего четыре дня – с 20-го по 24-й день – и формирование его тесно связано с координированной экспрессией химикинов, металлопротеаз, молекул адгезии, маточной и плацентарной экспрессией факторов роста [4, 89, 93, 103]. Кроме того, в процессе формирования «окна имплантации» участвуют провоспалительные цитокины, которые вначале обеспечивают стадию аппозиции, а впоследствии адгезии и регулируют базальную инвазию плацентарного конуса и клеток трофобласта в эндометрий [113, 120, 124]. Все эти процессы регулируются, в свою очередь, яичниковыми гормонами – эстрогенами и прогестероном [117, 127, 129, 136]. До настоящего времени выявить структурные различия эндометрия в предимплантационный период у фертильных и бесплодных женщин не удалось. Однако R.W. Noyes в 1950 году была предложена анатомо-морфологическая хронологическая система характеристики эндометрия. Автор указывает, что существует рассогласование между хронологической и гистологической датацией эндометрия, т.е. расхождение более чем в 3 дня между фазой цикла и морфологическим строением эндометрия [179]. Часть исследователей связывает неудачные попытки беременности именно с этой хронологией [6, 91, 181]. В то же время U. Bentin-Ley, F. Sjogren, L. Nilsson, L. Hamberger, J.F. Larsen, T. Horn (1999) не подтвердили полезность рассматриваемой системы [96].

Помимо перечисленных факторов в сложном механизме имплантации важная роль отводится формированию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, состояние и число которых также определяется уровнем стероидных гормонов в крови [95, 99, 104, 105]. При этом исследователи отмечают, что в течение менструального цикла эстрадиол усиливает синтез всех стероидных рецепторов, тогда как прогестерон подавляет и синтез собственных рецепторов, и синтез рецепторов к эстрогенам [51, 109, 111, 114, 119]. Кроме того, у женщин, участвующих в протоколах ЭКО, используемые гормональные препараты оказывают существенное влияние на систему рецепторов [10, 40, 44,

121, 123]. Вместе с тем нарушения в рецепторном аппарате, вызванные, например, хроническими воспалительными или инфекционными процессами в эндометрии, могут привести к недостаточной восприимчивости эндометрия к гормональному воздействию [25, 34, 52, 57, 58].

Данные о гистологической картине эндометрия у женщин, страдающих бесплодием, представлены в ряде работ [59, 61, 63, 72]. Авторы указывают, что основными признаками нарушения состояния эндометрия являлись неравномерная толщина оболочки с тенденцией к истончению, очаговая или диффузная инфильтрация тканей с перигландулярным и паравазальным расположением инфильтратов преимущественно по периферии спиральных артерий.

Со стороны стромальной ткани эндометрия отмечался отек и очаговые разрастания юной и зрелой соединительной ткани. Стромальная ткань также располагалась по периферии сосудов и желез эндометрия. Детальное рассмотрение стромальной ткани свидетельствовало о том, что число её элементов значительно увеличилось, в инфильтратах стромы преобладали лимфоидные и плазматические клетки, встречались макрофаги, плазматические клетки, единичные эозинофилы и полиморфно-ядерные лейкоциты. Железы эндометрия располагались неравномерно, имели различный размер и форму. Все вышеперечисленное можно характеризовать как гистологические признаки хронического эндометрита [134, 154, 158].

При нормальном менструальном цикле у здоровой женщины (согласно описанию Р. Шредера, 1930) эндометрий меняется в зависимости от гормонального профиля организма. Так, фаза десквамации (1-4-й день) характеризуется следующим: функциональный слой эндометрия отсутствует, имеется только базальный слой, в верхней части базального слоя видны экстравазаты. Поверхность неровная, шероховатая, с обрывками ткани функционального слоя [80].

В фазе регенерации (5-6-й день) образуется новый поверхностный функциональный слой эпителия за счет разрастания эпителия остатков желез.

Автор указывает, что оставшиеся железы морфологически представлены прямыми и короткими.

В фазе ранней пролиферации (7-9-й день) функциональный слой слизистой оболочки утолщается, начинает отличаться от базального слоя своим рыхлым строением. Железы более многочисленны, вытянуты в длину, выстланы цилиндрическим эпителием с темными ядрами, расположенными в центре клеток, цитоплазма окрашивается ацидофильными красками. В клетках эпителия многочисленные митозы.

В фазе поздней пролиферации (10-13-й день) функциональный слой достигает полного расцвета, железы многочисленные, вытянутые в длину, штопорообразно извиты, число митозов увеличивается.

В источнике указано, что представленные фазы развития эндометрия соответствуют фазам развития и созревания фолликула с увеличением содержания эстрогенов.

После этого в фазе секреции (14-28-й день), которая соответствует в яичнике недавно происшедшей овуляции, развитию и расцвету желтого тела, на эндометрий начинает воздействовать прогестерон. При этом в эпителии эндометрия появляются светлые участки за счет скопления в клетках гликогена и жира. Митоз прекращается. В дальнейшем происходит перемещение светлых участков из базальных клеток в периферические части железы, ближе к просвету. Извилистость желез увеличивается, их просвет расширяется.

С 19-20-го дня менструального цикла и до конца секреторной фазы полость желез расширена, в их стенках имеются бухтообразные выпячивания, железы наполняются слизью, хорошо окрашиваются муцинкармином, в клетках имеются зернышки гликогена. Клетки стромы увеличиваются в объеме, слегка округлены, напоминают децидуальные клетки, образующиеся при беременности.

Автор указывает на тот факт, что гистологическая картина эндометрия тесно коррелирует с гормональным профилем женского организма:

правильное чередование циклических изменений в эндометрии во время менструального цикла свидетельствует о нормальной функции яичников. Нарушение циклических изменений в эндометрии свидетельствует о нарушении функции яичников [80].

Что касается исследований эндометрия у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, то в работе И.А. Трифионовой (2010) было показано: при наличии хронического воспаления в маточных трубах наблюдаются структурные изменения эндометрия, такие как истончение покровного эпителия, атрофия желез, гиперплазия стромы, выраженная воспалительная инфильтрация. Автор указывает, что после проведения тубэктомии как этапа ЭКО в эндометрии наблюдается уменьшение объема желез и сосудов [68]. Кроме того, автор отмечает снижение в эндометрии экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также увеличение количества CD8, CD45RO<sup>+</sup> активных Т-клеток памяти и клеток макрофагального звена CD68<sup>+</sup>. Аналогичные данные были получены и другими исследователями, в частности T. Inoue et al. (1996), P. Knorre, G. Schiissling (1986), B.A. Lessey, A.J. Castelbaum, L. Wolf, W. Green, M. Paulson, W.R. Meyer et al. (2000) и др. [137, 152, 160].

В работе подчеркивается, что указанные изменения структуры эндометрия максимально выражены при гидросальпинксах и двухсторонней окклюзии. Источником инфекции автор считает имеющиеся гидросальпинкс и маточные трубы, объясняя это тем, что после удаления маточных труб морфофункциональное состояние эндометрия нормализуется, а микробно-вирусные ассоциации и патогенная микрофлора после тубэктомии выявлялись только у 8,0% женщин.

В исследованиях Е.В. Радзинского, Ю.А. Петрова и М.Л. Полина (2012) было показано, что хронический эндометрит может иметь два различных патогенетических варианта развития – продуктивный и аутоиммунный. Кроме того, авторы предлагают выделять макротипы хронического эндометрита - гиперпластический, гипопластический и смешанный. С

каждым макротипом авторы связывают соответствующие иммунные изменения. Так, реактивный тип иммунной реакции соответствует смешанному варианту, аутоиммунный – гиперпластическому; иммунодефицитное состояние наблюдается при гипопластическом варианте. Отмечено, что несостоятельность иммунного ответа при гипопластическом макротипе проявляется преимущественно в виде реакции хронического стресса, гипореактивности, снижении уровня CD4+, иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, натуральных киллеров C16+, IgG, IgM.

Для смешанного макротипа хронического эндометрита характерно смещение иммунных реакций в сторону избыточной продукции эмбриотропных аутоантител, пассивного повышения неспецифической резистентности (РТ) – выраженного сдвига лейкоцитарной формулы влево, возрастания уровня CD3+, CD4+, NK, IgM и ЦИК на фоне угнетения CD95+, бактерицидной активности лейкоцитов, IgG, IgA.

При гиперпластическом макротипе хронический эндометрит будет носить аутоиммунный характер и проявляться в угнетении клеточного звена с выраженным снижением количества NK, индукторов апоптоза CD95+ и фагоцитарной активности (БА лейкоцитов, АФ нейтрофилов и моноцитов), НАДФ – оксидазной активности нейтрофилов, Ig M и ЦИК на фоне повышенных значений IgA и IgG [50, 54].

Таким образом, приведенные сведения позволяют предположить, что механизм формирования недостаточности эндометрия достаточно сложен и может быть связан с имевшими место воспалительными заболеваниями как в самой матке, так и в других органах репродуктивной системы. В связи с изложенным вопросы подготовки эндометрия в протоколах ЭКО имеют особое значение – как в плане проведения противовоспалительных мероприятий, так и в плане исследований гормонального воздействия, которое, в свою очередь, обуславливает достаточную рецепцию эндометрия. Об этом более подробно говорится в следующей подглаве.

## **1.2. Оценка гормонального воздействия на эндометрий при подготовке женщины к ЭКО**

Исследования, посвященные проблемам ЭКО, показывают, что эффективность процедуры и соответственно успех имплантации зависит от временного соотношения между стадией развития эмбриона и периодом «окна имплантации» в эндометрии [11, 15, 74, 86]. Общеизвестно, что ультраструктура эндометрия постоянно меняется на протяжении менструального цикла под воздействием половых гормонов, от концентрации которых зависит уровень рецепции тканей-мишеней [94, 97, 98, 102].

Гистологическая картина нормального эндометрия в различные фазы менструального цикла достаточно хорошо изучена и представлена как в классических руководствах, так и в других многочисленных публикациях, посвященных рассматриваемому вопросу [80, 126, 149].

Поскольку эндометрий является органом-мишенью для приложения стероидных гормонов, необходимо остановиться на основных морфологических критериях нормального эндометрия в классическом менструальном цикле. Так, при делении менструального цикла на фазы выделяют пролиферативную фазу, которая проходит под действием преимущественно эстрогенов (эстрадиола-β) [179, 217]. Гистологически выделяют раннюю пролиферацию (5-7 день), характеризующуюся наличием прямых или слегка изогнутых желез с округлым или овальным контуром в поперечном разрезе. Эпителий желез однорядный, низкий, цилиндрический, ядра также овальные, расположены у основания клеток, цитоплазма базофильна и гомогенна. В клетках присутствуют единичные митозы. Далее, в фазу средней пролиферации (8-10 день менструального цикла), ядра смещаются ближе к центру, появляются мелкие ядрышки, в них много митозов, строма отечна, в клетках проявляется узкая кайма цитоплазмы. В позднюю фазу пролиферации (11-14 день) железы приобретают извитость, просвет их расширен, ядра эпителия на различном уровне, увеличены в размерах и содержат мелкие ядрышки, эпителий многорядный, но не

многослойный, в единичных эпителиальных клетках имеются субнуклеарные клетки с гликогеном. Строма более отечна, появляются крупные ядра соединительно-тканых клеток. Цитоплазма клеток становится более выраженной, число митозов уменьшается, спиральные артерии, растущие из базального слоя, достигают поверхности эндометрия [171, 183, 212].

Следующим этапом физиологического развития эндометрия в репродуктивном периоде женщины является фаза секреции. Тут изменения структуры связаны с воздействием прогестерона. Длительность фазы в идеальном менструальном цикле составляет  $14 \pm 1$  дней. Отметим, что, по данным различных авторов, удлинение или укорочение секреторной фазы более чем на 2 дня характерно для стерильных циклов [135, 198, 207, 208].

Секреторная фаза также делится на стадии в зависимости от активности желтого тела, функциональная активность которого является определяющей для состояния эндометрия. Так, морфологические изменения эндометрия в раннюю стадию секреции начинаются через 36-48 часов после овуляции и характеризуются появлением расширения просвета желез, увеличивается их извитость, во всех клетках эпителия визуализируются крупные субнуклеарные вакуоли, содержащие гликоген, ядра клеток оттесняются в центральные отделы и к 17 дню цикла устанавливаются на одном уровне. Далее, к 18-му дню, гликоген вместе с вакуолями перемещается в апикальную часть клеток, ядра вновь смещаются на разный уровень, становятся круглыми, митозы отсутствуют, в апикальных отделах клеток выявляются кислые мукоиды, активность щелочной фосфотазы снижается. Строма становится рыхлой, в поверхностных слоях эндометрия встречаются очаговые кровоизлияния. При интерпретации гистологической картины эндометрия в эту стадию секреции морфологи отмечают, что субнуклеарные вакуоли не всегда являются критерием овуляции [211]. В репродуктивном возрасте они могут возникать при воздействии гормонов надпочечников, а также в результате негормонального лечения расстройств менструальной функции, в частности при электростимуляции шейки матки

или при проведении новокаиновой блокады верхних шейных симпатических ганглиев.

Средняя стадия фазы секреции – 19-23-й день менструального цикла – проходит под активным влиянием прогестерона. В соответствии с этим функциональный слой становится высоким, четко разделяется на глубокий, в котором содержатся развитые железы и немного стромы, и поверхностный – более компактный, в нём меньше извитых желез и больше соединительной ткани. В железах ядра округлые, светлые, пузырьковидные, апикальный отдел клеток – куполообразный, в просвете желез содержится гликоген.

Далее, на 20-й-22-й день менструального цикла, просвет желез еще больше расширяется, появляется складчатость стенок, эпителий желез однорядный, ядра располагаются базально, в просвете желез располагается секрет, содержащий гликоген и кислые мукополисахариды. На 23-й день менструального цикла секреция заканчивается, в строме появляется периваскулярная децидуализация, вокруг сосудов появляются крупные, соединительно-тканые клетки с гликогеном в цитоплазме. Позже процесс преддецидуального превращения клеток распространяется диффузно по всему компактному слою, больше в поверхностных отделах. Спиральные артерии извиваются, образуют «клубки» и располагаются по всему функциональному слою и в поверхностных отделах компактно. Вены расширяются, отёк уменьшается, и становятся отчетливо видны «клубки» спиральных артерий и окружающие их преддецидуальные клетки. Именно в это время имеются наилучшие условия для имплантации [138, 215].

При отсутствии имплантации наступает регресс желтого тела, снижение уровня прогестерона в крови и соответственно происходят изменения эндометрия, которые относятся к поздней стадии фазы секреции (24-27 день менструального цикла). Трофика эндометрия нарушается, нарастают дегенеративные изменения, строма функционального слоя сморщивается, складчатость желез усиливается, на поперечных срезах очертания их звездчатые, на продольных – пилообразные. Ядра клеток



уменьшаются и сморщиваются. В строме прецидуальные клетки сближаются и отчетливо определяются по всему компактному слою, среди них обнаруживаются эндометриальные зернистые клетки. Аргирофильные волокна функционального слоя эндометрия расплавляются под действием релаксина, выделяемого зернистыми клетками [209, 210]. В последние два дня менструального цикла капилляры расширяются, образуют лакуны, наблюдаются очаговые кровоизлияния в строму, появляются участки разъединения клеток стромы и эпителия желез («анатомическая менструация»). Отметим, что лейкоциты проникают в эндометрий непосредственно перед менструацией. Далее наступает клиническая менструация (десквамация).

Фаза кровотечения характеризуется двумя параллельно протекающими процессами – десквамацией и регенерацией. Считается, что перед менструацией на фоне снижения уровня прогестерона и низкого уровня эстрогенов развивается длительный спазм спиральных артериол, который приводит к гипоксии и деструкции тканей, – стаз, образование тромбов, ломкость и проницаемость сосудистой стенки, кровоизлияние в строму, лейкоцитарная инфильтрация стромы компактного слоя. В результате скручивание спиральных артерий становится еще более выраженным, циркуляция крови в них замедляется, а затем артерии расширяются, и резкий прилив крови вызывает деструкцию и отторжение некротизированных тканей (собственно менструальное кровотечение) [214, 215].

Регенерация, которая происходит параллельно с процессом десквамации и продолжается до 3-4 дня очередного менструального цикла, заключается в эпителизации раневой поверхности путем разрастания эпителия, а также из каждой железы базального слоя за счет участков сохранившегося функционального эндометрия. Одновременно начинается развитие функционального слоя эндометрия за счет активного роста всех элементов базального слоя. Далее начинается следующая фаза пролиферации.

В обзорной работе И.Д. Гюльмамедовой (2008) приводятся данные E. Hambarlsoumlan (2002), исследовавшего влияние стероидных рецепторов на генную транскрипцию посредством связывания со специфическими последовательностями ДНК. В ответ на воздействие эстрогена или прогестерона стероидные рецепторы могут связываться с эстроген- или прогестеронреагирующими элементами ДНК и активируют или останавливают транскрипцию [13]. Помимо этого стероидные рецепторы могут оказывать влияние на генную экспрессию через промежуточные молекулы [168, 194]. В эксперименте на животных было установлено, что эстрадиол стимулирует транскрипцию и синтез как рецепторов эстрогена, так и рецепторов прогестерона в матке [196]. В то же время прогестерон подавляет экспрессию эстрогенреагирующего элемента, который находится внутри кодирующей части гена.

Клиницисты, проводившие исследования генетических взаимоотношений формирования рецепторов в эндометрии, отмечали, что уровни мРНК в эндометрии на протяжении менструального цикла не меняются, несмотря на циклические вариации числа прогестероновых рецепторов [130, 131]. Это указывает на посттранскрипционную регуляцию экспрессии прогестероновых рецепторов. Исследователи обращают внимание, что оба типа рецепторов – как эстрогеновых, так и прогестероновых – регулируются стероидными гормонами по клеточно-специфическому принципу [167, 216].

В последние годы, после открытия изоформ эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, стали разделять места их экспрессии. Так, установлено, что Э $\alpha$  экспрессируется преимущественно в матке, тека-клетках яичника, почках, надпочечниках и гипофизе, в то время как Э $\beta$  в женском организме определяется в гранулёзных клетках яичников, мочевом пузыре и головном мозге [153, 157, 161]. Несмотря на то, что в ранней пролиферативной фазе менструального цикла эстрогеновые и прогестероновые рецепторы отсутствуют в железистом эпителии, они

экспрессируются в стромальных клетках. Далее, в процессе пролиферации и секреции, рецепторы обеих групп экспрессируются во всех клетках, локализуясь преимущественно в ядрах.

В работе М.М. Левиашвили (2012) были отражены результаты исследования диагностических маркеров имплантации. Автор предложил в качестве прогноза успешности проводимой процедуры использовать показатели содержания лейкокий-ингибирующего фактора (ЛИФ) в цервикальной слизи и сопоставлять их с соотношениями прогестероновых и эстрогеновых рецепторов. Было показано, что уровень ЛИФ в цервикальной слизи менее 12 и более 25 пг/мл в сочетании с соотношением ПР/ЭР < 10 и низким числом эпителиальных клеток с пиноподиями менее 40% может служить основанием для отмены переноса эмбриона. Кроме того, автором выявлено: увеличение концентрации ЛИФ до значения более 45 пг/мл является признаком хронического эндометрита, что также требует коррекции для эффективности завершения ЭКО [35].

Проведенные исследования перекликаются с работами А.Е. Мартыновой (2013) и А. Stavreus-Evers, G. Nikas, L. Sahlin, H. Eriksson, B.M. Landgren (2001), в которых показано, что успешная имплантация в программе ЭКО обеспечивается сочетанием значительного количества клеток, содержащих зрелые пиноподии, высокой экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия [151, 197], высокой экспрессии лейкокий-ингибирующего фактора и VEGF-A в строме и эпителиальном слое, высокой экспрессии VEGF-A в совокупности с низкой экспрессией CLDN-5 в эндотелии сосудов эндометрия [39, 141, 101, 107]. Отметим, что заключения по содержанию ЛИФ в приведенных исследованиях имеют определенные расхождения.

В современных клиниках наиболее часто используется длинный протокол стимуляции овуляции, включающий препараты рекомбинантного фоллитропина или человеческого менопаузального гонадотропина. Короткий (чистый) протокол без назначения аналогов гонадолиберина применяется

реже, поскольку в таком протоколе высока вероятность преждевременной овуляции до проведения пункции [101, 155, 156, 199].

Длинный протокол обычно начинается с 21-23 дня цикла, предшествующего овуляции. После введения аналога гонадолиберина наступает менструация, и далее со 2-3 дня цикла проводится контролируемая стимуляция овуляции. Схема предусматривает введение хорионического гонадотропина для окончательного созревания фолликулов.

Исследования эффективности ЭКО по длинному протоколу показала зависимость исхода процедуры от уровня сывороточного прогестерона, который в определенной мере определяет рецептивность эндометрия. Так, в работе Е.В. Митюриной и соавт. (2014) было показано, что уровень сывороточного прогестерона в день введения хорионического гонадотропина коррелирует с числом полученных ооцитов и концентрацией эстрадиола  $\beta$  в конце стимуляции, а также с суммарной дозой гонадотропинов. Наиболее часто, по мнению клиницистов, преждевременная лютеинизация наблюдается при использовании рекомбинантного фоллитропина. Авторами отмечено, что частота наступления беременности существенно снижается при концентрации прогестерона  $\geq 4,77$  нмоль/л в день введения хорионического гонадотропина [40]. Аналогичные результаты были получены R. Fanchin, E. Peltier, R. Frydman, D. de Ziegler (2002), которые проводили исследования влияния хорионического гонадотропина на структуру эндометрия в программах подготовки женщин к ЭКО.

В работе Е.В. Дюжевой (2010) приведен анализ морфологической структуры, особенностей поверхностного эпителия и состояния рецепторного статуса эндометрия у женщин с неудачными попытками ЭКО.

Автором показано, что у женщин с неудачными попытками ЭКО наблюдались нарушения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии. При этом автор выделила морфологические критерии, при которых показана гормонотерапия: снижение уровня прогестероновых и эстрогеновых  $\alpha$ -рецепторов в сочетании с соотношением

ПР/ЭРа $>2$  или ПР/ЭРа $<2$ , гиперэкспрессия ЭРа в секреторную фазу МЦ в сочетании с соотношением ПР=ЭРа или ПР/ЭРа $<2$ . В работе указано, что наиболее неблагоприятным прогностическим признаком для наступления беременности является гиперэкспрессия  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов в период предполагаемого «окна имплантации», а наиболее благоприятным - сочетание равномерных секреторных преобразований эндометрия с количеством пиноподий  $>50\%$  и соотношением ПР/ЭРа $>2$ . В программу подготовки к ЭКО женщин с недостаточной рецепцией эндометрия автор предложила ввести гормонотерапию, включающую препараты эстрадиола (с 5-го по 25-й день менструального цикла) и прогестерона (с 16-го по 25-й день менструального цикла).

Заслуживает внимания работа А.М. Феськова (2000), который исследовал морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием. В работе указано, что у женщин с эндокринным бесплодием снижение соотношения рецепторов прогестерона (РП) к рецепторам эстрогенов (РЭ) при умеренном уменьшении количества прогестероновых рецепторов проявляется морфологически в виде эндометрия смешанного типа с недоразвитием отдельных желез. При выраженном снижении содержания рецепторов прогестерона, в том числе показателя соотношения РП/РЭ, отмечено развитие гиперплазии эндометрия. Часто этот процесс развивается на фоне повышенного уровня пролактина в сыворотке крови. При недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла с повышением уровня пролактина в сыворотке крови эндометрий по-разному реагирует на гормональную стимуляцию яичников, возможно, в зависимости от концентрации стероидных рецепторов в нем. Рост цитозольных РЭ в эндометрии, по-видимому, способствует усилению эстрогенного воздействия и развитию гиперпластических процессов эндометрия [72]. Аналогичные исследования в отношении влияния роста рецепторов на формирование гиперпластических процессов в эндометрии были получены в разное время O.D. Hilary, Critchley et al. (2006) [109]. В ряде

работ указывается на необходимость дополнительного введения препаратов прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла [90, 201, 203].

С целью улучшения рецепции эндометрия в процессе подготовки к ЭКО отдельными клиницистами предлагается, помимо гормональных воздействий, использование в комплексной терапии хронического эндометрита электротерапии [38]. В отдельных работах описывается положительное воздействие на эндометрий энзимотерапии [41, 42]. Влияние иммунотерапии на эффективность лечения бесплодия и невынашивания беременности изучалось Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетовой и Н.К. Тетруашвили (2014), а также А.В. Шуршалиной и Л.В. Дубницкой (2006), которые предлагали включить иммунотерапию в комплекс реабилитации женщин с хроническим эндометритом, планирующих беременность [75, 82].

Таким образом, приведенный выше обзор исследований, касающихся морфологической и иммуногистохимической структуры эндометрия, его подготовки перед проведением ЭКО, свидетельствует о неоднозначности проблемы и предполагает проведение дальнейших исследований в этой области. До настоящего времени нет определенного алгоритма подготовки женщин с перитонеальным бесплодием к ЭКО, учитывающего гистохимические и морфологические характеристики эндометрия, а гистероскопическое исследование с последующим ультраструктурным определением характера тканей является больше инициативой лечащего врача, нежели стандартом обследования. В связи с изложенным конкретизация алгоритма использования диагностических методов при подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО и обеспечение адекватной предимплантационной подготовки позволит повысить эффективность ЭКО и будет способствовать дальнейшему вынашиванию беременности.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Методы исследования клинико-социального состояния больных с трубно-перитонеальным бесплодием

Представленные результаты были получены в процессе обследования 182 женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием и планирующих ЭКО, в период с сентября 2014 по декабрь 2015 г. Практически весь блок исследований проводился на базе ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» и гинекологического отделения ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 9».

Основную группу составили 84 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, которым проводилось ЭКО по стандартному протоколу, группу сравнения – 98 пациенток с установленным трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме.

Критерием включения в группы являлось наличие подтвержденного трубно-перитонеального бесплодия при наличии овуляторного менструального цикла. Критериями исключения стали другие или сочетанные с трубно-перитонеальной формы бесплодия, наличие иммунологических, эндокринных нарушений и эндометриоза.

Возраст женщин в группах колебался от 25 до 35 лет, средний возраст пациенток основной группы составил  $28,6 \pm 0,3$ , средний возраст женщин группы сравнения –  $27,9 \pm 0,5$  ( $p > 0,05$ ).

Клинико-социальное состояние женщин в группах оценивалось по ряду параметров, указанных в специальной анкете (приложение). Анкета включала общие данные о пациентке (возраст, социальный статус, параметры физического развития, возраст начала половой жизни и ее характер, используемые ранее средства контрацепции). Следующий раздел содержал данные о перенесенных и сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях обследуемых женщин, далее были представлены сведения о

перенесенных оперативных вмешательств, и завершалась анкета данными о проведенных лабораторных обследованиях (в частности, вносились результаты иммуногистохимического анализа, показатели содержания гормонов крови). Внесенные в анкету данные суммировались и статистически обрабатывались.

## **2.2. Методы определения состояния эндометрия в процессе подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО (гистероскопия, биопсия эндометрия, гистологическое исследование)**

Для оценки состояния эндометрия в процессе подготовки женщин сравниваемых групп к ЭКО всем пациенткам предлагалось проведение гистероскопии.

Исследование проводилось в условиях дневного стационара на базе ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» и гинекологического отделения ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 9». В работе использовалось оборудование Karl Storz с оптической системой Hopkins (углы обзора: 30°, 70° и 90°).

Мы проводили жидкостную гистероскопию, в качестве расширяющей среды использовали физиологический раствор. При проведении манипуляции применялась внутривенная анестезия (диприван/пропофол).

В асептических условиях шейка матки фиксировалась пулевыми щипцами, в цервикальный канал вводился адаптер с канюлей, затем в полость матки вводился гистероскоп без оптической трубки, через который в полость матки вводилось 50 мл изотонического раствора хлорида натрия, затем отсосом раствор удалялся. К оптической трубке гистероскопа подключали световод, оптическую систему фиксировали на корпусе гистероскопа и корректировали фокус. Затем через вентиль в полость матки под давлением вводили изотонический раствор и осматривали полость матки (последовательно осматривали все стенки полости матки, область устьев маточных труб, цервикальный канал). При осмотре обращали внимание на



объем и форму полости матки, цвет и толщину эндометрия, наличие дополнительных образований в полости матки, складчатость эндометрия.

При обнаружении патологически измененных участков проводили прицельную биопсию. При отсутствии визуально изменённых участков эндометрия по завершении процедуры делали отдельное диагностическое выскабливание. Жидкость, оттекающую из полости матки, собирали в мерную посуду. Объем используемой жидкости составил в среднем  $135,0 \pm 25,1$  мл. После завершения диагностической гистероскопии пациентка переводилась в послеоперационную палату, ей назначался окситоцин (5 Ед-1,0мл в/м), однократно вводилось 80 мг гентомицина (для профилактики гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде). Через 3 ч при нормальном самочувствии женщина выписывалась из стационара.

Материал, полученный в результате биопсии или проведенного диагностического выскабливания, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Полученные образцы промывали проточной водой и проводили дегидратацию, используя спирты с возрастающей концентрацией, после чего заливали в парафин. Далее на ротаторном микротоме проводили срезы [56]. Полученные микропрепараты окрашивали согласно общепринятым стандартам диагностики – гематоксилином (окрашиваются ядра клеток), эозином (цитоплазматический краситель) и по Ван-Гизону (для выявления коллагеновых волокон соединительной ткани). Затем производили морфометрию полученных препаратов.

Микроскопический анализ окрашенных препаратов проводился на световом микроскопе DigiMicro Mini+WiFi при увеличении в 200 и 800 раз. Фотофиксация микропрепаратов осуществлялась камерой-окуляром DCM510 (5,1Мрх, USB 2.0), морфометрия оцифрованных изображений срезов проводилась в 50 полях зрения в каждом микропрепарате, результаты обрабатывались с помощью программы TourView 3.2 на персональном компьютере.

В группе сравнения после подготовки женщин по предложенной нами схеме проводилось пайпель-исследование эндометрия для оценки проводимой терапии. Материал также отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Всего было исследовано 998 препаратов.

### **2.3. Методы определения гормонов (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови**

Для оценки работы яичников и исключения эндокринного бесплодия всем женщинам в сравниваемых группах проводилось исследование яичниковых гормонов: эстрадиола-17 $\beta$  (Э) и прогестерона (П). Исследование проводилось в лаборатории на базе ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции».

Забор крови осуществлялся в динамике одного менструального цикла и производился с 8 до 10 часов утра натощак в 6-8, 13-16, 21-23 дни менструального цикла.

Полученную из локтевой вены кровь центрифугировали, сыворотку отделяли от форменных элементов, замораживали при температуре 22 - 24°C и хранили в морозильной камере, в пробирках типа Эппендорф. Далее партия образцов размораживалась и тестировалась в дуплете.

Проводился иммуноферментный анализ на стандартном анализаторе STAT FAX (США). В качестве реактивов применялись стандартные наборы, рекомендованные Комиссией по наборам реагентов для иммуноферментного (неинфекционные), радиоиммунологического и других видов иммунохимического анализа Комитета по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 8 от 22 сентября 2003 г.).

Согласно инструкции по применению набора реагентов для иммуноферментного определения эстрадиола в сыворотке крови (ООО «Алкор-Био», г. Санкт-Петербург) содержание эстрадиола в сыворотке крови у женщин в фолликулярной фазе составляет <700 пмоль/л, в фазе овуляции – 125-1500 пмоль/л, в лютеиновой фазе – 100-960 пмоль/л.

Содержание прогестерона в сыворотке крови женщин с нормальным менструальным циклом в фолликулярной фазе <0,5–6 нмоль/л, в лютеиновой фазе – 10-89 нмоль/л.

Полученные результаты в каждой пробе крови являлись средней величиной от результатов двух параллельных проб. Нормальными считались показатели, не выходящие за пределы  $M \pm 2\delta$  указанных в перечне контрольных величин. Всего в ходе работы было исследовано 540 проб крови. Для объективизации полученных лабораторным путем данных нами также использовалась базальная термометрия и ультразвуковой контроль овуляции в сочетании с эхографическими показателями толщины эндометрия (М-эхо) и признаками наличия «желтого тела».

Нормальными считались двухфазные показатели базальной температуры, с гипертермической фазой продолжительностью не менее 8 дней.

#### **2.4. Методы оценки CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в эндометрии иммуногистохимическим методом**

Определение CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в лимфоцитах ткани эндометрия проводили реактивами LSAB+kit (DAKO, Дания) с использованием вторичных антител, конъюгированных со щелочной фосфатазой. Имеющийся материал фиксировали в 10%-ном забуференном формалине (pH 7,2), затем обрабатывали соответственно стандартному протоколу: промывали в проточной воде, обрабатывали спиртами (70%-80%-90%-100% этанол, ксилол-этанол), парафинировали. После этого готовили серийные парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм и помещали их на стекла с поли-L-лизиновым покрытием.

Затем препараты обрабатывали согласно протоколу иммуногистохимической реакции, предлагаемому компанией Dako:

1. Готовые парафиновые срезы на стёклах депарафинировали и регидратировали в TBS (Dako TBS, S196830, с добавлением 0,05% Tween 20).

2. Избыток жидкости удаляли, и стекло обрабатывали 1% раствором перекиси водорода 10 мин.

3. Промывали в TBS.
4. Удаляли избыток жидкости вокруг срезов.
5. Наносили первичные антитела к CD56+, CD16+ и HLA-DR(II)+ в разведении 1:1000 и инкубировали 30 мин при комнатной температуре во влажной камере.
6. Промывали в TBS.
7. Удаляли избыток жидкости вокруг срезов.
8. Наносили вторичные антитела и инкубировали 15-30 мин при комнатной температуре во влажной камере.
9. Промывали в TBS.
10. Удаляли избыток жидкости вокруг срезов.
11. Наносили конъюгированный с пероксидазой стрептавидин и вновь инкубировали 15-30 мин при комнатной температуре во влажной камере.
12. Промывали в TBS.

Затем препараты заключали в глицерин-желатин и просматривали в световом микроскопе при увеличении объектива 40, окуляра 10 в 3-х полях зрения. Клетки, вступившие в реакцию, имели стойкое мембранное окрашивание в коричневый цвет. Оценка состояния эндометрия осуществлялась по методу А.В. Кузнецовой (2001) [26]. Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток в каждом поле зрения, при небольшом разбросе показателей в каждом поле зрения определяли среднее арифметическое значение. При числе окрашенных клеток от 0 до 10 в поле зрения эндометрий оценивался как нормальный. Всего было обработано 980 препаратов.

Полученные данные интерпретировали следующим образом: нормальным состоянием эндометрия считалось наличие клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+, от 0 до 10 в поле зрения. При повышении числа клеток, экспрессирующих CD56+, более 10 нами выставлялся диагноз аутоиммунного хронического эндометрита.

При числе клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+ и HLA-DR(II)+, больше 10 в поле зрения мы выставляли диагноз «обострение аутоиммунного

хронического эндометрита». При числе клеток, экспрессирующих CD16+ и HLA-DR(II)+, выше 10 и при числе клеток, экспрессирующих CD56+, от 0 до 10 в поле зрения выставлялся диагноз «хронический эндометрит с обострением» или «острый эндометрит».

При числе клеток, экспрессирующих CD16+, CD56+, больше 10 и при числе клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)+, от 0 до 10 в поле зрения нами диагностировался «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса».

## **2.5. Методы бактериологического и бактериоскопического исследования**

Бактериоскопическое определение содержимого влагалища и цервикального канала проводилось следующим образом: нативный материал, который забирался ложкой Фолькмана или одноразовым урогенитальным зондом, наносился на 3 зоны обезжиренного предметного стекла, которые затем, после подсушивания на воздухе и фиксации, окрашивали метиленовым синим, по Граму, по Граму в модификации Kopeloff. Результаты оценивали путем подсчета элементов мазка в световом микроскопе (увеличение x400).

Для проведения бактериологического (культурального) исследования материал забирался из заднего свода влагалища в пробирку с 9 мл стерильной среды СЛС-199. Для определения бактериологического состава полости матки проводился забор аспирата, который также помещался в пробирку со стерильной средой СЛС-199. Плотны закрытые пробирки в течение 1,5-2 ч доставляли в лабораторию.

Микробиологические исследования осуществляли в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 (2011), применялся метод серийных разведений, позволяющий определить в том числе и чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Отметим, что используемый метод разведений основан на прямом определении основного количественного показателя,

характеризующего микробиологическую активность антибактериального препарата, – величины его минимальной подавляющей концентрации.

Первичный посев клинического материала осуществлялся на плотные питательные среды, размещенные в чашки Петри, после предварительной подготовки: вначале проводился ряд десятикратных серийных разведений (от  $10^2$  до  $10^8$ ) в пробирках со средой скс-199. Затем из каждого разведения материал в количестве 0,1 мл равномерно распределяли шпателем по поверхности агара.

Агар разливали в соотношении: на чашку диаметром 100 мм – 25 мл агара, на чашку диаметром 90 мм – 20 мл, толщина слоя в чашке составляла 4 мм. Затем чашки оставляли при комнатной температуре для застывания агара и использовали его немедленно.

В таблице 1 представлены стандартные среды для проведения микробиологического исследования.

Таблица 1

**Виды питательных сред для проведения бактериологических посевов**

№ п/п	Наименование питательной среды	Выделяемые микроорганизмы	Разведение материала, из которого производят посев (lg): 1 2 3 4 5 6 7 8
1.	Агар Эндо	Энтеробактерии	+++++
2.	Агар Сабуро	Дрожжеподобные грибы	+++++
3.	Желточно-солевой агар (ЖСА)	Стафилококки	+++++
4.	5% кровяной агар (КА)	Гемолизирующая кокковая, коринеформная флора	+++++
5.	Агар для энтерококков	Энтерококки	+++++
6.	Кровяной анаэробный агар (с канамицином)	Бактероиды, пептострептококки, пропионибактерии	+++++++
7.	Агар для лактобактерий	Лактобактерии	+++++++
8.	Агар для бифидобактерий	Бифидобактерии	+++++++

После осуществления посева чашки, предназначенные для выделения аэробных бактерий, помещали в термостат и инкубировали при 37°C в течение 1-2 сут. Чашки для определения грибов (агар Сабуро) оставляли дополнительно на 2 суток при комнатной температуре. Для выделения анаэробных микроорганизмов использовался микроанаэростат, который заполняли трехкомпонентной газовой смесью, содержащей 80% азота, 10% водорода и 10% углекислого газа, после чего чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 2-3 сут. Анаэробные условия в микроанаэростате создавались путем удаления воздуха из него вакуумным насосом. Затем путем трехкратного последовательного вакуумзаместительного заполнения, в присутствии палладиевого катализатора как поглотителя остатков кислорода, в микроанаэростат помещалась указанная выше трехкомпонентная смесь.

После выделения колоний и их микроскопирования производили пересев выросших в анаэробных условиях колоний на 5% кровяной агар (КА) и выращивали их далее при 37°C в аэробных условиях.

При отсутствии роста на 5% КА выделенные микроорганизмы относили к группе строгих анаэробов.

В чашке с 5% КА отмечали наличие гемолитических форм кишечной и кокковой микрофлоры, определяли долю их от общего количества выросших колоний, соотношение кишечной и кокковой микрофлоры.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводилось методом серийных разведений на агаре, который включал несколько этапов:

- приготовление питательных сред;
- приготовление суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма);
- инокуляция;
- инкубация;

– учет выросших колоний в отраженном свете после окончания инкубации. Чашки помещали кверху дном на темную матовую поверхность так, чтобы свет падал на них под углом в  $45^\circ$  (учет в отраженном свете). Диаметр зон задержки роста измеряли с точностью до 1 мм штангенциркулем.

Далее интерпретировали результаты и формулировали рекомендации по лечению.

## **2.6. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка полученного материала проводилась на персональном компьютере в операционной среде Windows Server 2008 - 6.0 с использованием стандартного программного пакета Statistica версии 6.0. В процессе работы для всех показателей построенных вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ =Std. Dev.) и стандартной ошибки (t=Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью t-критерия Фишера-Стьюдента при 5% уровне значимости. Применялся также корреляционный анализ и тесты расхождения между двумя усреднениями (Реброва О.Ю., 2002) [55].



### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

#### 3.1. Социальная и медицинская характеристика женщин выделенных групп с оценкой их соматического здоровья

Как было указано в предыдущем разделе, углубленному обследованию подлежали 182 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, 84 из которых составили основную группу, а 98 – группу сравнения. Разделение женщин на группы происходило по применяемому протоколу подготовки к ЭКО. Для обеспечения возможности сравнения полученных лабораторными методами результатов нами были проведены исследования ряда медико-социальных параметров женщин, распределенных в группы.

Необходимо отметить, что на все приведенные ниже исследования нами было получено письменное информированное согласие каждой женщины.

Распределение женщин по характеру трудовой занятости, которая может оказать влияние на особенности реализации репродуктивной функции, представлено в таблице 2.

*Таблица 2*

#### Распределение женщин сравниваемых групп по характеру трудовой занятости (% к общему числу обследованных)

Социальный статус	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	абс. число	%	абс. число	%	
Работницы и служащие промпредприятий	10	11,6±3,6	12	12,2±3,3	>0,05
Работницы и служащие непромышленной сферы	27	32,1±5,1	32	32,6±4,7	>0,05
Домохозяйки	29	34,5±5,2	34	34,7±4,8	>0,05
Индивидуальные предприниматели	18	21,4±4,5	20	20,4±4,1	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Как видно из показателей, приведенных в таблице 2, распределение по формам трудовой занятости у женщин, включенных в сравниваемые группы, было достаточно однородным. Наименьшую часть из них составляли рабочие и служащие промпредприятий, более половины – домохозяйки и индивидуальные предприниматели. Женщины, занятые в непромышленной сфере, составили  $32,1 \pm 5,1$  и  $32,6 \pm 4,7\%$  от всех обследуемых. Учитывая однородность распределения пациенток в группах по показателю «трудовая занятость», группы можно считать сопоставимыми.

Нами также было проведено распределение по уровню образования, результаты которого отражены в таблице 3.

Таблица 3

**Распределение женщин по образовательному уровню  
(% к общему числу обследованных)**

Образование	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	абс. число	%	абс. число	%	
Среднее	1	$1,2 \pm 1,2$	1	$1,0 \pm 1,0$	>0,05
Среднее специальное	32	$38,1 \pm 5,3$	36	$36,7 \pm 4,7$	>0,05
Высшее	49	$58,3 \pm 5,4$	60	$61,2 \pm 4,9$	>0,05
Ученая степень	2	$2,4 \pm 1,7$	1	$1,0 \pm 1,0$	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Как видно из данных, приведенных в таблице, большинство женщин в выделенных группах имели высшее образование. Распределение по степени образованности внутри групп также было однородным, достоверных различий между группами не наблюдалось.

Распределение женщин обследуемых групп по семейному статусу отражено в таблице 4.

**Распределение женщин по семейному статусу  
(% к общему числу женщин в группах)**

Семейный статус	Основная группа (n = 84)		Группа сравнения (n = 98)		P <sub>1-2</sub>
	Абс. число	%	Абс. число	%	
I брак	41	48,8±5,4	44	44,9±5,1	>0,05
Повторный брак	24	28,6±5,0	30	30,6±4,7	>0,05
Гражданский брак	12	14,3±3,8	14	14,3±3,5	>0,05
Одинокие	7	8,3±3,0	10	10,2±3,1	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Возраст обследуемых пациенток, как было указано ранее, колебался от 24 до 35 лет и в среднем составил 32,8±1,3 года. В том числе средний возраст пациенток основной группы составил 32,7±2,4 года, группы сравнения – 33,2± 1,9 года (таблица 5).

Таблица 5

**Распределение женщин по возрасту  
(% к общему числу обследованных)**

Возраст	Основная группа (n = 84)		Группа сравнения (n = 98)		P <sub>1-2</sub>
	Абс. число	%	Абс. число	%	
24-30 лет	19	22,6±4,6	23	23,4±4,9	>0,05
31-35 лет	65	77,3±4,6	75	76,5±4,3	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

По показателю «возраст» выделенные группы также не имели достоверных различий.

Для объективной оценки состояния здоровья нами был определен индекс массы тела у всех женщин в группах (таблица 6).

**Распределение женщин по индексу массы тела (ИМТ)  
(% к общему числу женщин в группах)**

ИМТ	Основная группа (n = 84)		Группа сравнения (n = 98)		P <sub>1-2</sub>
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Выраженный дефицит массы тела (16 и менее)	1	1,2±1,2	2	2,0±1,4	>0,05
Недостаточная масса тела (16-18,5)	5	5,9±2,6	7	7,1±2,6	>0,05
Норма (18,5-25)	45	53,6±5,4	51	52,0±5,1	>0,05
Избыточная масса тела (25-30)	16	19,0±4,3	18	18,4±3,9	>0,05
Ожирение первой степени (30-35)	14	16,7±4,1	17	17,3±3,8	>0,05
Ожирение второй степени (35-40)	3	3,6±2,0	3	3,0±1,7	>0,05
Ожирение третьей степени (40 и более)	-	-	-	-	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Приведенные в таблице 6 данные свидетельствуют о том, что ни у одной женщины в группах не было выраженного ожирения с индексом массы тела более 40. Половина пациенток имела нормальный индекс массы тела. Повышенная масса тела, доходившая до умеренного ожирения, регистрировалась у 33 (38,7±5,3%) женщин в основной группе и у 38 (38,8±4,9) в группе сравнения, что также являлось сопоставимым.

Далее нами были изучены анамнестические указания на соматическую патологию, которая могла оказать влияние на формирование и реализацию репродуктивной функции.

Анализ соматической патологии свидетельствовал о том, что практически все женщины в сравниваемых группах перенесли детские инфекции (100%). Достаточно высока в обеих группах частота острых респираторных вирусных заболеваний: ОРВИ более двух раз в год отметили 38 ( $45,2 \pm 5,5\%$ ) пациенток в основной и 43 ( $43,8 \pm 5,0\%$ ) в группе сравнения. Часть женщин указала на перенесенные заболевания почек и мочевыделительной системы – 4 ( $4,7 \pm 2,3\%$ ) женщины в основной группе против 6 ( $6,1 \pm 2,4\%$ ) в группе сравнения. На патологию системы пищеварения указали 4 ( $4,8 \pm 2,3\%$ ) пациентки в основной группе и 6 ( $6,1 \pm 2,4\%$ ) в группе сравнения. Патологию сердечно-сосудистой системы (речь идет в подавляющем большинстве случаев о варикозной болезни I степени) имели в анамнезе 14 ( $16,6 \pm 4,0\%$ ) и 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) женщин соответственно.

На оперативные вмешательства на органах брюшной полости указывали 39 (21,4%) женщин, из них 17 ( $20,2 \pm 4,4\%$ ) пациенток из основной группы и 22 ( $22,4 \pm 4,2\%$ ) из группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Из них аппендэктомию отметили 11 ( $13,1 \pm 3,7\%$ ) и 14 ( $14,3 \pm 3,6\%$ ) женщин соответственно, у 6 ( $7,1 \pm 2,8\%$ ) и 8 ( $8,1 \pm 2,7\%$ ) пациенток выделенных групп была проведена холецистэктомия (таблица 7).

Из данных, приведенных в таблице, видно, что на каждую женщину в основной группе приходилось по  $2,6 \pm 0,3$  экстрагенитальных заболевания в анамнезе, а в группе сравнения –  $2,6 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ). Учитывая отсутствие достоверных различий по этим показателям, можно с уверенностью констатировать, что и по перенесенной соматической патологии группы сопоставимы.

**Соматическая патология в анамнезе женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Форма заболевания	МКБ	Число женщин в обследуемых группах (абс.- %)				P <sub>1-2</sub>
		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Детские инфекции	A 38	84	100%	98	100%	>0,05
Острые респираторные вирусные заболевания	B 33.3	38	45,2±5,5	43	43,8±5,0	>0,05
Заболевания дыхательной системы	J 15	9	10,7±3,4	11	11,2±3,2	>0,05
Заболевания системы пищеварения	K 29.4	4	4,8±2,3	6	6,1±2,4	>0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы	I 10	14	16,6±4,0	17	17,3±3,8	>0,05
Заболевания нервной системы (астеноневротический синдром, остеохондроз позвоночника)	N 94	32	38,1±5,3	37	37,7±4,9	>0,05
Заболевания почек и мочевыделительной системы	N 11.1	4	4,7±2,3	6	6,1±2,4	>0,05
Эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром)	E 02	14	16,6±4,1	17	17,3±3,8	>0,05
Диффузная и очаговая мастопатия	N 60.1	21	25,0±4,8	24	24,5±4,3	>0,05
Всего		220		259		>0,05
M±m		2,6±0,3		2,6±0,2		

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

В период обследования женщин в рамках подготовки к ЭКО нами также оценивалось состояние экстрагенитальной заболеваемости в группах. Для этого каждую пациентку консультировал терапевт и, при выявлении показаний, узкий профильный специалист. Результаты этого обследования приведены в таблице 8.

Таблица 8

**Соматическая патология в период подготовки к ЭКО  
женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Форма заболевания	МКБ	Число женщин в обследуемых группах (абс.- %)				P <sub>1-2</sub>
		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания дыхательной системы	J 15	2	2,3±1,7	2	2,0±1,4	>0,05
Заболевания системы пищеварения	K 29.4	1	1,2±1,2	1	1,0±1,0	>0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы	I 10	14	16,6±4,0	17	17,3±3,8	>0,05
Заболевания нервной системы (астеноневротический синдром, остеохондроз позвоночника)	N 94	32	38,1±5,3	37	37,7±4,9	>0,05
Эндокринопатии (сахарный диабет, метаболический синдром)	E 02	14	16,6±4,0	17	17,3±3,8	>0,05
Всего		63		74		>0,05
M±m		0,75±0,2		0,76±0,2		

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Из таблицы видно, что у женщин основной и сравниваемой группы с одинаковой частотой регистрировались такие заболевания, как патология системы пищеварения (преимущественно хронический гастрит вне обострения) – 1 ( $1,2 \pm 1,2\%$ ) и 1 ( $1,0 \pm 1,0\%$ ) соответственно ( $p > 0,05$ ), патология сосудистой системы (варикозная болезнь I степени, не требующая хирургического лечения) – 14 ( $16,6 \pm 4,0\%$ ) и 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) ( $p > 0,05$ ), остеохондроз различных отделов позвоночника – 32 ( $38,1 \pm 5,3\%$ ) и 37 ( $37,7 \pm 4,9\%$ ) ( $p > 0,05$ ), не ярко выраженный метаболический синдром, который проявлялся преимущественно в повышении индекса массы тела, без нарушения при этом гормональной функции яичников – 14 ( $16,6 \pm 4,0\%$ ) и 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, соматических заболеваний, которые бы препятствовали проведению ЭКО и в дальнейшем вынашиванию беременности, в обследованных группах женщин не выявлено. Группы также сопоставимы по имеющейся соматической патологии.

Далее, согласно протоколу обследования, нами были оценены параметры менструальной функции и гинекологического здоровья женщин выделенных групп, чему посвящена следующая подглава.

### **3.2. Оценка менструальной функции и гинекологического статуса женщин с трубно-перитонеальным бесплодием**

Для установления причин развития бесплодия и оценки возможностей осуществления репродуктивной функции нами было проведено исследование специфических функций женщин обеих групп. Анализ менструальной функции свидетельствовал о том, что практически у всех женщин в обеих группах средний возраст менархе был близок к среднероссийским показателям и в основной группе составил  $14,5 \pm 1,3$  года, а в группе сравнения –  $14,7 \pm 1,1$  года.

Возраст менархе отражен в таблице 9.



**Показатели менархе женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Группы женщин	Средний возраст менархе	Число женщин по возрасту менархе					
		До 12 лет		13-16 лет		Старше 16 лет	
	M±m	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Основная группа (n=84)	14,5±1,3	7	8,3±3,0	71	84,5±3,9	6	7,1±2,8
Группа сравнения (n=98)	14,7±1,1	9	9,1±2,9	81	82,6±3,8	8	8,1±2,7
P <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05		>0,05		>0,05	

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Анализ характера становления менструальной функции свидетельствовал о том, что у всех женщин в выделенных группах менструальный цикл установился в первые полгода от начала менархе, менструации были регулярными.

Продолжительность и особенности менструального кровотечения у женщин выделенных групп представлены в таблице 10.

Из представленных данных видно, что у большинства женщин в обеих группах менструальное кровотечение было умеренным (70,2±5,0% и 65,3±4,8% соответственно) и продолжалось 4-6 дней. В обеих группах была примерно одинаковой численность женщин с длительными (4,8±2,3% и 7,1±2,6%) и обильными (3,5±2,0% и 2,0±1,4%) менструациями.

Скудные кровотечения продолжительностью менее 3 дней отметили 4,7±2,3% и 6,1±2,3% женщин в группах соответственно (p>0,05).

**Продолжительность и особенности десквамационной фазы  
менструального цикла у женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Длительность фазы (в днях)	Особенности десквамационной фазы	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
		Абс. число	%	Абс. число	%	
До 3 дней	Скудные	4	4,7±2,3	6	6,1±2,3	>0,05
4-6 дней	Скудные	3	3,6±2,0	5	5,1±2,2	>0,05
-	Умеренные	59	70,2±5,0	64	65,3±4,8	>0,05
-	Обильные	11	13,1±3,7	14	14,3±3,6	>0,05
7-10 дней	Умеренные	4	4,8±2,3	7	7,1±2,6	>0,05
7-10 дней	Обильные	3	3,5±2,0	2	2,0±1,4	>0,05
<b>Итого:</b>		84	100%	98	100%	-

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Далее нами была оценена продолжительность менструального цикла, которая имела значение для реализации протокола ЭКО и стимуляции суперовуляции.

Показатели, характеризующие длительность менструального цикла, отражены в таблице 11.

Отметим, что у подавляющего большинства обследуемых женщин в обеих группах длительность менструального цикла была идеальной, что позволяло уменьшить риски реализации протокола ЭКО. В то же время в обеих группах было примерно одинаковое число женщин с коротким менструальным циклом (17,9±4,2% и 18,3±3,9%) и длинным (более 33 дней) менструальным циклом – 8,3±3,0% и 9,1±2,9% соответственно. Отсутствие достоверных различий по указанному показателю также подтверждает идентичность выделенных нами групп.

**Длительность менструального цикла у женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Длительность цикла (в днях)	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Антепонирующий (21-26 дней)	15	17,9±4,2	18	18,3±3,9	>0,05
Идеальный (27-32 дня)	62	73,8±4,8	71	72,4±4,5	>0,05
Постпонирующий (33 дня и более)	7	8,3±3,0	9	9,1±2,9	>0,05
<b>Итого:</b>	<b>84</b>	<b>100%</b>	<b>98</b>	<b>100%</b>	-

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Затем мы рассмотрели показатели нарушений менструального цикла, которые имели место в обеих группах. Сведения об этих нарушениях представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Нарушения менструальной функции у женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Показатель	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Альгодисменорея	18	21,4±4,5	21	21,4±4,1	>0,05
Гипоменорея	7	8,3±3,0	9	9,2±2,9	>0,05
Гиперменорея	15	17,9±4,2	18	18,3±3,9	>0,05
Итого:	40	47,6±5,5	48	48,9±5,1	>0,05
Не было патологии	48	52,4±5,4	50	51,0±5,0	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Как видно из данных, представленных в таблице, наиболее частой формой нарушения менструальной функции являлась альгодисменорея ( $21,4 \pm 4,5\%$  в основной группе и  $21,4 \pm 4,1\%$  в группе сравнения), наименее часто определялось такое состояние, как гипоменорея ( $8,3 \pm 3,0\%$  и  $9,2 \pm 2,9\%$  соответственно). Следует отметить, что по этому показателю достоверных различий в обследуемых группах женщин не выявлено.

Переходя к описанию гинекологической патологии женщин обследуемых групп, необходимо отметить, что в начале обследования все пациентки имели подтвержденный диагноз «трубно-перитонеальное бесплодие» и проходили подготовку к ЭКО.

В связи с изложенным особого внимания заслуживали анамнестические указания на перенесенные гинекологические заболевания как возможную причину имеющегося бесплодия. Отметим, что у 49 (58,3%) женщин в основной группе и у 51 (52,0%) пациентки в группе сравнения бесплодие было вторичным. Нами был изучен репродуктивный анамнез женщин с вторичным бесплодием, результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13

**Репродуктивный анамнез женщин обследуемых групп с вторичным  
трубно-перитонеальным бесплодием  
(% к общему числу женщин в группах)**

Группы женщин	Количество родов		Количество медицинских аборт		Количество ранних выкидышей		Количество поздних выкидышей	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
МКБ	О.80		О.04.1		О.03.1		О.03.4	
Основная группа (n=49)	7	$14,2 \pm 5,0$	21	$42,9 \pm 7,1$	28	$57,1 \pm 7,1$	1	$2,0 \pm 2,0$
Группа сравнения (n=51)	9	$17,6 \pm 5,3$	24	$47,1 \pm 7,1$	30	$58,8 \pm 6,9$	1	$1,9 \pm 1,9$
P <sub>1-2</sub>	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Из данных, приведенных выше, видно, что на каждую женщину основной группы приходилось в среднем по  $0,67 \pm 0,1$  беременностей, группы сравнения -  $0,65 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ).

Исходы беременностей не имели существенных различий в сравниваемых группах. Так, в основной группе женщин с перенесенными медицинскими абортами было  $42,9 \pm 7,1\%$  против  $47,1 \pm 7,1\%$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). На ранние самопроизвольные выкидыши указали  $57,1 \pm 7,1\%$  и  $58,8 \pm 6,9\%$  пациенток соответственно.

По остальным показателям также не выявлено достоверных различий. Следует отметить, что в обеих группах были женщины, указавшие как на самопроизвольный, так и на искусственный аборт. Последовательность этих состояний не имела достоверно значимых различий.

Значительная часть женщин, имевших в анамнезе беременности ( $15,5 \pm 3,9\%$  в основной группе и  $16,3 \pm 3,7\%$  в группе сравнения), отмечала осложненное течение прерывания беременности – кровотечение, требующее повторного хирургического вмешательства, и/или присоединение воспалительного процесса.

У тех женщин, чья предыдущая беременность закончилась родами, нами был проанализирован характер течения гестации и особенности течения родов.

Наиболее частым осложнением беременности женщины считали угрозу прерывания гестации, по поводу которой каждая вторая пациентка была госпитализирована. Они указывали также на многоводие ( $1,2 \pm 1,2\%$  в основной группе и  $1,0 \pm 1,0\%$  в группе сравнения) и отеки беременных –  $1,2 \pm 1,2\%$  и  $1,0 \pm 1,0\%$  соответственно.

Что касается непосредственно родов, то они у всех женщин протекали через естественные родовые пути, однако в послеродовом периоде у  $2,3 \pm 1,7\%$  пациенток в основной и у  $2,0 \pm 1,4\%$  в группе сравнения отмечалось раннее послеродовое кровотечение, а у  $3,6 \pm 2,0\%$  и  $4,0 \pm 2,0\%$  соответственно – послеродовый эндометрит, по поводу которого женщины получали лечение в условиях гинекологического стационара. Основные осложнения беременности и родов отражены в таблице 14.

**Особенности течения беременности и родов у женщин обследуемых групп с вторичным трубно-перитонеальным бесплодием  
(% к общему числу женщин в группах)**

Осложнения беременностей и родов	МКБ	Группы женщин				P <sub>1-2</sub>
		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Угроза прерывания гестации	O.20.0	7	8,3±3,0	9	9,1±2,9	>0,05
Многоводие или маловодие	O.40.0	1	1,2±1,2	1	1,0±1,0	>0,05
ХФПН	O.36.3	4	4,7±2,3	6	6,1±2,4	>0,05
Поздние гестозы беременных	O.13.0	1	1,2±1,2	1	1,0±1,0	>0,05
Послеродовые кровотечения	O.72.2	2	2,3±1,7	2	2,0±1,4	>0,05
Септические заболевания (эндометрит)	O.08.0	3	3,6±2,0	4	4,0±2,0	>0,05
Травма шейки матки	O.71.3	2	2,3±1,7	2	2,0±1,4	>0,05
Нарушения лактации	O.92.4	5	5,9±2,6	6	6,1±2,4	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Кроме того, 24 (28,6±4,9%) женщины в основной группе и 26 (26,5±4,5%) в группе сравнения указали на перенесенное хирургическое вмешательство на органах репродуктивной системы. Одностороннюю тубэктомия по поводу внематочной беременности перенесли 15 (17,9±4,2%)

женщин основной группы и 14 ( $14,3 \pm 3,6\%$ ) группы сравнения. Тубэктомия с частичной резекцией яичника по поводу образовавшегося сактосальпинкса перенесли 7 ( $8,3 \pm 3,0\%$ ) женщин основной и 10 ( $10,2 \pm 3,1\%$ ) женщин группы сравнения. И, наконец, по поводу апоплексии яичника были оперированы 2 ( $2,3 \pm 1,7\%$ ) женщины в основной группе и 2 ( $2,0 \pm 1,4\%$ ) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Проведенный далее анализ перенесенной гинекологической патологии, которая также могла послужить причиной развития трубно-перитонеального бесплодия, показал, что наиболее часто женщины обеих групп указывали на воспалительные заболевания того или иного отдела половой системы – 54 ( $64,3 \pm 5,2\%$ ) в основной группе и 59 ( $60,2 \pm 5,0\%$ ) в группе сравнения. На втором месте находилась патология шейки матки, отмеченная у 58 ( $69,1 \pm 5,1\%$ ) женщин основной группы и 62 ( $63,3 \pm 4,9\%$ ) пациенток группы сравнения, значительно реже регистрировались опухолевые процессы яичников – у 9 ( $10,7 \pm 3,4\%$ ) женщин в основной группе и 11 ( $11,2 \pm 3,2\%$ ) в группе сравнения. Кроме того, имелись единичные указания на эндометриоидные гетеротопии (таблица 15).

Учитывая тот факт, что в перечне перенесенных заболеваний ведущее место принадлежит воспалительным процессам органов репродуктивной системы, и, кроме того, наличие в анамнезе подавляющего большинства женщин инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, в рамках стандартного обследования мы провели исследование влагалищных мазков и бакпосевов из цервикального канала для исключения инфекционных агентов. Отметим, что в процессе подготовки к ЭКО все женщины были обследованы методом ПЦР, инфекций ни у одной пациентки не выявлено.

**Гинекологическая патология в анамнезе у женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Форма заболевания	МКБ	Группы женщин				P <sub>1-2</sub>
		Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Хронический сальпингоофорит	N 70.0	49	58,3±5,1	52	53,0±5,0	>0,05
Периметрит	N 71.0	5	5,9±2,6	7	7,1±2,6	>0,05
ЗППП (в т.ч. хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз)	N 76.0	72	85,7±3,8	91	92,8±2,6	>0,05
Миома матки бессимптомная	D 25	3	3,6±2,0	4	4,1±2,0	>0,05
Эндометриоз	N 80.0	2	2,3±1,7	3	3,1±1,7	>0,05
Патология шейки матки	N 86	58	69,1±5,1	62	63,3±4,9	>0,05
Кисты яичников	N 83.1	9	10,7±3,4	11	11,2±3,2	>0,05
Синдром предменструального напряжения	N94.3	46	54,7±5,4	52	53,1±5,1	>0,05
Итого патологии:		244 2,9±0,3		288 2,9±0,2		>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

При проведении исследования мазков на степень чистоты влагалищного содержимого нами было установлено, что у 40 (47,6±5,4%) пациенток основной и у 48 (48,9±5,1%) женщин группы сравнения достаточно высокое содержание лейкоцитов - более 30. Следует отметить,



что забор мазков мы старались осуществлять в одну фазу менструального цикла, чтобы циклические гормональные изменения не влияли на результаты обследования (таблица 16).

Таблица 16

**Результаты микроскопического изучения мазков женщин  
обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Состав мазка	Группы женщин				P <sub>1-2</sub>
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		
Лейкоциты в поле зрения					
	Абс. число	%	Абс. число	%	
<10	1	1,2±1,2	1	1,0±1,0	>0,05
От 10 до 20	8	9,5±3,2	9	9,1±2,9	>0,05
От 21 до 30	26	30,9±5,1	29	29,5±4,6	>0,05
От 31 до 40	40	47,6±5,4	48	48,9±5,1	>0,05
От 41 и более	9	10,7±3,4	11	11,2±3,2	>0,05
Грамм + палочки	21	25,0±4,8	23	23,5±4,3	>0,05
Грамм + кокки	1	1,2±1,2	3	3,1±1,7	>0,05
Грамм – палочки	18	19,0±4,3	21	21,4±4,1	>0,05
Грамм – кокки	7	8,3±3,0	9	9,1±2,9	>0,05
Смешанная флора	47	55,9±5,4	56	57,1±5,0	>0,05
Lactobacillus spp.	25	29,7±5,0	28	28,5±4,6	>0,05

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Как показывают приведенные в таблице данные, большой вариабельности в показателях содержания лейкоцитов нет. У большинства женщин их число варьирует от 31 до 40, и присутствует смешанная флора (47,6±5,4% в основной группе и 48,9±5,1% в группе сравнения). Эта картина характерна для женщин обеих групп. Выраженная лейкорея, при числе лейкоцитов более 40, наблюдалась у каждой десятой женщины в обеих группах (10,7±3,4% и 11,2±3,2%

соответственно). У этих же женщин присутствовала преимущественно кокковая флора при отсутствии лактобацилл.

Результаты бактериологического исследования качественного и количественного состава содержимого цервикального канала и влагалища позволили выделить 928 штаммов микроорганизмов. Распределение их по группам было примерно одинаковым: 440 в основной группе и 488 в группе сравнения. Распределение по роду микроорганизмов показало, что в обеих группах 196 штаммов (21,1%) были представлены аэробами, 732 (78,8%) – анаэробами и анаэробно-аэробными ассоциациями. При этом соотношение анаэробов/аэробов составило в основной группе 1,4:1, в группе сравнения – 1,6:1 (таблицы 17 и 18).

Таблица 17

**Соотношение аэробной и факультативной анаэробной флоры в половых путях женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Виды микроорганизмов	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)	
	Аэробы и факультативные анаэробы			
Corynebacterium spp.	61 72,6±4,9	2,36±0,43	64 65,3±4,8	2,25±0,38
Staphylococcus spp.	53 63,1±5,2	2,21±0,47	59 60,2±4,9	2,32±0,36
Streptococcus spp.	26 30,9±5,1	1,12±0,41	31 31,6±4,7	1,09±0,34
Enterococcus spp.	29 34,5±5,2	1,43±0,42	32 32,7±4,7	1,39±0,37
Enterobacterium spp.	46 58,4±5,4	1,68±0,31	49 50,0±5,1	1,71±0,42
Candida spp.	8 9,5±3,2	1,34±0,37	10 10,2±3,1	1,42±0,34
Всего:	223 штамма		245 штаммов	

Примечание: \* – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

**Соотношение облигатной анаэробной флоры в половых путях женщин  
обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Виды микроорганизмов	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)	
	Облигатные анаэробы			
Lactobacillus spp.	25 29,7±5,0	2,48±0,37	28 28,6±4,6	2,62±0,43
Bifidobacterium spp.	39 26,4±5,5	2,22±0,41	42 42,8±5,0	2,27±0,32
Propionibacterium spp.	31 36,9±5,3	1,79±0,31	34 34,7±4,8	1,61±0,33
Peptostreptococcus spp.	38 45,2±5,4	2,39±0,42	41 41,8±5,0	2,36±0,41
Bacteroides spp.	84 100%	8,32±0,44	100%	8,35±0,39
Всего:	217 штаммов		243 штамма	

Примечание: \* – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Из данных, представленных в таблицах, видно, что у женщин обеих групп среди анаэробов доминировали бактероиды, которые высевались в 100% случаев, – в среднем количестве  $8,32 \pm 0,44$  lg КОЕ/мл в основной группе и в количестве  $8,35 \pm 0,39$  lg КОЕ/мл в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Пептострептококки выделены у  $45,2 \pm 5,4\%$  женщин основной группы в количестве  $2,39 \pm 0,42$  lg КОЕ/мл и у  $41,8 \pm 5,0\%$  женщин группы сравнения в количестве  $2,36 \pm 0,41$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ). Лактобактерии обнаруживались у  $29,7 \pm 5,0\%$  и  $28,6 \pm 4,6\%$  пациенток в количестве  $2,48 \pm 0,37$  lg КОЕ/мл и  $2,62 \pm 0,43$  lg КОЕ/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Пропиобактерии выделены в основной группе у  $36,9 \pm 5,3\%$  пациенток в количестве  $1,79 \pm 0,31$  lg КОЕ/мл и в группе сравнения у  $34,7 \pm 4,8\%$  в количестве  $1,61 \pm 0,33$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Среди аэробов наиболее часто выявляли коринебактерии – у  $72,6 \pm 4,9\%$  женщин основной группы в количестве  $2,36 \pm 0,43$  lg КОЕ/мл и у  $65,3 \pm 4,8\%$  женщин группы сравнения в количестве  $2,25 \pm 0,38$  lg КОЕ/мл ( $p < 0,05$ ). Стафилококки были обнаружены у  $63,1 \pm 5,2\%$  и  $60,2 \pm 4,9\%$  пациенток ( $p > 0,05$ ), стрептококки – у  $30,9 \pm 5,1\%$  и  $31,6 \pm 4,7\%$  ( $p > 0,05$ ), в средних количествах  $1,12 \pm 0,41$  lg КОЕ/мл и  $1,09 \pm 0,34$  lg КОЕ/мл соответственно. Энтерококки выявлены в обеих группах – у  $58,4 \pm 5,4\%$  и  $50,0 \pm 5,1\%$  женщин – в значительных количествах –  $1,68 \pm 0,31$  lg КОЕ/мл и  $1,39 \pm 0,37$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Изложенное выше свидетельствует о том, что трубно-перитонеальное бесплодие сопровождается определенными изменениями микрофлоры как влагалища, так и цервикального канала и проявляется в присутствии большого числа анаэробных бактерий, снижении численности лактобактерий и в широком видовом ассортименте различных микроорганизмов, относящихся в том числе к условно патогенной флоре.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет заключить, что бесплодие у женщин в выделенных группах развивалось на фоне перенесенной гинекологической патологии, преимущественно воспалительного характера. У всех обследованных женщин имелись нарушения микробиоценоза, обусловленного как перенесенной инфекцией, так и применением антибактериальной терапии в процессе санации очагов инфекции в репродуктивной системе. Необходимо отметить, что практически по всем медико-социальным показателям и анамнестическим данным группы женщин были сопоставимы и не имели различий, которые могли бы оказать влияние на результаты проведения протоколов ЭКО в идентичных условиях. Вместе с тем на успешную реализацию протокола ЭКО влияет непосредственно состояние эндометрия, характеристики которого подробно описаны нами в следующей главе.

## **Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (CD56+, CD16+ И МАРКЁРА АКТИВАЦИИ HLA-DR(II)+) И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ДО НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО**

### **4.1. Оценка гормонального профиля женщин в группах до начала протокола ЭКО**

Согласно поставленным в данном исследовании задачам и для исключения вариантов эндокринного бесплодия в выделенных группах женщин нами было проведено исследование половых гормонов, имеющих первостепенное значение для формирования структуры эндометрия.

Стандартными способами нами было определено содержание эстрадиола и прогестерона в крови пациенток, после чего мы провели сопоставление полученных результатов с гистологическими и иммуногистохимическими показателями в каждом индивидуальном случае.

Для получения полного представления о гормональном профиле обследуемых женщин показатели концентрации гормонов мы сопоставляли со значениями базальной температуры, функциональными и ультразвуковыми данными. Забор крови и анализ гормонального профиля проводился в течение 3-х менструальных циклов, предшествовавших протоколу ЭКО.

Отметим, что у всех женщин в обеих выделенных группах менструальные циклы были овуляторными. Вместе с тем, для исключения недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла или синдрома неовулировавшего фолликула, обследование всех женщин проводилось в полном объеме.

Как было указано во второй главе (п. 2.3), средние значения концентрации эстрадиола в крови женщин с нормальным менструальным циклом соответствовали следующим показателям: в фолликулярной фазе

<700 пмоль/л, в фазе овуляции – 125-1500 пмоль/л, в лютеиновой фазе – 100-960 пмоль/л. Содержание прогестерона: в фолликулярной фазе <0,5–6 нмоль/л, в лютеиновой фазе – 10–89 нмоль/л.

Согласно полученным нами данным у женщин основной группы концентрации эстрадиола не выходили за пределы представленных значений и в фолликулярную фазу составили  $245,4 \pm 10,3$  пмоль/л, в 12-14 дни менструального цикла –  $823,7 \pm 11,4$  пмоль/л, в лютеиновую фазу цикла –  $389,5 \pm 12,1$  пмоль/л. В группе сравнения эти показатели были  $253,8 \pm 11,4$  пмоль/л,  $793,9 \pm 15,3$  пмоль/л и  $369,4 \pm 15,2$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Графически это можно представить следующим образом (рис. 1).

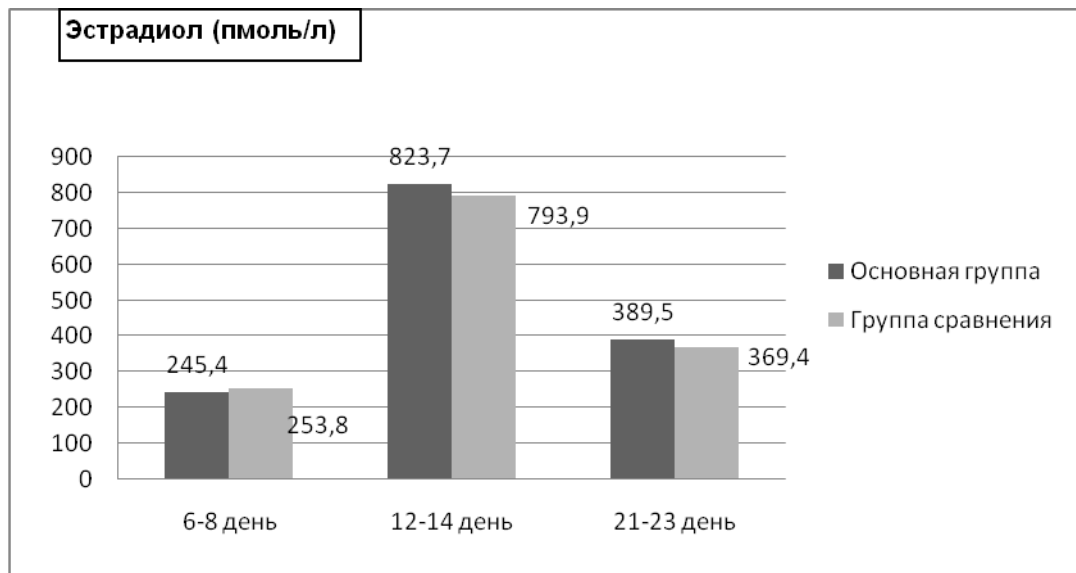


Рис. 1. Среднее содержание эстрадиола в сравниваемых группах женщин по дням менструального цикла

Исследования содержания прогестерона свидетельствовали о том, что признаков, указывающих на его недостаточность, не было ни у одной женщины в сравниваемых группах. Средние значения концентрации прогестерона в группах распределились следующим образом. В основной группе на 6-8 день менструального цикла его содержание было  $3,2 \pm 0,7$  нмоль/л, в 12-14 дни цикла –  $6,1 \pm 0,3$  нмоль/л, а в 21-23 дни –  $55,6 \pm 1,3$  нмоль/л. В группе сравнения показатели не имели достоверных различий и составили  $4,1 \pm 0,5$  нмоль/л,  $5,9 \pm 0,4$  и  $53,8 \pm 1,8$  нмоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

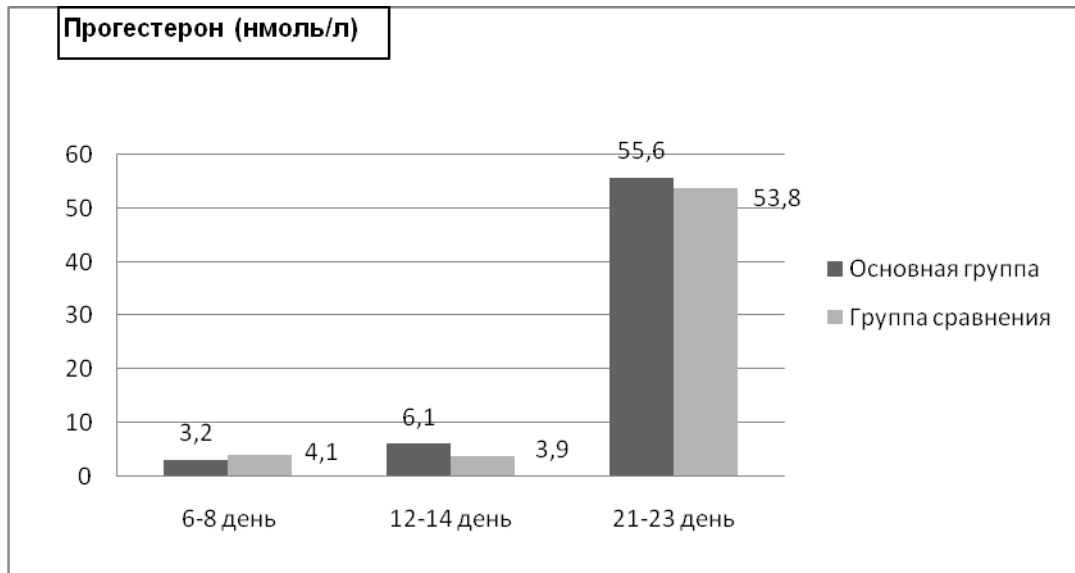


Рис. 2. Среднее содержание прогестерона в сравниваемых группах женщин по дням менструального цикла

Для объективизации представления о характере менструального цикла у обследуемых женщин мы сопоставили также показатели базальной температуры, полученные в течение трех менструальных циклов (таблица 19).

Таблица 19

**Сравнительная характеристика показателей базальной температуры у обследуемых женщин ( $M \pm m$ )**

Дни цикла	Базальная температура		P
	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=98)	
2-3	36,2±0,01	36,1±0,01	>0,05
4-6	36,3±0,01	36,3±0,01	>0,05
7-9	36,5±0,03	36,4±0,01	>0,05
10-12	36,2±0,02	36,6±0,01	>0,05
13-14	36,7±0,01	36,4±0,01	>0,05
15-16	37,1±0,01	37,0±0,01	>0,05
17-18	37,2±0,01	37,1±0,01	>0,05
19-20	37,1±0,02	37,1±0,01	>0,05
21-22	37,1±0,01	37,2±0,01	>0,05
23-24	37,1±0,01	37,1±0,01	>0,05
25-26	36,7±0,03	36,8±0,01	>0,05
27-28	36,3±0,02	36,2±0,01	>0,05

Динамика базальной температуры (см. таблицу 19) указывала на наличие овуляторного менструального цикла с полноценной лютеиновой фазой, продолжительность которой составляла не менее 8 дней, что теоретически позволяло предположить полноценное созревание эндометрия.

Для уточнения состояния эндометрия и готовности последнего к имплантации неинвазивными методами нами было также проведено рутинное ультразвуковое исследование.

Исследования показали, что в зависимости от фазы менструального цикла у всех женщин в обеих группах изменения эндометрия соответствовали нормальным показателям. На 6-8 день менструального цикла М-Эхо колебалось от 3 до 5 мм, структура эндометрия была однородной, передне-задний размер варьировал от 4 до 6 см.

Ниже нами представлены наиболее типичные ультразвуковые картины, соответствующие различным фазам менструального цикла. На рис. 3 показана матка в первую фазу менструального цикла, отчетливо видна её структура, четкая линия М-Эхо, толщина которого соответствует фолликулярной фазе менструального цикла.

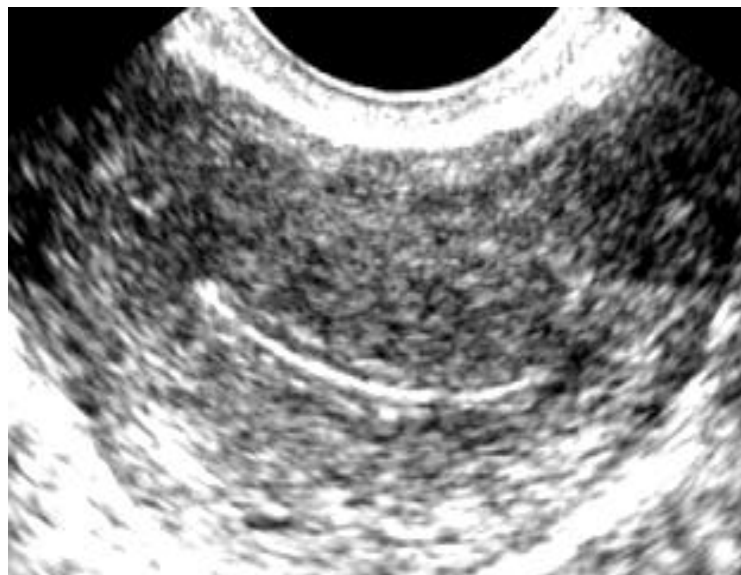


Рис. 3. Состояние эндометрия в фолликулярную фазу менструального цикла (собственное наблюдение, пациентка М., 1982 г.р. – основная группа)



Далее представлена типичная трансформация эндометрия во вторую фазу менструального цикла у той же пациентки (рис. 4).

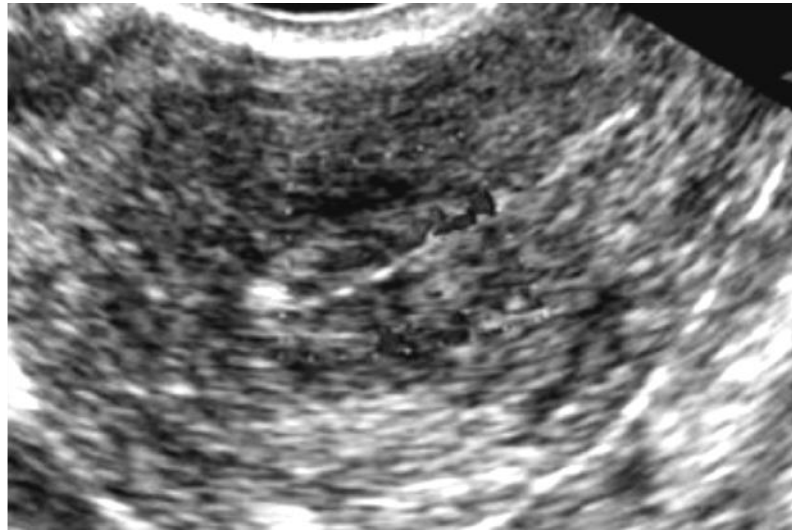


Рис. 4. Состояние эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла  
(собственное наблюдение, пациентка М., 1982 г.р. – основная группа)

Кроме состояния эндометрия нам было важно определить состояние яичников, наличие доминантного фолликула и дальнейшее формирование «желтого тела». На рис. 5 и 6 отражены указанные образования.

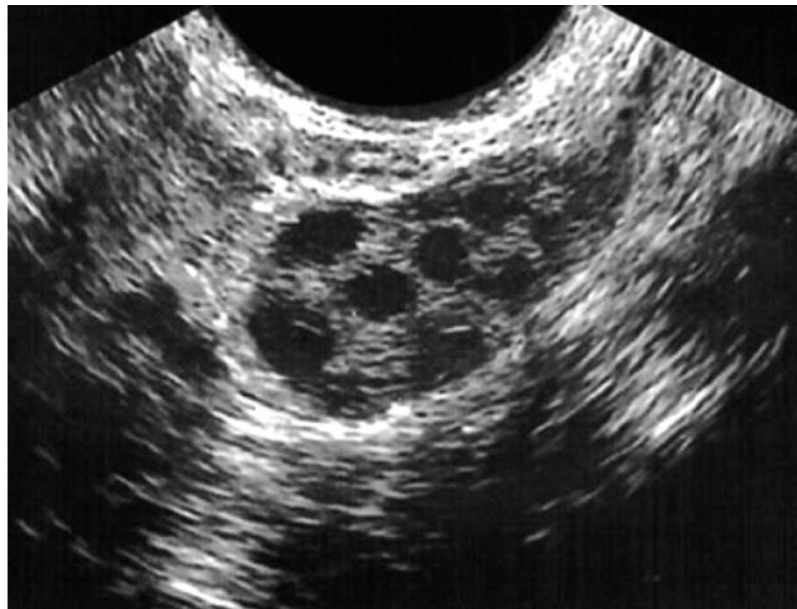


Рис. 5. Доминантный фолликул  
(собственное наблюдение, пациентка М., 1982 г.р. – основная группа)

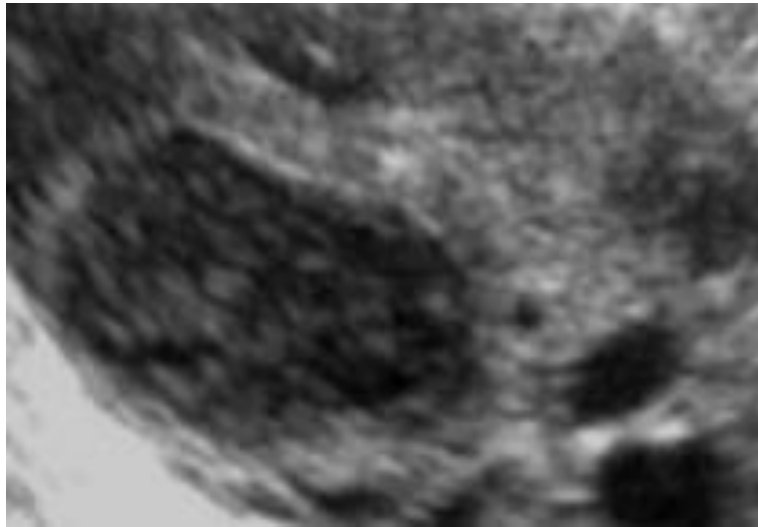


Рис. 6. «Желтое тело»

(собственное наблюдение, пациентка М., 1982 г.р. – основная группа)

Как видно из рисунков, ультразвуковые параметры у женщин в обеих группах соответствовали нормальным показателям менструального цикла.

Ранее уже говорилось, что у всех женщин цикл был овуляторным и без признаков недостаточности лютеиновой фазы. В связи с этим для объективизации представления о состоянии эндометрия нами было проведено гистологическое и иммуноцитохимическое исследование слизистой матки, о чем более подробно сказано в следующей подглаве.

#### **4.2. Определение иммуногистохимических показателей и гистологической структуры эндометрия у женщин в группах**

Как было указано во 2-й главе, в процессе работы нами было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов из полости матки женщин, планирующих войти в протокол ЭКО. Перед проведением биопсии, которая осуществлялась в ходе плановой гистероскопии, проводилась подготовка всех женщин в группах, включавшая общеклиническое обследование, а непосредственно перед вмешательством подготовку кишечника (очистительная клизма), опорожнение мочевого пузыря, санацию влагалища 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата.

После указанной подготовки пациентке проводили внутривенную анестезию (использовали налфубин или диприван в стандартных дозировках).

После обработки шейки матки полуспиртовым раствором ее фиксировали пулевыми щипцами, проводили зондирование полости матки, затем расширяли цервикальный канал расширителями Гегара до № 11. После этого через цервикальный канал в полость матки вводили гистероскоп с промывной системой, давление в которой нагнеталось до 100-120 мм рт. ст. (использовался изотонический раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы). В нашей работе исследования проводились на оборудовании Karl Storz с оптической системой Hopkins (углы обзора 30°, 70° и 90°) на 21-23 дни менструального цикла. Гистероскопия была проведена всем женщинам в обеих группах.

Нами отмечалось, что гистероскопическая картина в большинстве случаев была типичной и в основном отражала нормальное состояние слизистой матки в лютеиновую фазу менструального цикла.

У подавляющего большинства женщин в обеих группах эндометрий характеризовался значительной толщиной, сочностью, присутствовал богатый сосудистый рисунок, цвет эндометрия колебался от желто-розового до сочного красного, иногда складки эндометрия имели полиповидную форму. Устья маточных труб были видны не при каждом исследовании. Эндометрий был отечным, отчетливо просматривались протоки желез в виде прозрачных точек.

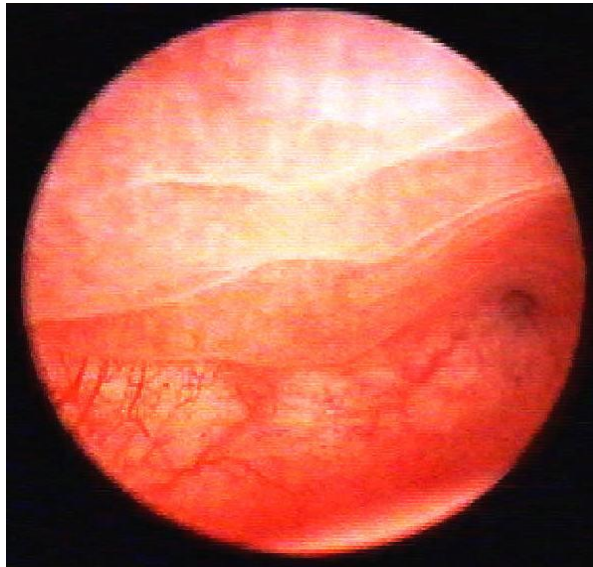


Рис. 7. Эндометрий в лютеиновую фазу менструального цикла  
(собственное наблюдение, пациентка Д., 1981 г.р. – основная группа)

Далее нами была проведена биопсия эндометрия и определена его гистологическая структура.

В лютеиновую фазу менструального цикла у большинства пациенток в обеих группах наблюдалась следующая картина эндометрия: толщина его в среднем составляла  $10,1 \pm 0,2$  мм, строма базального слоя состояла преимущественно из соединительной ткани, в которой располагалось большое количество аргирофильных и тонких коллагеновых волокон. Железы эндометрия были узкими, эпителий цилиндрический и однорядный, апикальный край был преимущественно ровным, ядра клеток занимали треть эндометрия, в цитоплазме содержалось много вакуолей. Среди клеток цилиндрического эпителия встречались крупные «пузырьковидные» клетки, расположенные вплотную к базальной мембране, и лимфоциты. У 15 (17,8%) женщин в основной и у 17 (18,0%) женщин в группе сравнения в базальном слое обнаруживались лимфатические фолликулы с очаговыми перигландулярными или периваскулярными инфильтратами, что указывало на наличие воспалительного процесса. Толщина функционального слоя в среднем составляла  $6,8 \pm 0,3$  мм, в нём также фиксировались тесно расположенные вокруг сосудов и желез аргирофильные волокна.

Обозначались спонгиозный и компактный слои – в последнем преобладала отечная цитогенная строма. К 23 дню цикла были четко видны децидуальные изменения. Имелись зернистые клетки, единичные лимфоциты и тучные клетки. Сосуды в большинстве препаратов были спиралевидными, в отдельных местах образовывали синусоиды и клубки (рис. 8 и 9).

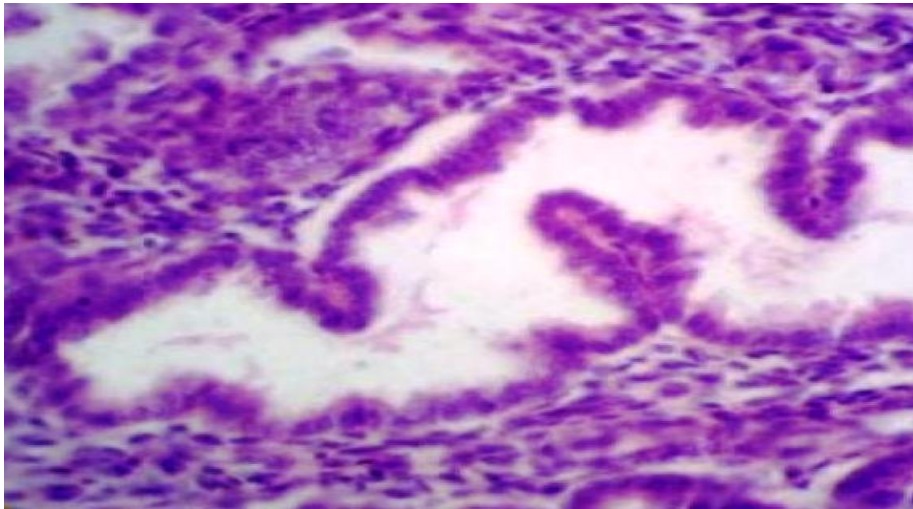


Рис. 8. Эндометрий в лютеиновую фазу менструального цикла (собственное наблюдение, пациентка Л., 1984 г.р. – группа сравнения, окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$ )



Рис. 9. Эндометрий в лютеиновую фазу менструального цикла (собственное наблюдение, пациентка А., 1983 г.р. – основная группа, окр. гематоксилином и эозином,  $\times 100$ )

Иммуноцитохимическими методами нами была определена экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в тканях эндометрия, а также экспрессия маркеров CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+.

Исследования показали, что по содержанию выявленных рецепторов в выделенных нами группах женщин имелись определенные различия. Так, у женщин основной группы, у которых гистологически были выявлены признаки воспаления (15 человек – 17,8%), средняя экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) составила в железах  $7,5 \pm 1,7\%$ , в строме  $22,4 \pm 1,3\%$ , у пациенток групп сравнения (17 человек – 17,3%) –  $6,8 \pm 2,1\%$  и  $20,1 \pm 1,5\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). В то же время при нормальной гистологической картине среднее содержание ЭР в основной группе пациенток в железах составило  $38,6 \pm 2,4\%$ , в строме –  $34,6 \pm 2,2\%$ . В группе сравнения аналогичные показатели –  $36,9 \pm 2,2\%$  и  $35,2 \pm 2,4\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Что касается прогестероновых рецепторов (ПР), их число было несколько больше. Отметим, что исследование проводилось нами на 21-23 день овуляторного менструального цикла. Так, в основной группе содержание ПР в железах составило  $45,4 \pm 2,5\%$ , в строме –  $70,1 \pm 1,3\%$ , в группе сравнения  $42,7 \pm 2,2\%$  и  $68,4 \pm 2,3\%$  соответственно. Примеры типичного распределения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов представлены на рис. 10 и 11.

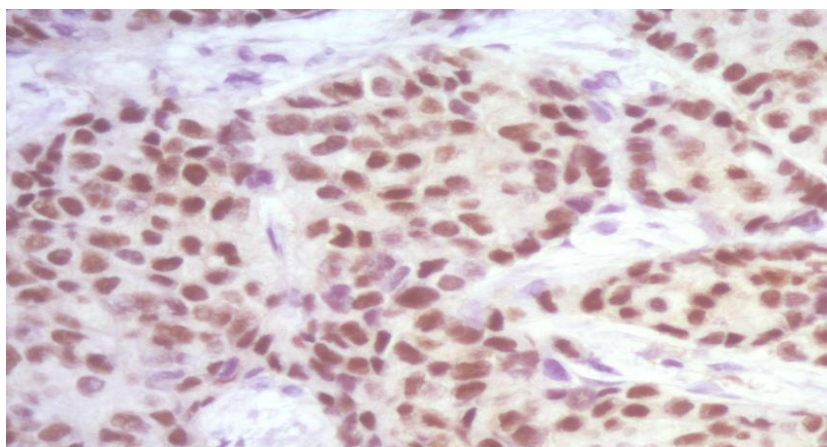


Рис. 10. Распределение ЭР в эндометрии в лютеиновую фазу менструального цикла (собственное наблюдение, пациентка Н., 1983 г.р. – группа сравнения, ув.  $\times 100$ )



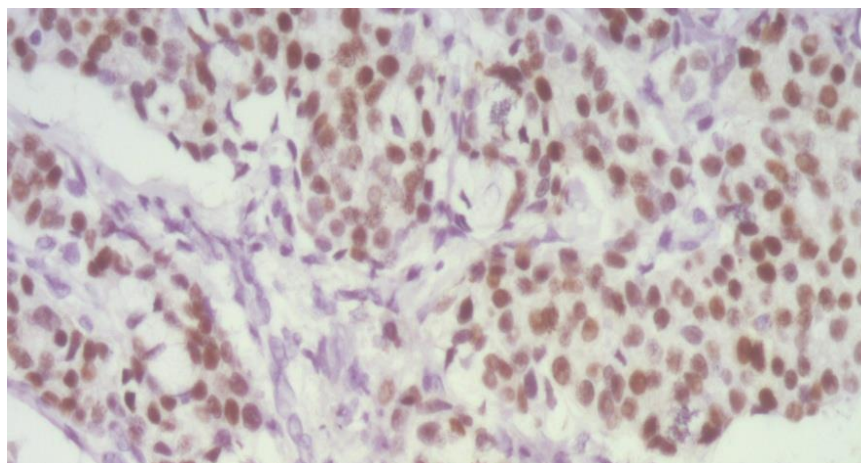


Рис. 11. Распределение ПР в эндометрии в лютеиновую фазу менструального цикла (собственное наблюдение, пациентка Н., 1983 г.р. – группа сравнения, ув.  $\times 200$ )

Далее нами было рассмотрено содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в эндометрии. Для удобства подачи полученной информации мы разделили все полученные результаты на 3 группы. Нормальным состоянием эндометрия мы считали содержание клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+ и маркер активации HLA-DR(II)+, от 0 до 10. Согласно принятому нами за основу методу А.В. Кузнецовой (2001) при повышении числа клеток, экспрессирующих CD56+, более 10 нами выставлялся диагноз аутоиммунного хронического эндометрита. При числе клеток, экспрессирующих CD16+, CD56+, выше 10 и при числе клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)+, от 0 до 10 в поле зрения нами диагностировался хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса. И, наконец, при числе клеток, экспрессирующих CD16+ и HLA-DR(II)+, выше 10 и при числе клеток, экспрессирующих CD56+, от 0 до 10 в поле зрения выставлялся диагноз «хронический эндометрит с обострением». Полученные результаты представлены нами в таблице 20.

**Распределение женщин выделенных групп по иммуногистохимическому  
состоянию эндометрия  
(% к общему числу обследованных)**

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	абс. число	%	абс. число	%	
Нормальный эндометрий	8	9,5±3,2	11	11,2±3,2	>0,05
Аутоиммунный хронический эндометрит	43	51,1±5,4	46	46,9±5,0	>0,05
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	18	21,4±4,5	24	24,4±4,3	>0,05
Хронический эндометрит с обострением	15	17,9±4,2	17	17,3±3,8	>0,05

Как видно из данных, приведенных в таблице, большинство женщин с трубно-перитонеальным бесплодием страдали хроническим эндометритом в той или иной форме. При этом почти у половины женщин как в основной группе – 43 (51,1±5,4%), так и в группе сравнения – 46 (46,9±5,0%) – диагностирован аутоиммунный хронический эндометрит, который мог быть реальным препятствием в реализации репродуктивной функции.

Несколько реже встречался хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса – у 18 (21,4±4,5%) пациенток в основной группе и 24 (24,4±4,3%) в группе сравнения. Явный эндометрит (хронический с обострением), который, помимо иммуноцитохимических методов, подтверждался и гистологическим исследованием биоптатов, отмечался у 15 (17,9±4,2%) женщин в основной группе и у 17 (17,3±3,8%) в группе сравнения (p>0,05).

Таким образом, обобщая полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что при планировании протокола ЭКО необходимо проведение иммуноцитохимического исследования эндометрия, поскольку ни гормональное, ни сонографическое, ни даже гистологическое исследование не дают полного представления о патологических процессах, происходящих в эндометрии. Только комплексное обследование женщин, страдающих



трубно-перитонеальным бесплодием, с учетом всех компонентов диагностического процесса позволит определить тактику последующего ведения пациенток. В следующей подглаве нами представлена микробиологическая картина состояния эндометрия у женщин, планирующих ЭКО.

#### **4.3. Результаты бактериологического исследования аспирата из полости матки у женщин с перитонеальным бесплодием**

Для определения тактики дальнейшей подготовки женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к ЭКО нами было проведено бактериологическое исследование аспириатов из полости матки.

Полученные результаты бактериологического исследования мы сопоставили с иммуногистохимическим состоянием эндометрия.

Отметим, что рост колоний микроорганизмов выявлен у 24 (28,6±5,0%) женщин основной группы и у 29 (30,0±4,9%) женщин группы сравнения. У остальных женщин роста флоры в аспириатах из полости матки не отмечено. Распределение женщин с наличием высеваемых микроорганизмов представлено в таблице 21.

*Таблица 21*

#### **Распределение женщин по наличию роста микробных колоний в аспириате из полости матки (% к общему числу обследованных)**

Иммуногистохимический вариант состояния эндометрия	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)		P <sub>1-2</sub>
	абс. число	%	абс. число	%	
Аутоиммунный хронический эндометрит	5	5,9±2,6	7	7,1±2,6	>0,05
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	4	4,7±2,3	5	5,1±2,2	>0,05
Хронический эндометрит с обострением	15	17,8±4,2	17	17,3±3,8	>0,05

Как видно из данных, представленных в таблице, рост микрофлоры выявлен у всех женщин с обострением хронического эндометрита, у 12

( $6,6 \pm 1,8\%$ ) с аутоиммунным эндометритом и у 9 ( $4,9 \pm 1,6\%$ ) женщин с хроническим эндометритом с аутоиммунным компонентом без активации процесса. Доля таких женщин в каждой группе была примерно равной.

Далее нами был проанализирован состав микробной флоры, который показал, что практически во всех случаях присутствует анаэробная флора, и существенно отличался от полученных посевов из влагалища и цервикального канала. Отметим, что общее число микроорганизмов в посевах достигало 5-8 Ig КОЕ/мл. Наиболее часто высевались грамположительные неспорообразующие палочки *Propionibacterium* и *Eubacterium* и кокки рода *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*.

Всего было выделено 158 штаммов анаэробов – 78 в основной группе и 79 в группе сравнения (таблица 22).

Таблица 22

**Соотношение облигатной анаэробной флоры в аспиратах из полости матки женщин обследуемых групп  
(% к общему числу женщин в группах)**

Виды микроорганизмов	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)	Численность выявленных штаммов, n/% (M±m)	Количество микроорганизмов в 1 мл, Ig (M±m)
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=98)	
	Облигатные анаэробы			
<i>Bifidobacterium</i> spp.	21 25,0±4,8	2,15±0,39	23 23,5±4,3	2,22±0,34
<i>Propionibacterium</i> spp.	19 22,6±4,6	4,38±0,32	22 22,4±4,2	4,12±0,34
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	22 26,2±4,8	5,42±0,38	18 18,4±3,9	5,38±0,39
<i>Eubacterium</i> spp.	16 19,0±4,3	8,51±0,42	16 16,3±3,7	8,24±0,35
Всего:	78 штаммов		79 штаммов	

Примечание: \* – показатель достоверности различия показателей в сравниваемых группах

Из данных, представленных в таблице, видно, что бифидобактерии обнаруживались у  $25,0 \pm 4,8\%$  и  $23,5 \pm 4,3\%$  женщин в количестве  $2,15 \pm 0,39$  lg КОЕ/мл и  $2,22 \pm 0,34$  lg КОЕ/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). Пептострептококки у женщин в основной группе выделены в  $26,2 \pm 4,8\%$  в количестве  $5,42 \pm 0,38$  lg КОЕ/мл, в группе сравнения у  $18,4 \pm 3,9\%$  в количестве  $5,38 \pm 0,39$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ). Пропиобактерии выделены в основной группе у  $22,6 \pm 4,6\%$  пациенток в количестве  $4,38 \pm 0,32$  lg КОЕ/мл и в группе сравнения у  $22,4 \pm 4,2\%$  в количестве  $4,12 \pm 0,34$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Эубактерии были также выявлены в обеих группах – у  $19,0 \pm 4,3\%$  и  $16,3 \pm 3,7\%$  женщин – в значительных количествах:  $8,51 \pm 0,42$  lg КОЕ/мл и  $8,24 \pm 0,35$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, наличие даже аутоиммунного процесса в эндометрии предполагает присутствие патогенной флоры в полости матки. На наш взгляд, это связано с особенностями как общей реактивности организма, так и местного иммунитета. В связи с изложенным перед проведением ЭКО в комплекс обследований женщин с трубно-перитонеальным бесплодием необходимо включить бактериологическое и бактериоскопическое исследование аспирата полости матки, который может быть взят в процессе гистероскопии после проведения антибактериальной подготовки, учитывающей картину микробной флоры половых путей в целом.

Затем нами были проведена сравнительная оценка результатов терапии и оценена эффективность проведения ЭКО в выделенных группах женщин. Этому будет посвящена следующая глава.

## **Глава 5. ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ЭКО И СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ У ЖЕНЩИН С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ**

### **5.1. Изменения эндометрия и результат ЭКО при использовании стандартного протокола**

Поскольку основной задачей работы являлась разработка методов повышения эффективности ЭКО, все женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, проходившие прегравидарную подготовку, были разделены нами на две группы. Основную группу составили 84 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, у которых подготовка к ЭКО проводилась по стандартному протоколу, группу сравнения – 98 пациенток с установленным трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме.

В предыдущих главах было описано, что практически у всех женщин из обеих групп менструальные циклы были овуляторными. Перед проведением протокола все бесплодные пары были обследованы по стандартной схеме, которая включала в себя: общеклиническое обследование, полное обследование спермы, включая бактериологическое исследование и посевы на бактериальную флору. Проводили забор мазков из влагалища и цервикального канала на степень чистоты влагалищного содержимого, хронические урогенитальные инфекции, бактериальное исследование, проводили кольпоскопию.

Отметим, что гистероскопия с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия и бактериологическое исследование содержимого полости матки позволили установить у 15 (17,9±4,2%) женщин основной группы и у 17 (17,3±3,8%) пациенток группы сравнения хронический эндометрит в стадии обострения. Перед проведением процедуры ЭКО этим женщинам было назначено противовоспалительное лечение, включающее прием антибактериальных средств, с учетом

чувствительности отделяемого из цервикального канала к антибиотикам (по характеру микробной флоры нами использовались в основном макролиды последнего поколения, в частности джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки, курс 10 дней; защищенные пенициллины с фторхинолонами II поколения – амоксициллин с клавулановой кислотой в дозе 1 грамм 2 раза в день и/или офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин по 400 мг 1 раз в сутки 14 дней; тетрациклины – доксициклин 100 мг 2 раза в сутки). Наряду с антибактериальной терапией использовались нестероидные противовоспалительные и антипротозойные (в частности, метронидазол, флагил, трихопол) препараты, а также антимиотики (в основном полиены – нистатин по 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки 10 дней; имидазолы – клотримазол в свечах и триазолы – флуконазол 150 мг однократно) и системная энзимотерапия (вобензим, флогэнзим, мультисал). На этапе реабилитации применялось физиолечение (лазеротерапия по схемам лечения хронического эндометрита).

После завершения лечения было проведено повторное обследование на бактериальную флору, и в случае получения отрицательного результата женщины были включены в программу ЭКО.

В предшествующий забору яйцеклетки менструальный цикл определяли длительность фолликулярной фазы посредством измерения базальной температуры и тестов функциональной диагностики, проводилось также тестирование на овуляцию. В предовуляторную фазу производили забор крови для приготовления эмбриокультуры, проведения хромосомного анализа, выявления спермоантител и антител к блестящей оболочке. Далее, ближе к середине лютеиновой фазы менструального цикла, определяли уровень эстрогенов и прогестерона.

Нами использовался так называемый «короткий протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ – с цетротидом (цетрореликс в форме ацетата)», поскольку протокол при таком способе получения яйцеклеток более щадящий для организма и менее длительный.

Указанный протокол проведения ЭКО предусматривал введение со 2-3 дня менструального цикла препаратов, содержащих фолликулостимулирующий гормон (пурегон в дозировке 100 МЕ). Продолжительность введения препарата составляла 9-14 дней и зависела от размеров растущих фолликулов, определявшихся по УЗИ. Затем с 5 или 6 дня стимуляции ежедневно подкожно вводили цетротид по 0,25 мг/сут на фоне продолжающейся стимуляции. Цетротид вводили на протяжении 5-7 дней. При достижении хотя бы тремя фолликулами размера 18 мм проводилось дополнительное однократное введение препаратов хорионического гонадотропина – прегнил в дозировке 10 000 МЕ, после чего через 35-36 часов осуществлялся забор яйцеклеток. Забор яйцеклетки проводили посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ.

В лютеиновую фазу цикла интравагинально вводили микродозированный прогестерон (утрожестан) по 600 мг/сутки.

После идентификации полученных яйцеклеток проводили добавление сперматозоидов из очищенной и центрифугированной спермы – не менее 10 млн быстро и медленно движущихся сперматозоидов для оплодотворения методом ЭКО. Далее проводили инкубацию эмбрионов до 3-5 суток до стадии восьми бластомеров или бластоцисты (8-клеточного деления), после чего переносили эмбрион в 0,5% культуральной жидкости через цервикальный канал в полость матки. После переноса эмбриона осуществляли гормональную поддержку беременности препаратами прогестерона (утрожестан по 200 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением дозы до профилактических значений). Через 2 недели от времени переноса эмбриона проводили тест на беременность – забор крови на присутствие в ней хорионического гонадотропина. Через 1 неделю (при положительном результате теста) проводили ультразвуковую идентификацию беременности и начинали корректировать дозу препаратов прогестерона.

Анализ результатов проведенного протокола свидетельствовал о том, что у женщин основной группы беременность наступила в 17 случаях ( $20,2 \pm 4,4\%$ ). Ориентируясь на совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II), определенное до проведения ЭКО, мы установили, что из всех женщин беременность наступила у 5 ( $62,5 \pm 18,3\%$ ) женщин с диагнозом «нормальный эндометрий», у 4 ( $9,3 \pm 4,5\%$ ) пациенток с диагнозом «аутоиммунный хронический эндометрит», у 3 ( $16,7 \pm 9,0\%$ ) женщин с диагнозом «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» и у 5 ( $33,3 \pm 12,6$ ) женщин после проведения лечения обострения хронического эндометрита (таблица 23).

Таблица 23

**Результаты проведения ЭКО при использовании короткого протокола у женщин основной группы (абс.-%)**

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Основная группа (n=84) до проведения ЭКО		Основная группа (n=84), положительный результат ЭКО	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальный эндометрий	8	$9,5 \pm 3,2$	5	$62,5 \pm 18,3$
Аутоиммунный хронический эндометрит	43	$51,1 \pm 5,4$	4	$9,3 \pm 4,5$
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	18	$21,4 \pm 4,5$	3	$16,7 \pm 9,0$
Хронический эндометрит с обострением	15	$17,9 \pm 4,2$	5	$33,3 \pm 12,6$

Как видно из данных, приведенных в таблице, наиболее успешные результаты получены в подгруппе женщин, эндометрий которых, по данным иммуногистохимического обследования, был охарактеризован как нормальный. На втором месте оказались пациентки после проведенного лечения обострения хронического эндометрита, а самые скромные результаты были получены в подгруппе женщин с аутоиммунным хроническим эндометритом.

Таким образом, при отрицательных результатах бактериологического обследования, но при наличии подтвержденного иммуногистохимическими

методами аутоиммунного хронического эндометрита только у каждой 10-й женщины возможно наступление беременности методом ЭКО.

Далее нами было рассмотрена эффективность проведения ЭКО после применения расширенного протокола, который предполагал определенную подготовку эндометрия, учитывающую иммуногистохимические изменения, о чем более подробно говорится в следующей подглаве.

## **5.2. Изменения эндометрия и результат ЭКО при использовании расширенного протокола подготовки**

Перед проведением протокола ЭКО женщины группы сравнения проходили подготовку эндометрия в течение 3 месяцев.

Подготовка включала в себя комплексную витаминотерапию (для улучшения процессов перекисного окисления липидов и клеточного метаболизма, функции эндокринной и иммунной систем), гормональную поддержку производными прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Для поддержки иммунного ответа и локализации иммунного ответа в очаге воспаления в курсе противовоспалительной терапии и подготовки к ЭКО нами использовался аллоферон (аллокин-альфа), а для улучшения тканевого метаболизма, газообмена и микроциркуляции на местном уровне – перфторан, который мы вводили в виде инсталляций внутриматочно. Схема расширенной подготовки к ЭКО представлена ниже.

Отметим, что курс аллоферона рассчитан на 3 месяца, а инсталляции перфторана повторяли 3 цикла в фолликулярную фазу.

Тем пациенткам, у которых гистологически было выявлено обострение хронического эндометрита, проводилось противовоспалительное лечение по приведенной выше схеме с использованием антибиотиков с учетом чувствительности отделяемого, нестероидных противовоспалительных и антипротозойных препаратов, а также антимикотиков и системной энзимотерапии.



**Схема расширенной подготовки к ЭКО у женщин  
с трубно-перитонеальным бесплодием**

Витаминотерапия	Гормональная поддержка	Иммуномодуляция и улучшение тканевого обмена
1-16 дни менструального цикла		
Ретинол (вит. А) 25000 Ед/сут Аскорбиновая кислота (вит. С) 0,3 г/сут	Нет	Аллоферон (аллокин-альфа) с 1 дня менструального цикла по 1 мл п/к через день №6, затем через 3 нед. по 1 мг подкожно 1 раз в неделю 3 инъекции  Перфторан - инсталляции с 6 дня менструального цикла – по 50 мл через день №4
17-25 дни менструального цикла		
Токоферол (Вит. Е) 200 мг/сут	Производные прогестерона (утрожестан 200 мг/сут или дюфастон 20 мг/сут)	Аллоферон (Аллокин-альфа) с 1 дня менструального цикла по 1 мл п/к через день №6, затем через 3 нед. по 1 мг подкожно 1 раз в неделю 3 инъекции

Отметим, что выбор препаратов для расширенной подготовки не был случайным и обусловлен их биологическим действием. Так, аллоферон является оригинальным противовирусным препаратом нового типа, обладающим локальным иммуномодулирующим действием. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, который локализует иммунный ответ в очаге воспаления.

Фармакологическое действие аллоферона в системе общего иммунитета проявляется в следующем:

- индукция интерлейкина-18 с каскадной реакцией и количественным увеличением NK-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD16+;
- индукция ИНФ –  $\gamma$  и клеточная дифференцировка Т-хелперов 1 типа (Th1);
- стимуляция и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов.

Выбор перфторана был также обусловлен его уникальными фармакологическими свойствами: препарат обладает оксигенирующим и мембраностабилизирующим эффектами и, кроме того, улучшает кислотно-основной и газовый составы ткани.

После проведения указанной подготовки, как и в основной группе, всем женщинам группы сравнения проводился «короткий протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ – с цетротидом (цетрореликс в форме ацетата)».

Результаты протокола ЭКО приведены в таблице 24.

Таблица 24

**Результаты, полученные у женщин группы сравнения при проведении ЭКО с использованием расширенного протокола (абс.-%)**

Совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)	Группа сравнения (n=98) до проведения ЭКО		Группа сравнения (n=98), положительный результат ЭКО	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальный эндометрий	11	11,2±3,2	9	81,8±12,1
Аутоиммунный хронический эндометрит	46	46,9±5,0	32	69,5±6,8
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса	24	24,4±4,3	18	75,0±9,0
Хронический эндометрит с обострением	17	17,3±3,8	11	64,7±11,9

Как видно из данных, представленных в таблице, эффективность предложенной подготовки достаточно высока. Самый высокий процент беременностей после расширенной подготовки был получен у женщин с иммуногистохимическим «нормальным эндометрием» – 81,8±12,1%, несколько ниже результаты у женщин с диагнозом «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» – 75,0±9,0%. Еще более низкая эффективность отмечена у пациенток с аутоиммунным хроническим эндометритом – 69,5±6,8%, и, наконец, у женщин, перенесших обострение хронического эндометрита, показатель эффективности составил 64,7±11,9%.

Далее мы провели сравнительный анализ полученных показателей выделенных нами групп женщин (рис. 12).



Рис. 12. Результаты ЭКО, проведенного в основной группе женщин и в группе сравнения

Сравнивая эффективность ЭКО в целом у женщин в группах, укажем, что в основной группе при использовании короткого протокола беременность наступила у 17 ( $20,2 \pm 4,4\%$ ) женщин, в то время как в группе сравнения при использовании расширенного протокола подготовки – у 70 ( $71,4 \pm 4,5\%$ ) пациенток ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, проведенное сравнение позволяет сделать вывод о том, что расширенная подготовка к ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, которая включает не только

противовоспалительные, но и иммуномодулирующие, метаболические воздействия, а также гормональную поддержку эндометрия до начала проведения стандартного протокола ЭКО, позволяет повысить его эффективность почти в 3,5 раза.

Вместе с тем для адекватного назначения и прогноза успешности ЭКО необходима не только обязательная оценка гистологического состояния эндометрия, которая предполагает проведение офисной или стационарной гистероскопии на этапе обследования, но и использование данных иммуногистохимических исследований. Отметим, что дифференцировка структуры эндометрия по данным иммуногистохимии позволяет значительно расширить представления о его функциональных возможностях и состоянии локального иммунитета, обуславливающего, в свою очередь, успешность имплантации и прогресс наступившей беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патология эндометрия в патогенезе бесплодия рассматривалась многими клиницистами [Н.М. Аничков, 2001; Н.И. Кондриков, 2008; В.С. Бессмертная, 2009; С. Bourgain, 2004 и др.]. Однако диагностика нарушений состояния эндометрия, особенно при отсутствии явных морфологических критериев, до настоящего времени вызывает значительные трудности [В.А. Кулавский, Г.Т. Мустафина, А.Ф. Габдулхакова, 2007; G.S. E. Labarta, J.A. Martínez-Conejero, P. Alamá, J.A. Horcajadas, A. Pellicer, C. Simón, E. Bosch, 2011; Basir, 2001 и др.].

В практике подготовки к ЭКО женщин с трубно-перитонеальным бесплодием основное внимание уделяется выявлению инфекционного агента как причины нарушения имплантации или невынашивания беременности, в то время как иммунологические аспекты асептических хронических воспалительных заболеваний эндометрия или состояние рецепторного аппарата слизистой матки остается без должного внимания [Е.В. Дюжева, 2010; W. Amir, B. Micha, H. Ariel, L.G. Liat, D. Jehoshua, S. Adrian, 2007 и др.]. Отсутствие программ подготовки эндометрия к планируемому ЭКО, учитывающих не только присутствие инфекции в женском организме, но и состояние иммунного и рецепторного статуса, часто является причиной неэффективности проводимых протоколов [Е.М. Галлямова, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Е.В. Митюрин, 2014; Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели и др., 2014]. Отметим, что в настоящее время положительные результаты проведения ЭКО составляют около 30% [А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган, 2013; L. Rienzi, G. Vajta, F. Ubaldi, 2011]. В связи с изложенным исследованием, направленные на повышение результативности вспомогательных репродуктивных технологий имеют как медицинскую, так и экономическую значимость, поскольку позволяют снизить кратность проведения дорогостоящих протоколов.

В нашей работе представлены результаты обследования и лечения 182 женщин, страдающих перитонеальным бесплодием и планирующих ЭКО, за период с сентября 2014 по декабрь 2015 г.

Основную группу составили 84 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, которым ЭКО проводилось по стандартному протоколу, группу сравнения – 98 пациенток с установленным трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме.

Критериями включения в группы являлось наличие подтвержденного трубно-перитонеального бесплодия, связанного с непроходимостью маточных труб, при наличии овуляторного менструального цикла. Критериями исключения являлись другие или сочетанные с трубно-перитонеальной формы бесплодия – наличие иммунологических, эндокринных нарушений или эндометриоза.

Возраст женщин в группах колебался от 25 до 35 лет, средний возраст женщин основной группы составил  $28,6 \pm 0,3$  года, средний возраст женщин группы сравнения –  $27,9 \pm 0,5$  года ( $p > 0,05$ ).

Женщины, включенные в группы, были сопоставимы по основным клинико-социальным параметрам, что позволило считать полученные в результате выполнения работы данные репрезентативными.

Для оценки эндометрия в процессе подготовки женщин сравниваемых групп к ЭКО всем пациенткам предлагалось проведение жидкостной гистероскопии.

При осмотре обращали внимание на объем и форму полости матки, цвет и толщину эндометрия, наличие дополнительных образований в полости матки, складчатость эндометрия.

При обнаружении патологически измененных участков выполняли прицельную биопсию. При отсутствии визуально изменённых участков эндометрия по завершении процедуры делали отдельное диагностическое выскабливание. Материал, полученный в результате биопсии, исследовали

гистологическими методами, производили морфометрию и фотофиксацию полученных препаратов, проводилось также исследование иммуногистохимическими методами.

В группе сравнения, после проведения подготовки по предложенной нами схеме, выполнялось пайпель-исследование эндометрия для оценки качества проводимой терапии. Материал также отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Всего было исследовано 998 препаратов.

Для оценки работы яичников и исключения эндокринного бесплодия всем женщинам в сравниваемых группах проводилось исследование яичниковых гормонов: эстрадиола-17 $\beta$  (Э) и прогестерона (П).

Необходимо отметить, что на все приведенные ниже исследования нами было получено письменное информированное согласие каждой женщины.

Для объективной оценки состояния здоровья женщин, включенных в группы, нами был проанализирован индекс массы тела, который свидетельствовал о том, что ни у одной женщины в группах не было выраженного ожирения, с индексом массы тела более 40. Половина пациенток имела нормальный индекс массы тела. Повышенная масса тела, доходившая до умеренного ожирения, регистрировалась у 33 (38,7 $\pm$ 5,3%) женщин в основной группе и у 38 (38,8 $\pm$ 4,9) в группе сравнения, что также сопоставимо. Далее нами были изучены анамнестические указания на соматическую патологию, которая могла оказать влияние на формирование и реализацию репродуктивной функции.

Анализ соматической патологии указывал на то, что практически все женщины в сравниваемых группах перенесли детские инфекции (100%), достаточно высока в обеих группах частота острых респираторных вирусных заболеваний (их частоту более 2 раз в год отметили 45,2 $\pm$ 5,5% пациенток в основной и 43,8 $\pm$ 5,0% в группе сравнения). Часть женщин указала на перенесенные заболевания почек и мочевыделительной системы (4,7 $\pm$ 2,3% в

основной группе против  $6,1\pm 2,4\%$  в группе сравнения). На патологию системы пищеварения указали  $4,8\pm 2,3\%$  пациенток в основной группе и  $6,1\pm 2,4\%$  в группе сравнения соответственно. Патологию сердечно-сосудистой системы (речь идет, в подавляющем большинстве случаев, о варикозной болезни I степени) имели в анамнезе  $16,6\pm 4,0\%$  женщин в основной и  $17,3\pm 3,8\%$  в группе сравнения.

На оперативные вмешательства на органах брюшной полости указали 39 (21,4%) женщин, из них 17 ( $20,2\pm 4,4\%$ ) пациенток из основной группы и 22 ( $22,4\pm 4,2\%$ ) из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Аппендэктомия перенесла 11 ( $13,1\pm 3,7\%$ ) и 14 ( $14,3\pm 3,6\%$ ) соответственно, у 6 ( $7,1\pm 2,8\%$ ) и 8 ( $8,1\pm 2,7\%$ ) женщин выделенных групп была проведена холецистэктомия.

Отметим, что на каждую женщину в основной группе приходилось по  $2,6\pm 0,3$  экстрагенитальных заболеваний в анамнезе, а в группе сравнения -  $2,6\pm 0,2$  ( $p>0,05$ ). Учитывая отсутствие достоверных различий по этим показателям, можно с уверенностью констатировать, что и по перенесенной соматической патологии группы были сопоставимыми.

Во время обследования женщин в рамках подготовки к ЭКО нами также оценивалось наличие в период обследования экстрагенитальных заболеваний. Для этого каждую из них консультировал терапевт и, при выявлении показаний, узкий профильный специалист. Было установлено, что у женщин основной и сравниваемой группы одинаково часто регистрировались такие заболевания, как патология системы пищеварения (преимущественно хронический гастрит вне стадии обострения) –  $1,2\pm 1,2\%$  и  $1,0\pm 1,0\%$  соответственно ( $p>0,05$ ), патология сосудистой системы (варикозная болезнь I степени, не требующая хирургического лечения) –  $16,6\pm 4,0\%$  и  $17,3\pm 3,8\%$  ( $p>0,05$ ), остеохондроз различных отделов позвоночника –  $38,1\pm 5,3\%$  и  $37,7\pm 4,9\%$  ( $p>0,05$ ), не ярко выраженный метаболический синдром, который проявлялся преимущественно в



повышении индекса массы тела, без нарушения при этом гормональной функции яичников –  $16,6 \pm 4,0\%$  и  $17,3 \pm 3,8\%$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, соматических заболеваний, которые бы препятствовали проведению ЭКО и в дальнейшем вынашиванию беременности, в обследованных группах женщин не выявлено. Группы женщин также сопоставимы по сопутствующей соматической патологии.

Далее, согласно протоколу обследования, нами оценивались параметры менструальной функции и гинекологического здоровья пациенток из выделенных групп.

Для установления причин развития бесплодия и оценки возможностей осуществления репродуктивной функции нами было проведено исследование специфических функций женщин обеих групп. Анализ менструальной функции свидетельствовал о том, что практически у всех женщин в обеих группах средний возраст менархе был близок к среднероссийским показателям и в основной группе составил  $14,5 \pm 1,3$ , а в группе сравнения –  $14,7 \pm 1,1$  года.

Анализ характера становления менструальной функции свидетельствовал о том, что у всех женщин в выделенных группах менструальный цикл установился в первые полгода после менархе, менструации были регулярными.

В обеих группах у большинства женщин ( $70,2 \pm 5,0\%$  и  $65,3 \pm 4,8\%$ ) менструальное кровотечение было умеренным и продолжалось 4-6 дней. В группах примерно одинакова численность женщин с длительными ( $4,8 \pm 2,3\%$  и  $7,1 \pm 2,6\%$ ) и обильными ( $3,5 \pm 2,0\%$  и  $2,0 \pm 1,4\%$ ) менструациями.

Скудные кровотечения, продолжительностью менее 3 дней, отметили  $4,7 \pm 2,3\%$  и  $6,1 \pm 2,3\%$  пациенток в группах соответственно ( $p > 0,05$ ).

Далее нами была оценена продолжительность менструального цикла, которая имела значение для реализации протокола ЭКО и стимуляции суперовуляции.

Отметим, что у подавляющего большинства обследуемых женщин в обеих группах длительность менструального цикла была оптимальной, что уменьшало риски реализации протокола ЭКО. В то же время в группах было примерно одинаковое число женщин с коротким менструальным циклом –  $17,9 \pm 4,2\%$  и  $18,3 \pm 3,9\%$  – и длинным (более 33 дней) менструальным циклом –  $8,3 \pm 3,0\%$  и  $9,1 \pm 2,9\%$  соответственно. Отсутствие достоверных различий по указанному показателю также подтверждало идентичность выделенных нами групп.

Затем нами рассматривались нарушения менструального цикла, которые имели место в обеих группах. Наиболее часто встречающейся формой нарушения менструальной функции являлась алыгодисменорея ( $21,4 \pm 4,5\%$  в основной группе и  $21,4 \pm 4,1\%$  в группе сравнения), наименее часто определялась гипоменорея ( $8,3 \pm 3,0\%$  и  $9,2 \pm 2,9\%$  соответственно). Следует отметить, что достоверных различий между обследуемыми группами женщин также не было выявлено.

Подчеркнем, что в начале обследования все женщины имели подтвержденный диагноз «трубно-перитонеальное бесплодие» и проходили подготовку к ЭКО.

В связи с этим особого внимания заслуживали анамнестические указания на перенесенные гинекологические заболевания как возможную причину имеющегося бесплодия. Отметим, что у 49 (58,3%) женщин в основной группе и у 51 (52,0%) пациентки из группы сравнения бесплодие было вторичным. Нами был изучен репродуктивный анамнез женщин с вторичным бесплодием. Наши исследования показали, что на каждую женщину основной группы приходилось в среднем  $0,67 \pm 0,1$  беременности, на женщину группы сравнения –  $0,65 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ).

Исходы беременностей также не имели существенных различий в сравниваемых группах. Так, в основной группе было  $42,9 \pm 7,1\%$  женщин с перенесенными медицинскими абортами против  $47,1 \pm 7,1\%$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). На ранние самопроизвольные выкидыши указали

57,1±7,1% и 58,8±6,9% соответственно. По остальным показателям достоверных различий не выявлено. Следует отметить, что в обеих группах были женщины, которые указывали как на самопроизвольный, так и на искусственный аборт.

15,5±3,9% и 16,3±3,7% женщин выделенных групп, имевших в анамнезе беременности, указывали на осложненное течение прерывания беременности – кровотечение, требующее повторного хирургического вмешательства, и/или присоединение воспалительного процесса.

У тех женщин, чья предыдущая беременность закончилась родами, нами был проанализирован характер течения беременности и особенности течения родов. Необходимо отметить, что наиболее частым осложнением беременности женщины считали угрозу ее прерывания, по поводу которой каждая вторая женщина была госпитализирована. Среди других осложнений пациентки указывали на многоводие (1,2±1,2% в основной группе и 1,0±1,0% в группе сравнения) и отеки беременных (1,2±1,2% и 1,0±1,0% соответственно).

Что касается непосредственно родов, то они у всех женщин с вторичным бесплодием протекали через естественные родовые пути, однако в послеродовом периоде 2,3±1,7% пациенток в основной и 2,0±1,4% в группе сравнения указывали на раннее послеродовое кровотечение, а 3,6±2,0% и 4,0±2,0% соответственно – на послеродовый эндометрит, по поводу которого женщины получали лечение в условиях гинекологического стационара. Кроме того, 24 (28,6±4,9%) женщины в основной группе и 26 (26,5±4,5%) в группе сравнения указали на перенесенное хирургическое вмешательство на органах репродуктивной системы: одностороннюю тубэктомию по поводу внематочной беременности перенесли 15 (17,9±4,2%) женщин основной группы и 14 (14,3±3,6%) группы сравнения. Тубэктомию с частичной резекцией яичника по поводу образовавшегося сактосальпинкса перенесли 7 (8,3±3,0%) женщин основной и 10 (10,2±3,1%) женщин группы сравнения. И, наконец, по поводу апоплексии яичника были прооперированы 2 (2,3±1,7%) женщины в основной группе и 2 (2,0±1,4%) в группе сравнения ( $p>0,05$ ).

Проведенный далее анализ перенесенной гинекологической патологии, которая также могла послужить основой развития трубно-перитонеального бесплодия, свидетельствовал, что наиболее часто женщины обеих групп указывали на воспалительные заболевания того или иного отдела половой системы, отмеченные у 54 ( $64,3 \pm 5,2\%$ ) пациенток в основной группе и у 59 ( $60,2 \pm 5,0\%$ ) в группе сравнения. На втором месте находилась патология шейки матки – у 58 ( $69,1 \pm 5,1\%$ ) женщин основной группы и 62 ( $63,3 \pm 4,9\%$ ) пациенток группы сравнения, значительно реже регистрировались опухолевые процессы яичников – у 9 ( $10,7 \pm 3,4\%$ ) женщин в основной группе и 11 ( $11,2 \pm 3,2\%$ ) в группе сравнения.

С учетом того, что в перечне перенесенных заболеваний ведущее место принадлежит воспалительным процессам органов репродуктивной системы и, кроме того, у подавляющего большинства женщин в анамнезе имелись инфекционные заболевания, передающиеся половым путем, в рамках стандартного обследования нами было проведено исследование влагалищных мазков и бакпосевов из цервикального канала для исключения инфекционных агентов. Отметим, что в процессе подготовки к ЭКО все женщины были обследованы методом ПЦР, – инфекций ни у одной пациентки не выявлено.

При проведении исследования мазков на степень чистоты влагалищного содержимого нами было установлено, что у 40 ( $47,6 \pm 5,4\%$ ) пациенток основной и у 48 ( $48,9 \pm 5,1\%$ ) женщин группы сравнения достаточно высокое содержание лейкоцитов (более 30). Подчеркнем, что забор мазков мы старались осуществлять в одну фазу менструального цикла, чтобы циклические гормональные изменения не влияли на результаты обследования.

Значительной вариабельности в показателях содержания лейкоцитов не выявлено. У большинства женщин их число варьировало от 31 до 40 и присутствовала смешанная флора ( $47,6 \pm 5,4\%$  в основной группе и  $48,9 \pm 5,1\%$  в группе сравнения). Эта картина была характерна для женщин обеих групп.

Выраженная лейкорея, при числе лейкоцитов более 40, наблюдалась у каждой десятой женщины в обеих группах ( $10,7 \pm 3,4\%$  и  $11,2 \pm 3,2\%$  соответственно). У этих же женщин присутствовала преимущественно кокковая флора при отсутствии лактобацилл.

Бактериологическое исследование качественного и количественного состава содержимого цервикального канала и влагалища позволило выделить 928 штаммов микроорганизмов. Распределение их по группам было примерно одинаковым: 440 штаммов в основной группе и 488 в группе сравнения. Распределение по роду микроорганизмов показало, что в обеих группах 196 штаммов (21,1%) были представлены аэробами, 732 (78,8%) – анаэробами и анаэробно-аэробными ассоциациями. При этом соотношение анаэробов/аэробов составило в основной группе 1,4:1, в группе сравнения – 1,6:1.

Было установлено, что в обеих группах женщин среди анаэробов доминировали бактероиды, которые высевались в 100% случаев, в среднем количестве  $8,32 \pm 0,44$  lg КОЕ/мл в основной группе и в количестве  $8,35 \pm 0,39$  lg КОЕ/мл в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Пептострептококки в основной группе выделены у  $45,2 \pm 5,4\%$  женщин в количестве  $2,39 \pm 0,42$  lg КОЕ/мл, в группе сравнения – у  $41,8 \pm 5,0\%$  в количестве  $2,36 \pm 0,41$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Лактобактерии обнаруживались у  $29,7 \pm 5,0\%$  и  $28,6 \pm 4,6\%$  пациенток в количестве  $2,48 \pm 0,37$  lg КОЕ/мл и  $2,62 \pm 0,43$  lg КОЕ/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Пропиобактерии выделены в основной группе у  $36,9 \pm 5,3\%$  пациенток в количестве  $1,79 \pm 0,31$  lg КОЕ/мл и в группе сравнения у  $34,7 \pm 4,8\%$  в количестве  $1,61 \pm 0,33$  lg КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Среди аэробов наиболее часто выявляли коринебактерии: у  $72,6 \pm 4,9\%$  женщин в количестве  $2,36 \pm 0,43$  lg КОЕ/мл в основной группе и у  $65,3 \pm 4,8\%$  в количестве  $2,25 \pm 0,38$  lg КОЕ/мл в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Стафилококки

были обнаружены у  $63,1 \pm 5,2\%$  и  $60,2 \pm 4,9\%$  пациенток ( $p > 0,05$ ), стрептококки – у  $30,9 \pm 5,1\%$  и  $31,6 \pm 4,7\%$  ( $p > 0,05$ ) в средних количествах  $1,12 \pm 0,41$  Ig КОЕ/мл и  $1,09 \pm 0,34$  Ig КОЕ/мл соответственно. Энтерококки выявлены в обеих группах – у  $58,4 \pm 5,4\%$  и  $50,0 \pm 5,1\%$  женщин – в значительных количествах:  $1,68 \pm 0,31$  Ig КОЕ/мл и  $1,39 \pm 0,37$  Ig КОЕ/мл ( $p > 0,05$ ).

Изложенное выше свидетельствует о том, что трубно-перитонеальное бесплодие сопровождается определенными изменениями микрофлоры как влагалища, так и цервикального канала и проявляется в присутствии большого числа анаэробных бактерий, снижении численности лактобактерий и широком видовом ассортименте различных микроорганизмов, относящихся в том числе к условно патогенной флоре.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило заключить, что у женщин в выделенных группах бесплодие развивалось на фоне перенесенной гинекологической патологии преимущественно воспалительного характера. У всех обследованных женщин имелись нарушения микробиоценоза, обусловленного как перенесенной инфекцией, так и применением антибактериальной терапии в процессе санации очагов инфекции в репродуктивной системе. Необходимо отметить, что практически по всем медико-социальным показателям и анамнестическим данным группы женщин были сопоставимы и не имелось различий, которые могли бы оказать влияние на результаты проведения протоколов ЭКО в идентичных условиях.

Согласно поставленным в ходе работы задачам и для исключения вариантов эндокринного бесплодия в выделенных группах женщин нами было проведено исследование половых гормонов, имеющих первостепенное значение для формирования структуры эндометрия.

Стандартными способами было определено содержание эстрадиола и прогестерона в крови женщин обеих групп, после чего мы провели сопоставление полученных результатов с гистологическими и иммуногистохимическими показателями в каждом конкретном случае.

Для получения полного представления о гормональном профиле обследуемых женщин полученные результаты концентрации гормонов мы сопоставляли с показателями базальной температуры, функциональными и ультразвуковыми данными.

Отметим, что у всех женщин в обеих выделенных группах менструальные циклы были овуляторными. Вместе с тем, для исключения недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла или синдрома не овулировавшего фолликула, обследование всех женщин проводилось в полном объеме.

Согласно полученным нами данным у женщин основной группы концентрации эстрадиола не выходили за пределы представленных значений и в фолликулярную фазу составили  $245,4 \pm 10,3$  пмоль/л, в 12-14 дни менструального цикла –  $823,7 \pm 11,4$  пмоль/л, в лютеиновую фазу цикла –  $389,5 \pm 12,1$  пмоль/л. В группе сравнения эти показатели были  $253,8 \pm 11,4$  пмоль/л,  $793,9 \pm 15,3$  пмоль/л и  $369,4 \pm 15,2$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Исследования содержания прогестерона показали: признаков, указывающих на его недостаточность, нет ни у одной женщины в сравниваемых группах. Средние значения концентрации прогестерона в группах следующие: в основной группе на 6-8 день менструального цикла его содержание было  $3,2 \pm 0,7$  нмоль/л, на 12-14 день цикла –  $6,1 \pm 0,3$  нмоль/л, а на 21-23 день –  $55,6 \pm 1,3$  нмоль/л. В группе сравнения показатели не имели достоверных различий и составили  $4,1 \pm 0,5$  нмоль/л,  $5,9 \pm 0,4$  и  $53,8 \pm 1,8$  нмоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ).

Для объективизации представления о характере менструального цикла у обследуемых женщин мы сопоставили также показатели базальной температуры, полученные в течение 3-х менструальных циклов.

Полученные результаты указывали на наличие овуляторного менструального цикла с полноценной лютеиновой фазой, продолжительность которой составляла не менее 8 дней, что теоретически позволяло предположить полноценное созревание эндометрия.

Для уточнения состояния эндометрия и готовности последнего к имплантации неинвазивными методами нами было также проведено рутинное ультразвуковое исследование. В зависимости от фазы менструального цикла у всех женщин в обеих группах изменения эндометрия соответствовали нормальным показателям. На 6-8 день менструального цикла М-Эхо колебалось от 3 до 5 мм, структура эндометрия была однородной, передне-задний размер варьировал от 4 до 6 см, остальные ультразвуковые параметры (наличие доминантного фолликула, признаки свершившейся овуляции и наличие «желтого тела», имеющего различную эхогенность в зависимости от дня менструального цикла) женщин в обеих группах также соответствовали нормальным показателям.

Далее всем женщинам в обеих группах была проведена гистероскопия. Отметим, что исследование проводилось на 21-23 дни менструального цикла. Нами отмечено, что гистероскопическая картина в большинстве случаев была типичной и в основном отражала нормальное состояние слизистой матки в лютеиновую фазу менструального цикла.

У подавляющего большинства женщин в обеих группах эндометрий характеризовался значительной толщиной, сочностью, присутствовал богатый сосудистый рисунок, цвет эндометрия колебался от желто-розового до сочного красного, иногда складки эндометрия имели полиповидную форму. Устья маточных труб были видны не при каждом исследовании. Эндометрий был отечным, отчетливо просматривались протоки желез в виде прозрачных точек.

Затем нами была проведена биопсия эндометрия и определена его гистологическая структура.

В лютеиновую фазу менструального цикла у большинства пациенток в обеих группах фиксировалась следующая картина эндометрия: толщина его в среднем составляла  $10,1 \pm 0,2$  мм, строма базального слоя состояла преимущественно из соединительной ткани, в которой располагалось большое количество аргирофильных и тонких коллагеновых волокон.



Железы эндометрия были узкими, эпителий цилиндрический и однорядный, апикальный край был преимущественно ровным, ядра клеток занимали треть эндометрия, в цитоплазме содержалось много вакуолей. Среди клеток цилиндрического эпителия встречались крупные «пузырьковидные» клетки, расположенные вплотную к базальной мембране, и лимфоциты. У 15 (17,8%) женщин в основной и у 17 (18,0%) женщин в группе сравнения в базальном слое обнаруживались лимфатические фолликулы с очаговыми перигландулярными или периваскулярными инфильтратами, что указывало на наличие воспалительного процесса. Толщина функционального слоя в среднем составляла  $6,8 \pm 0,3$  мм, в нём фиксировались тесно расположенные вокруг сосудов и желез аргирофильные волокна. Обозначались спонгиозный и компактный слои – в последнем преобладала отечная цитогенная строма. К 23 дню цикла были четко видны децидуальные изменения. Имелись зернистые клетки, единичные лимфоциты и тучные клетки. Сосуды в большинстве препаратов были спиралевидными, в отдельных местах образовывали синусоиды и клубки.

Иммуноцитохимическими методами нами была определена экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в тканях эндометрия, а также экспрессия маркеров CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+.

Исследования свидетельствовали о том, что по содержанию рецепторов в выделенных группах женщин имелись определенные различия.

Так, у женщин основной группы, у которых гистологически были выявлены признаки воспаления (15 человек – 17,8%), средняя экспрессия эстрогеновых рецепторов (ЭР) составила в железах  $7,5 \pm 1,7\%$ , в строме  $22,4 \pm 1,3\%$ , у пациенток группы сравнения (17 человек – 17,3%) –  $6,8 \pm 2,1\%$  и  $20,1 \pm 1,5\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). В то же время при нормальной гистологической картине среднее содержание ЭР у пациенток основной группы в железах составило  $38,6 \pm 2,4\%$ , в строме –  $34,6 \pm 2,2\%$ . В группе сравнения аналогичные показатели были  $36,9 \pm 2,2\%$  и  $35,2 \pm 2,4\%$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Что касается прогестероновых рецепторов (ПР), их

число было несколько больше. Отметим, что исследование проводилось нами также на 21-23 день овуляторного менструального цикла. Так, в основной группе содержание ПР в железах составило  $45,4 \pm 2,5\%$ , в строме –  $70,1 \pm 1,3\%$ , в группе сравнения  $42,7 \pm 2,2\%$  и  $68,4 \pm 2,3\%$  соответственно.

Далее нами было рассмотрено содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II)+ в эндометрии. Для удобства анализа полученной информации мы разделили все результаты на 3 группы. Нормальным состоянием эндометрия мы считали содержание клеток, экспрессирующих CD56+, CD16+ и маркер активации HLA-DR(II)+, от 0 до 10. Согласно принятому нами за основу методу А.В. Кузнецовой (2001) при повышении числа клеток, экспрессирующих CD56+, более 10 нами выставлялся диагноз аутоиммунного хронического эндометрита. При числе клеток, экспрессирующих CD16+, CD56+, выше 10, и при числе клеток, экспрессирующих HLA-DR(II)+, от 0 до 10 в поле зрения нами диагностировался «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса». И, наконец, при числе клеток, экспрессирующих CD16+ и HLA-DR(II)+, выше 10, и при числе клеток, экспрессирующих CD56+, от 0 до 10 в поле зрения выставлялся диагноз «хронический эндометрит с обострением». Было установлено, что большинство женщин с трубно-перитонеальным бесплодием страдали хроническим эндометритом в той или иной форме. При этом примерно половина женщин, как в основной группе ( $43 - 51,1 \pm 5,4\%$ ), так и в группе сравнения ( $46 - 46,9 \pm 5,0\%$ ), имела аутоиммунный хронический эндометрит, который мог стать реальным препятствием в реализации репродуктивной функции.

Несколько реже встречался хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса – у 18 ( $21,4 \pm 4,5\%$ ) женщин в основной группе и 24 ( $24,4 \pm 4,3\%$ ) в группе сравнения. Явный (хронический с обострением) эндометрит, который, помимо иммуноцитохимических методов, подтверждался и гистологическим исследованием биоптатов, зарегистрирован у 15 ( $17,9 \pm 4,2\%$ ) пациенток в основной группе и у 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, обобщая полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что при планировании протокола ЭКО необходимо проведение иммуноцитохимического исследования эндометрия, поскольку ни гормональное, ни сонографическое, ни даже гистологическое исследование не дают полного представления о патологических процессах, происходящих в эндометрии. Только комплексное обследование женщин, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием, с учетом всех компонентов диагностического процесса позволит определить тактику их последующего ведения.

Далее нами были проведена сравнительная оценка результатов терапии и оценена эффективность ЭКО в сравниваемых группах женщин.

Поскольку основной задачей работы являлась разработка методов повышения эффективности ЭКО, все женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, получавшие прегравидарную подготовку, были разделены нами на 2 группы. Основную группу составили 84 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, которым подготовка к ЭКО проводилась по стандартному протоколу, группу сравнения – 98 пациенток с установленным трубно-перитонеальным бесплодием, которым в стандартный протокол была добавлена прегравидарная подготовка по предложенной нами схеме.

Поскольку гистероскопия с последующим гистологическим исследованием биоптатов эндометрия позволила выделить у 15 ( $17,9 \pm 4,2\%$ ) женщин основной группы и у 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) пациенток группы сравнения хронический эндометрит в стадии обострения, всем этим пациенткам было проведено противовоспалительное лечение, включающее прием антибактериальных средств, с учетом чувствительности отделяемого из цервикального канала к антибиотикам. Отметим, что по характеру микробной флоры нами использовались в основном макролиды последнего поколения, в частности джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки, курс 10 дней; защищенные пенициллины с фторхинолонами II поколения – амоксициллин с клавулановой кислотой в дозе 1 грамм 2 раза в день и/или офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин по 400 мг 1 раз в сутки 14 дней; тетрациклины – доксициклин 100 мг 2 раза в сутки.

Наряду с антибактериальной терапией использовались нестероидные противовоспалительные и антипротозойные (в частности, метронидазол, флагил, трихопол) препараты, а также антимикотики (в основном полиены – нистатин по 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки 10 дней; имидазолы – клотримазол в свечах и триазолы – флуконазол 150 мг однократно) и системная энзимотерапия (вобензим, флогэнзим, мультсал). На этапе реабилитации применялось физиолечение (лазеротерапия по схемам лечения хронического эндометрита).

После завершения лечения было проведено повторное обследование на бактериальную флору, и, в случае получения отрицательного результата, женщины были включены в программу ЭКО.

В предшествующий забору яйцеклетки менструальный цикл определяли длительность фолликулярной фазы посредством измерения базальной температуры и тестов функциональной диагностики, также проводилось тестирование на овуляцию. В предовуляторную фазу производили забор крови для приготовления эмбриокультуры, проведения хромосомного анализа, выявления спермоантител и антител к блестящей оболочке. Ближе к середине лютеиновой фазы менструального цикла определяли уровень эстрогенов и прогестерона.

Нами использовался так называемый «короткий протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ – с цетротидом (цетрореликс в форме ацетата)», поскольку протокол при таком способе получения яйцеклеток более щадящий для организма и менее длительный.

Указанный протокол проведения ЭКО предусматривал введение со 2-3 дня менструального цикла препаратов, содержащих фолликулостимулирующий гормон (пурегон в дозировке 100 МЕ). Продолжительность введения препарата составляла 9-14 дней и зависела от размеров растущих фолликулов, определявшихся по УЗИ. Затем с 5 или 6 дня стимуляции ежедневно подкожно вводили цетротид по 0,25 мг/сут на фоне продолжающейся стимуляции. Цетротид вводили на протяжении 5-7

дней. При достижении хотя бы тремя фолликулами размера 18 мм проводилось дополнительное однократное введение препаратов хорионического гонадотропина – прегнил в дозировке 10 000 МЕ, после чего через 35-36 часов осуществлялся забор яйцеклеток. Забор яйцеклетки проводили посредством трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ.

В лютеиновую фазу цикла интравагинально вводили микродозированный прогестерон (утрожестан) по 600 мг/сутки.

После идентификации полученных яйцеклеток проводили добавление сперматозоидов из очищенной и центрифугированной спермы – не менее 10 млн быстро и медленно движущихся сперматозоидов для оплодотворения методом ЭКО, далее проводили инкубацию эмбрионов до 3-5 суток до стадии восьми бластомеров или бластоцисты (8-клеточного деления), после чего переносили эмбрион в 0,5% культуральной жидкости через цервикальный канал в полость матки. После переноса эмбриона осуществляли гормональную поддержку беременности препаратами прогестерона (утрожестан по 200 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением дозы до профилактических значений). Через 2 недели от времени переноса эмбриона проводили тест на беременность – забор крови на присутствие в ней хорионического гонадотропина. Через 1 неделю (при положительном результате теста) проводили ультразвуковую идентификацию беременности и начинали корректировать дозу препаратов прогестерона.

Анализ результатов проведенного протокола свидетельствовал о том, что у женщин основной группы беременность наступила в 17 случаях (20,2±4,4%). Ориентируясь на совокупное содержание CD56+, CD16+ и маркера активации HLA-DR(II), определенное до проведения ЭКО, мы установили, что из всех женщин беременность наступила у 5 (62,5±18,3%) женщин с диагнозом «нормальный эндометрий», у 4 (9,3±4,5%) пациенток с диагнозом «аутоиммунный хронический эндометрит», у 3 (16,7±9,0%)

женщин с диагнозом «хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса» и у 5 ( $33,3 \pm 12,6$ ) женщин после проведенного лечения обострения хронического эндометрита.

Таким образом, наиболее успешные результаты получены в подгруппе женщин, у которых, по данным иммуногистохимического обследования, эндометрий был охарактеризован как нормальный. На втором месте были пациентки после лечения обострения хронического эндометрита, и самые скромные результаты получены в подгруппе женщин с аутоиммунным хроническим эндометритом.

Следовательно, при отрицательных результатах бактериологического обследования, но при наличии подтвержденного иммуногистохимическими методами аутоиммунного хронического эндометрита только у каждой 10-й женщины возможно наступление беременности с применением стандартного протокола ЭКО.

Далее нами было рассмотрена эффективность проведения ЭКО после применения расширенного протокола, который предполагал определенную подготовку эндометрия, учитывающую иммуногистохимические изменения.

Перед проведением протокола ЭКО женщины группы сравнения проходили подготовку эндометрия в течение 3-х месяцев. Подготовка включала в себя комплексную витаминотерапию (для улучшения процессов перекисного окисления липидов и клеточного метаболизма, функции эндокринной и иммунной систем), гормональную поддержку производными прогестерона во вторую фазу менструального цикла. Для поддержки иммунного ответа и локализации иммунного ответа в очаге воспаления в курсе противовоспалительной терапии и подготовки к ЭКО нами использовался аллоферон (аллокин-альфа), а для улучшения тканевого метаболизма, газообмена и микроциркуляции на местном уровне – перфторан, который мы вводили в виде инсталляций внутриматочно.

Отметим, что курс аллоферона был рассчитан на 3 месяца, а инсталляции перфторана повторяли на протяжении трех циклов в фолликулярную фазу.

Пациенткам, у которых гистологически было выявлено обострение хронического эндометрита, проводилось противовоспалительное лечение по приведенной выше схеме (аналогично терапии, проводимой женщинам в основной группе) с использованием антибиотиков с учетом чувствительности отделяемого, нестероидных противовоспалительных и антипротозойных препаратов, а также антимикотиков и системной энзимотерапии.

Отметим, что выбор препаратов для расширенной подготовки был не случайным и обусловлен их биологическим действием. Так, аллоферон является оригинальным противовирусным препаратом нового типа, обладающим локальным иммуномодулирующим действием. Действующее вещество препарата – цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, который локализует иммунный ответ в очаге воспаления.

Фармакологическое действие аллоферона в системе общего иммунитета проявляется в следующем:

- индукция интерлейкина-18 с каскадной реакцией и количественным увеличением NK- лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD16+;
- индукция ИНФ- $\gamma$  и клеточная дифференцировка Т-хелперов 1 типа (Th1);
- стимуляция и повышение функциональной активности плазменных нейтрофилов.

Выбор перфторана был также обусловлен его уникальными фармакологическими свойствами: препарат обладает оксигенирующим и мембраностабилизирующим эффектами и, кроме того, улучшает кислотно-основную и газовый составы ткани.

После проведения указанной подготовки, как и в основной группе, всем женщинам группы сравнения проводился «короткий протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ – с цетротидом (цетрореликс в форме ацетата)».

Эффективность ЭКО после использования предлагаемой нами подготовки эндометрия оказалась достаточно высокой. Наибольший процент

беременностей после расширенной подготовки был получен в подгруппе женщин с иммуногистохимическим «нормальным эндометрием» –  $81,8 \pm 12,1\%$ , несколько ниже были результаты у женщин с хроническим эндометритом с аутоиммунным компонентом без активации процесса –  $75,0 \pm 9,0\%$ . На третьем месте оказались женщины с аутоиммунным хроническим эндометритом –  $69,5 \pm 6,8\%$ , и, наконец, у женщин, перенесших обострение хронического эндометрита, показатель эффективности составил  $64,7 \pm 11,9\%$ , что свидетельствует об эффективности применения предложенного нами протокола.

Сравнивая эффективность проведенного ЭКО в целом у женщин выделенных групп, укажем, что в основной группе при использовании короткого протокола беременность наступила у 17 ( $20,2 \pm 4,4\%$ ) женщин, в то время как в группе сравнения при использовании расширенного протокола подготовки – у 70 ( $71,4 \pm 4,5\%$ ) пациенток ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что расширенная подготовка к ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, включающая не только противовоспалительные, но и иммуномодулирующие, метаболические воздействия, а также гормональную поддержку эндометрия до начала проведения стандартного протокола ЭКО, позволяет повысить его эффективность почти в 3,5 раза.

Вместе с тем для адекватного назначения расширенного протокола и успеха ЭКО необходима не только обязательная оценка гистологического состояния эндометрия, которая предполагает проведение офисной или стационарной гистероскопии на этапе обследования, но и иммуногистохимические исследования. Отметим, что дифференцировка структуры эндометрия по данным иммуногистохимии позволяет значительно расширить представления о его функциональных возможностях и состоянии локального иммунитета, обуславливающего, в свою очередь, успешность nidации и прогресс наступившей беременности.



## ВЫВОДЫ

1. Анализ медико-социального статуса женщин свидетельствовал о том, что наиболее значимыми факторами, способными оказать влияние на развитие трубно-перитонеального бесплодия, являлись операции на органах брюшной полости и малого таза, которые перенесли 17 ( $20,2 \pm 4,4\%$ ) пациенток основной группы и 22 ( $22,4 \pm 4,2\%$ ) пациентки группы сравнения, и воспалительные заболевания органов репродуктивной системы – 54 ( $64,2 \pm 5,3\%$ ) и 59 ( $60,2 \pm 5,0\%$ ) пациенток соответственно. Кроме того, в анамнезе всех женщин имели место перенесенные инфекции, передаваемые половым путем.

2. В период подготовки к ЭКО все женщины с трубно-перитонеальным бесплодием имели овуляторные менструальные циклы, нормальное содержание половых гормонов по фазам менструального цикла. В то же время у 15 ( $17,9 \pm 4,2\%$ ) женщин из основной и у 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) из группы сравнения регистрировались гистологические признаки обострения хронического эндометрита. У остальных женщин в обеих группах гистологическое состояние эндометрия было оценено как нормальное.

3. Проведенное иммуногистохимическое исследование эндометрия свидетельствовало о том, что примерно половина женщин как в основной группе (43 –  $51,1 \pm 5,4\%$ ), так и в группе сравнения (46 –  $46,9 \pm 5,0\%$ ) имела аутоиммунный хронический эндометрит, реже встречался хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом без активации процесса – у 18 ( $21,4 \pm 4,5\%$ ) в основной группе и 24 ( $24,4 \pm 4,3\%$ ) в группе сравнения. Явный (хронический с обострением) эндометрит, который, помимо иммуноцитохимических методов, подтверждался и гистологическим исследованием биоптатов, отмечался у 15 ( $17,9 \pm 4,2\%$ ) пациенток в основной группе и 17 ( $17,3 \pm 3,8\%$ ) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

4. В процессе подготовки к ЭКО применение стандартного протокола у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием эффективно в 17 (20,2±4,4%) случаях, в то время как использование расширенного протокола позволяет повысить число наступивших беременностей до 70 (71,4±4,5%) ( $p<0,001$ ).

5. В схему подготовки (в течение трех предшествующих ЭКО циклов) женщинам с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным хроническими воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, необходимо включать как противовоспалительные, так и иммуномодулирующие, метаболические воздействия, а также гормональную поддержку эндометрия до начала проведения стандартного протокола ЭКО.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В стандартный протокол ЭКО необходимо включить обязательное проведение гистероскопии с последующей биопсией эндометрия для оценки его состояния гистологическими и иммуногистохимическими методами.

2. При выявлении гистологических признаков воспалительного процесса в эндометрии целесообразно проведение антибактериальной терапии (с учетом чувствительности отделяемого из цервикального канала к антибиотикам) в комплексе с нестероидными противовоспалительными и антипротозойными препаратами, а также антимикотиками, после чего необходимы реабилитационные мероприятия с использованием физиолечения.

3. Подготовку к проведению протокола ЭКО необходимо начинать за 3 месяца с применения комплексной витаминотерапии для улучшения процессов перекисного окисления липидов и клеточного метаболизма, функции эндокринной и иммунной систем, а также гормональной поддержки прогестероном во вторую фазу менструального цикла.

4. При отсутствии гистологических признаков воспалительного процесса, но при наличии иммуногистохимических изменений в эндометрии необходимо применение препаратов, отвечающих за локальный иммунный ответ, и средств, улучшающих тканевый метаболизм, газообмен и микроциркуляцию на местном уровне.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ**

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы подготовки эндометрия к ЭКО и терапии хронического эндометрита, являющегося одной из причин бесплодия и нарушений nidации плодного яйца. В связи с изложенным возможно дальнейшее продолжение работы по выделению дополнительных критериев диагностики и терапии хронических эндометритов, а также разработка мер по профилактике их развития.

В перспективе возможно исследование новых подходов к тактике терапии женщин с трубно-перитонеальным бесплодием с учетом иммуногистохимических и иммуноцитологических характеристик эндометрия и использования различных схем подготовки к ЭКО на основе новых фармакологических возможностей.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агаджанова, Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы) / Л. Агаджанова // Проблемы репродукции. - 2004. - №3. - С. 6-11.
2. Айрапетов, Д.Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша / Д.Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2011. - №8. – С. 102-106.
3. Алимова, О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии / О.А. Алимова: дис ... канд. мед. наук. - Челябинск, 2011. - 130 с.
4. Аничков, Н.М. Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях / Н.М. Аничков // Архив патологии. - 2001. - Т. 63, № 6. - С. 3-7.
5. Бессмертная, В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии / В.С. Бессмертная: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2009. – 26 с.
6. Бурлев, В.А. Аутопаракринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы / В.А. Бурлев // Акушерство и гинекология. - 2006. - №3. - С. 34-40.
7. Быков, В.Л. Функциональная морфология больших гранулярных лимфоцитов в эндометрии человека / В.Л. Быков // Морфология. - 2001. - Т. 119, №2. - С. 70-76.
8. Владимирова, И.В. Молекулярно-генетические маркеры как прогностические факторы овариального ответа в программах ВРТ / И.В. Владимирова, Е.А. Калинина, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2014. - №3. – С. 16-20.
9. Гадияти, Т.Г. Иммуноморфологическое состояние эндометрия у женщин с бесплодием, обусловленным поликистозом яичников / Т.Г. Гадияти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. - 29 с.
10. Галлямова, Е.М. Современные подходы к ведению лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.М. Галлямова, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Е.В. Митюрин // Акушерство и гинекология. – 2014. - №1. – С.15-22.

11. Галлямова, Е.М. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.М. Галлямова, Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2014. - №2. – С.14-20.
12. Горельшев, А.С. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. Эффективная фармакотерапия / А.С. Горельшев, И.В. Кузнецова // Актуальные вопросы эндокринной гинекологии. – 2015. - № 5. – С. 4-12.
13. Гюльмамедова, И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF (обзор литературы) / И.Д. Гюльмамедова, О.К. Межова // Новости медицины и фармации. Гинекология. - № 253. - 2008 - [HTTP://WWW.MIF-UA.COM/ARCHIVE/ARTICLE/5933](http://www.mif-ua.com/archive/article/5933)
14. Дюжева, Е.В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе / Е.В. Дюжева: дис. ... канд. мед. наук. – 2010. – 119 с.
15. Евдоченко, И.И. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов эндометрия и состояние локального иммунного статуса эндометрия при эндокринном бесплодии у женщин / И.И. Евдоченко: дис. ... канд. мед. наук. – Томск. - 2004. – 124 с.
16. Калинина, Е.А. Применение «мягкого» протокола стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская, Л.А. Подрез // Акушерство и гинекология. – 2012. - №4-2. – С. 51-56.
17. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.И. Кулакова. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. - 512 с.
18. Ковязин, В.А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии / В.А. Ковязин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. – 19 с.
19. Коган, Е.А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Т.А. Демура // Архив патологии. – 2012. – Т. 3. – С. 15–17.

20. Кондриков, Н.И. Патология матки: руководство / Н.И. Кондриков. - М: Практическая медицина, 2008. - С. 115-152, 160-169, 184-207, 220-223.
21. Кондриков, Н.И. Функциональная морфология эндометрия женщин с двухфазным менструальным циклом / Н.И. Кондриков // Акушерство и гинекология. - 1982. - №2. - С. 6-9.
22. Корнеева, И.В. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия / И.В. Корнеева, Т.В. Лопатина // Бесплодный брак. Под ред. В.И. Кулакова. - М: ГЭОТАР Медиа, 2006. - С. 19-50.
23. Корсак, В.С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак, О.В. Забелкина, Э.В. Исакова, А.А. Кирсанов, Э.Н. Попов, А.М. Савичева // Проблемы репродукции. - 2005. - №2. - С. 39-43.
24. Котиков, А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите / А.Р. Котиков: дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 182 с.
25. Котиков, А.Р. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А.Р. Котиков и др. // Проблемы репродукции. - 2006. - №2. - С. 7-10.
26. Кузнецова, А.В. Морфологические особенности хронического эндометрита (патент на изобретение RU 2108750 C1, 20.04.1998. SU 1725838 A1, 15.04.1992.) / А.В. Кузнецова // Архив патологии. – 2001. - Т. 63. - №5. - С. 8-13.
27. Кузнецова, И.В. Бесплодие / И.В. Кузнецова // Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 239-279.
28. Кулавский, В.А. Хронический эндометрит / В.А. Кулавский, Г.Т. Мустафина, А.Ф. Габдулхакова // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2007. - Вып. 14. - С. 283-290.

29. Кулаков, В.И. Бесплодный брак / В.И. Кулаков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 11.
30. Кулаков, В.И. Гинекология: Национальное руководство / В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 767-789.
31. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье населения России / В.И. Кулаков, Т.В. Лопатина // Бесплодный брак. Под ред. В.И. Кулакова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 10-18.
32. Кулаков, В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Гинекология. - 2005. - Том 7, № 5-6. - С. 302-304.
33. Краснопольская, К.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / К.В. Краснопольская, О.С. Горская, Д.И. Кабанова, Е.В. Крстич // Акушерство и гинекология. – 2010. - №2. – С. 21-23.
34. Левиашвили, М.М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Левиашвили, Т.А. Демура, Н.Г. Мишиева, Н.М. Файзуллина, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2012. - №4. – С. 65-69.
35. Левиашвили, М.М. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия / М.М. Левиашвили, Н.Г. Мишиева, Т.А. Назаренко, Е.А. Коган // Проблемы репродукции. – 2012. - № 3. - С. 17-21.
36. Лысенко, О.Н. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О.Н. Лысенко и др. // Архив патологии. - 2004. - Т. 66, №2. - С. 7-11.
37. Маклюк, А.М. Патогенетические аспекты невынашивания беременности ранних сроков / А.М. Маклюк: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2010. – 26 с.



38. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. - 3-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 272 с.

39. Мартынова, А.Е. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина-5 / А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. – 2013. - №8. – С. 40-45.

40. Митюрин, Е.В. Влияние повышенных концентраций прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами ГнРГ / Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Э.Р. Дуринян, Т.Ю. Иванец, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология. – 2014. - №6. – С. 53-59.

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

42. Назаренко, Т.А. Общие вопросы бесплодного брака / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, И.Е. Корнеева // Гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литгерра, 2008. - С. 176-183.

43. Мишнев, О.Д. Эндометриальное "окно имплантации" при бесплодии / О.Д. Мишнев, М.В. Самойлов, К.Г. Серебренникова, В.С. Бессмертная // Архив патологии. – 2011. – № 3. – С. 13–18.

44. Ниаури, Д.А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян, И.М. Кветной, И.Ю. Коган, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. - №9. – С. 44-50.

45. Николайчик, Е.А. Повышение эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин / Е.А. Николайчик: дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2005. - 126 с.

46. Никонов, А.П. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антиинфекционной химиотерапии / А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, Р.А. Чилова, А.И. Ищенко, В.В. Рафальский // [http://lib.eit.kg/index.php/book/show\\_book/729](http://lib.eit.kg/index.php/book/show_book/729) (электронная библиотека)
47. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. - М.: Медицина, 2006. - С. 308-310.
48. Перинеология / Под ред. В.Е. Радзинского. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: Изд-во РУДН, 2010. – 372 с.
49. Петров, Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита / Ю.А. Петров // *Фундаментальные исследования.* – 2011. - №11 (часть 3). – С. 563-565.
50. Петров, Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика / Ю.А. Петров: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 248 с.
51. Пестрикова, Т.Ю. 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, Т.Д. Ковалева, Т.М. Бутко // *Акушерство и гинекология.* – 2010. - №1. – С. 76-80.
52. Подзолкова, Н.М. Селективные модуляторы стероидных рецепторов / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // *Проблемы репродукции.* - 2005. - №3. - С. 6-13.
53. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова // *Библиотека практического врача.* - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
54. Радзинский, В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. - Т. 93. - №1. - С. 178-181.

55. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 125 с.
56. Саркисов, Д.С. Микроскопическая техника. Руководство / Д.С. Саркисов, Д.С. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
57. Сеидова, Л.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала / Л.А. Сеидова, С.Г. Перминова, Т.А. Демур // *Акушерство и гинекология*. – 2015. - №5. – С. 74-79.
58. Сергеев, П.В. Рецепторы стероидных гормонов / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский // *Рецепторы физиологически активных веществ*. – М.: Медицина, 1987. - С. 323-348.
59. Сергеев, П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский // *Рецепторы*. — Новосибирск, 1985. - С. 525-593.
60. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // *Акушерство и гинекология*. - 2007. - № 5. - С. 24-27.
61. Сидельникова, В.М. Неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) - тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности / В.М. Сидельникова // *Гинекология*. - 2002. - №4. - С. 15-18.
62. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. - М.: Триада-Х, 2007. – 304 с.
63. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 304 с.
64. Сухих, Г.Т. Иммуно-морфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина, В.Н. Верясов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. - №1. - С. 113-115.
65. Сухих, Г.Т. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Часть 1. Исследование селективности взаимодействия

дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики / Г.Т. Сухих, О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Проблемы репродукции. - 2010. - № 1. - С. 14-23.

66. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. - М., 2010. - 64 с.

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

68. Трифонова, И.А. Клиническое значение морфофункционального состояния эндометрия при бесплодии трубно-перитонеального генеза / И.А. Трифонова: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. - 20 с.

69. Топчиева, О.И. Биопсии эндометрия / О.И. Топчиева, В.А. Прянишникова, З.П. Жемкова. - М.: Медицина, 1978. – 232 с.

70. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями), статья 55.

71. Федорина, Т.А. Морфологические критерии патогенетических вариантов неуточненных абортс / Т.А. Федорина, О.И. Линева, Н.В. Сизова, Т.Ю. Филиппова Т.Ю. // Акушерство и гинекология. - 2006. - №4. - С. 61-64.

72. Феськов, А.М. Гистологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием / А.М. Феськов // Украинский медицинский журнал. - 2000. - №1 (15). - С. 120-123.

73. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). - Выпуск XV. - М.: ЭХО, 2013. – 1020 с.

74. Филиппова, Т.Ю. Медико-организационная технология в снижении репродуктивных потерь как один из компонентов решения демографической политики региона / Т.Ю. Филиппова: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 41 с.

75. Хачатрян, Н.А. Лимфоцитоиммуноterapia в коррекции аллоиммунных нарушений при привычном выкидыше / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетруашвили // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - №1. – С. 9-14.

76. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. - СПб.: СОТИС, 1994.

77. Шатунова, Е.П. Применение гормональных контрацептивов в программе реабилитации после перенесенного хронического сальпингоофорита / Е.П. Шатунова, Ю.В. Степанова // *Акушерство и гинекология*. – 2010. - №2. – С. 106-110.

78. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. - №3. - С. 10-15.

79. Шляпников, М.Е. Послеродовый эндомиометрит: факторы риска, этиология, диагностика, лечение / М.Е. Шляпников, О.И. Линева, Т.А. Федорина // *Самарский медицинский журнал*. – 2008. - №1. - С. 34-42.

80. Шредер, Р. *Lehrbuch der Gynakologie*. – Leipzig, 1926; перевод: М.-Л., 1930.

81. Шнейдерман, М.Г. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М.Г. Шнейдерман, Е.А. Калинина, В.Ю. Смольникова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров, Л.А. Левков, К.У. Алиева, А.Г. Быков, А.А. Куземин, Е.В. Дюжева, Л.М. Казарян, С.В. Павлович, Т.Х. Фатхудинов, А.В. Макаров, А.И. Афян // *Гинекология*. – 2014. – №3. – С. 67-71.

82. Шнейдерман, М.Г. Новое об имплантации эмбриона в эндометрий / М.Г. Шнейдерман, И.А. Аполихина, Е.А. Калинина, А.Н. Абубакиров, Н.Г. Мишиева, К.У. Алиева, А.Г. Бурдули, А.А. Аксененко, В.А. Замятина, М.А. Веюкова, И.В. Ушакова // *Акушерство и гинекология*. – 2013. - № 11. – С. 75-78.

83. Шуршалина, А.В., Демура Т.А. Морфо-функциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А.В. Шуршалина, Т.А. Демура // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – Т. 7(2). – С. 9–12.
84. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А.В. Шуршалина // *CONSILIUM medicum*. - 2011. - Т. 13, № 6. - С. 36-39.
85. Шуршалина, А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии // *Гинекология: журнал для практикующих врачей*. - 2011. - Т. 13, № 5. - С. 23-26.
86. Яманова, М.В. Особенности регуляции циклических изменений эндометрия у женщин, страдающих бесплодием / М.В. Яманова и др. // *Вопросы репродукции*. - 2003. - № 4. - С. 64-70.
87. Achache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Achache, A. Revel // *Hum Reprod Update*. - 2006. - Vol. 12(6). - P. 731-746.
88. Amsel, R. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel et al. // *Am. J. Med*. - 1983. - Vol. 74. - P. 14-22.
89. Acosta, A.A. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / A.A. Acosta, L. Elberger, M. Borghi et al. // *Fertil Steril*. - 2000. - Vol. 73 (4). - P. 788-798.
90. Adams, S.M. Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function / S.M. Adams, N. Gayer, M.I. Hosie, C.R. Murphy // *Hum Reprod*. - 2002. - Vol. 17(8). - P. 1980-1986.
91. Amir, W. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology / W. Amir, B. Micha, H. Ariel, L.G. Liat, D. Jehoshua, S. Adrian // *Fertil Steril*. - 2007. - Vol. 87(4). - P. 799-804.
92. Andersen, A.N. Assisted reproductive technology in Europe; 2001. Results generated from European registers by ESHRE / A.N. Andersen, L. Gianaroli, R. Felberbaum; J. de Mouzon, K.G. Nygren // *Hum Reprod*. - 2005. - Vol. 20. - P. 1158-1176.

93. Anderson, T.L. Stage-specific alterations in the apical membrane glycoproteins of endometrial epithelial cells related to implantation in rabbits / T.L. Anderson, G.E. Olson, L.H. Hoffman // *Biol Reprod.* - 1986. - Vol. 34(4). - P. 701-720.

94. Arai, Y. Differential diagnosis between normal endometrium and endometrial hyperplasia with immunostaining cytology using anti-le Y monoclonal antibody / Y. Arai, M. Nishida // *Jnt. Gynecol. Cancer.* – 2003. - Vol. 13. - P. 42-46.

95. Basir, G.S. Morphometry analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation / G.S. Basir // *Hum Reprod.* - 2001. - Vol. 16(3). - P. 435-440.

96. Beaman, K.D. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / K.D. Beaman, E. Ntrivalas, T.M. Mallers // *Am J Reprod Immunol.* – 2012. - 67(4). – P. 319-325.

97. Bentin-Ley, U. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro / U. Bentin-Ley, F. Sjogren, L. Nilsson, L. Hamberger, J.F. Larsen, T. Horn T. // *Hum Reprod.* - 1999. - Vol. 14(2). - P. 515-520.

98. Bergeron, C. Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation / C. Bergeron // *Hum Reprod.* - 2000. - Vol. 15. Suppl 1. - P. 119-128.

99. Bergh, P.A. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation / P.A. Bergh, D. Navot // *Fertil Steril.* - 1992. - Vol. 58(3). - P. 537-542.

100. Bouman, A. Sex hormones and the immune response in humans / A. Bouman, M. J. Heineman, M. M. Faas // *Human Reprod. Update.* - 2005. - Vol. 11, № 4. - P. 411-423.

101. Bourgain, C. Endometrial biopsy in the evaluation of endometrial receptivity / C. Bourgain // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* - 2004. - Vol. 33(1 Pt 2). - P. 13-17.

102. Bourgain, C. The endometrium in stimulated cycles for IVF / C. Bourgain, P. Devroly // *Human Reprod. Update.* - 2003. - Vol. 9, № 6. - P. 512-522.
103. Cavagna, M. Biomarkers of endometrial receptivity-a review / M. Cavagna, J.C. Mantese // *Placenta.* - 2003. - Vol. 24. Suppl B. - P. 39-47.
104. Carp, H.J. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss / H.J. Carp, C. Selmi, Y. Shoenfeld // *J Autoimmun.* – 2012. – T. 38. – P. 2-3.
105. Chai, J. Ovarian stimulation modulates steroid receptor expression and spheroid attachment in peri-implantation endometria: studies on natural and stimulated cycles / J. Chai, K.F., Lee, E.H. Ng, W.S. Yeung, P.C. Ho // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 96. - N3. – P. 764-768.
106. Chen, B.N. Dysfunctional Uterine Bleeding / B.N. Chen, C. Giudice // *Normal Endometrium and Infertility Evaluation.* - Springer. - 2005. - Vol. 2. - P. 7-33.
107. Classen-Linke, I. Marker molecules of human endometrial differentiation can be hormonally regulated under in-vitro conditions as in-vivo / I. Classen-Linke, J. Alfer, S. Hey, C.A. Krusche, M. Kusche, H.M. Beier // *Hum Reprod Update.* - 1998. - Vol. 4(5). - P. 539-549.
108. Collins, M. Claudin-5 expression in the vasculature of the developing chick embryo / M. Collins, A. Baumholtz, A. Ryan // *Gene Expr. Patterns.* – 2012. – T. 12 (3-4). – P. 123–129.
109. Coulam, C.B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? // C.B. Coulam, B. Acacio// *Am J Reprod Immunol.* – 2012. – Apr. – T. 67. - N4. – P. 296-304.
110. Critchley, H. Regulation of human endometrial function: mechanisms relevant to uterine bleeding / Hilary O.D., Critchley et al. // *Repr. Biology and Endocrinology.* - 2006. - Vol. 4. - P. 1-9.
111. Crum, C.P. Evolution of cyclic endometrium and benign endometrial disorders / C.P. Crum, K.L. Lee // *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology.* - 2006. - P. 441-488.



112. Dahmoun, M. Apoptosis, proliferation and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase / M. Dahmoun et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1999. - Vol. 84. - P. 1737-1743.

113. Damario, M.A. Immunohistochemical analysis of insulin-like growth factor-binding proteins-1,-2,-3 in implantation sites of the mouse / M.A. Damario et al. // *J. Ass. Reprod. Genet.* - 1998. - Vol. 15, № 8. - P. 513-520.

114. Deligdisch, L. Hormonal pathology of the endometrium / L. Deligdisch // *Mol Pathol.* - 2000. - Vol. 13(3). - P. 285-294.

115. Derro, B. Estrogen receptors and human disease / B.J. Derro, K.S. Korach // *Journal of Clinical Investigation.* - 2006. - Vol. 116, № 3. - P. 561-570.

116. Develioglu, O.H. Endometrial estrogen and progesterone receptor and pinopode expression in stimulated cycles of oocyte donors / O.H. Develioglu, J.G. Hsiu, G. Nikas, J.P. Toner, S. Oehninger, H.W. Jones // *Fertil Steril.* - 1999. - Vol. 71(6). - P. 1040-1047.

117. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometriti / C. Di Pietro, E. Cicinell, M.R. Guglielmino, M. Ragusa, M. Farina, M.A. Palumbo, A. Cianci // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. - T. 69(5). – P. 509-517.

118. Dimitriadis, E. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation / E. Dimitriadis, C.A. White, R.L. Jones and L.A. Salamonsen // *Human Reprod. Update.* - 2005. - Vol. 11, № 6. - P. 613-630.

119. Dix, E. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium / E. Dix, J.H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2010 – T. 37. – P. 15-16.

120. Edgell, T.A. Assessing receptivity in the endometrium: the need for a rapid, non-invasive test / T.A. Edgell, L.J. Rombauts, L.A. Salamonsen // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – T. 27(5). – P. 486-496.

121. Evans, J. Defective soil for a fertile seed? Altered endometrial development is detrimental to pregnancy success / J. Evans, N.J. Hannan, C. Hincks, L.J. Rombauts, L.A. Salamonsen // *PLoS One.* – 2012. - T. 7(12). – P. 53-98.

122. Fatemi, H.M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H.M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – T. 27. - N5. – P. 530-538.

123. Fazleabas, A.T. Endometrial function: cell specific changes in the uterine environment / A.T. Fazleabas, Z. Strakova // *Mol Cell Endocrinol.* - 2002. - Vol. 186(2). - P. 143-147.

124. Felley, K.M. Hormone replacement therapy and the endometrium / K.M. Felley, M. Wells // *J. Clin. Pathol.* - 2001. - Vol. 54. - P. 435-440.

125. Ferraretti, A. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. Preliminary results / A.Ferraretti, V. Goossens, S. Bhattacharya et al // *European Society of Human Reproduction and Embriology: 29th Annual Meeting.* London, United Kingdom, 7-10 July 2013.

126. Fukui, A. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia / A. Fukui, A. Funamizu, M. Yokota, K. Yamada, R. Nakamura, R. Fukuhara et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – T. 90(1). – P. 105-110.

127. Gargett, C.E. Uterine stem cells: what is the evidence? / C.E. Gargett // *Human Reprod. Update.* - 2007. - Vol. 13, № 1. - P. 87-101.

128. Ganesh, A. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study / A. Ganesh, N. Chakravorty, R. Mukherjee, S. Goswami, K. Chaudhury, B. Chakravarty // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95. - N6. – P. 1961-1965.

129. Granot, I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // *Reproduction.* – 2012. – T. 144. - N6. – P. 661-668.

130. Groothuis, P.G. Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human / P.G. Groothuis et al. // *Human Reprod. Update.* - 2007. - Vol. 13, № 4. - P. 405-417.

131. Gremlich, S. LIF and sIL-2R plasma concentrations in IVF patients on the day of embryo transfer: predictive markers of IVF outcome / S. Gremlich, A. Chanson, F. Urner, A. Senn, D. Reymondin, F. Damnon et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2012. – T. 94. - N2. – P. 175-182.
132. Harada, T. Apoptosis in human endometrium and endometriosis / T. Harada et al. // *Human Reprod. Update.* - 2004. - Vol. 10, № 1. - P. 29-38.
133. Hartog, J.E. Chlamydia trachomatis associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening / J.E. den Hartog, S.A. Morre and J.A. Land // *Human Reprod. Update.* - 2006. - Vol. 12, № 6. - P. 719-730.
134. Hasegaw, E. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window / E. Hasegaw, H. Ito, F. Hasegawa, K. Hatano, M. Kazuka, S. Usuda, K. Isaka // *Fertil. Steril.* – 2012. - T. 97(4). – P. 953-958.
135. Horcajadas, J.A. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities / J.A. Horcajadas, A. Pellicer and C. Simon // *Human Reprod. Update.* - 2007. - Vol. 13, № 1. - P. 77-86.
136. Huang, C.C. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles / C.C. Huang, Y.R. Lien, H.F. Chen, M.J. Chen, C.J. Shieh, Y.L. Yao et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – T. 27(7). – P. 2036-2045.
137. Inamdar, D.B. Evaluation of the impact of gonadotropin-releasing hormone agonist as an adjuvant in luteal-phase support on IVF outcome / D.B. Inamdar, A.J. Majumdar // *Hum. Reprod. Sci.* – 2012. – T. 5(3). – P. 279-284.
138. Jnoue, T. Progesterone stimulates the induction of human endometrial CD 56+ lymphocytes in an in vitro culture system / T. Jnoue et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1996. - Vol. 81. - P. 1502-1507.
139. Kaiserman-Abramof, I.R. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system / I.R. Kaiserman-Abramof, H.A. Padykula // *Anat. Rec.* - 1989. - Vol. 224(4). - P. 479-489.

140. Kasius, J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgain, D.M. Sie-Go, R.J. Eijkemans, B.C. Fauser et al. // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 96(6). – P. 1451-1456.
141. Kats, R. Cycle-dependent expression of macrophage migration inhibitory factor in the human endometrium / R. Kats, M. Al-Akoum, S. Guay, C. Metz and A. Akoum // *Human Reproduction.* - 2005. - Vol. 20, № 12. - P. 3518-3525.
142. Kauma, S.W. Cytokines in implantation / S.W. Kauma // *J. Reprod. Fertil.* - 2000. - Vol. 55. - P. 31-42.
143. Kayisli, U.A. Regulation of angiogenic activity of human endometrial endothelial cells in culture by ovarian steroids / U.A. Kayisli, J. Luk, O. Guzeloglu-Kayisli, Y. Seval, R. Demir, A. Arici // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89(11). - P. 5794-5802.
144. Kicik, T. Chromohysteroscopy for evaluation of endometrium in recurrent in vitro fertilization failure / T. Kicik, M. Safari // *J. Assist Reprod. Genet.* - 2008. - № 25. - P. 79-82.
145. King, A. Uterine leukocytes and decidualization / A. King // *Human Reprod. Update.* - 2000. - Vol. 6, № 1. - P. 28-36.
146. Kitay, K. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometriti / K. Kitaya, T. Yasuo // *Exp. Ther. Med.* – 2010. – T. 5(2). – P. 485-488.
147. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – T. 66(5). – P. 410-415.
148. Kitaya, K. Prevalens of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95. – P. 1156-1158.
149. Klentzeris, L.D. Endometrial lymphoid tissue in the timed endometria biopsy: morphometric and immunohistochemical aspects / L.D. Klentzeris et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1992. - Vol. 167. - P. 667-674.

150. Klentzeris, L.D. The role of endometrium in implantation / L.D. Klentzeris // *Human Reproduction*. - 1997. - Vol. 12. - P. 170-175.
151. Kliman, H.J. A mucin-link glycoprotein identified by MAG (mouse ascites golgi) antibodies / H.J. Kliman, R.F. Feinberg, L.B. Schwartz, M.A. Feinman, E. Lavi // *Am J Pathol*. - 1995. - Vol. 146. – P. 166-181.
152. Klinge, C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements / C.M. Klinge // *Nucleic Acids Res*. - 2001. - Vol. 29. - P. 2905-2919.
153. Knorre, P. Outcome of pregnancy following treatment of marital sterility / P. Knorre, G. Schiessling // *Zentralbl Gynakol*. - 1986. - Vol. 108(3). - P. 17581.
154. Koehler, K.F. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta / K.F. Koehler, L.A. Helguero, L.A. Haldosen, M. Warner, J.A. Gustafsson // *Endocr. Rev*. - 2005. - Vol. 26(3). - P. 465-478.
155. Kokawa, K. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle // K. Kokawa, T. Shikone, R. Nakano // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 1996. - Vol. 81. - P. 4144-4147.
156. Kolb, B.A. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation / B.A. Kolb, S. Najmabadi, R.L. Paulson // *Fertil Steril*. - 1997. - Vol. 67(4). - P. 625-630.
157. Kolibianakis, E.M. The luteal phase after ovarian stimulation / E.M. Kolibianakis, P. Devroey // *Reprod Biomed Online*. - 2002. - Vol. 5. Suppl 1(3). - P. 26-35.
158. Krikun, G. Endometrial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression / G. Krikun, F. Schatz, R. Taylor, H.O. Critchley, P.A. Rogers, J. Huang, C.J. Lockwood // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2005. - Vol. 90(3). - P. 1812-1818.
159. Kyrou, D. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis / D. Kyrou, E.M. Kolibianakis, H.M. Fatemi, T.B. Tarlatzi, P. Devroey, B.C. Tarlatzis // *Hum. Reprod. Update*. – 2011. – T. 17(6). – P. 734-740.

160. Labarta, E. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis / E. Labarta, J.A. Martínez-Conejero, P. Alamá, J.A. Horcajadas, A. Pellicer, C. Simón, E. Bosch // *Hum. Reprod.* – 2011. - T. 26(7). – P. 1813-1825.
161. Lessey, B.A. Use of integrins to date the endometrium / B.A. Lessey, A.J. Castelbaum, L. Wolf, W. Green, M. Paulson, W.R. Meyer et al. // *Fertil Steril.* - 2000. - Vol. 73. - P. 779-787.
162. Lessey, B. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women / B.A. Lessey et al. // *Reproductive Biology and Endocrinology.* - 2006. - Vol. 4. - P. 1-10.
163. Lessey, B.A. Prospective assessment of med – secretory endometrial LIF and  $\beta 3$  integrin expression as a predictor of pregnancy outcome and endometriosis in unexplained infertility / B.A. Lessey, K.L. Holoch, J. Franasiak, L. Yuan, M.A. Fritz, S.L. Young // *European Society of Human Reproduction and Embryology: 28th Annual Meeting. Istanbul-Turkey 1 to 4 July 2012* // *Hum. Reprod.* – 2012. – 27 (Suppl. 1). – P. 80.
164. Levin, E.R. Membrane ER signaling to cell functions / E.R. Levin // *The journal of physiology.* - 2009: [ellis.levin@med.va.gov](mailto:ellis.levin@med.va.gov).
165. Li, R. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration / R. Li, J. Qiao, L. Wang, L. Li, X. Zhen, P. Liu, X. Zheng X. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2011. - № 9. - P. 29.
166. Li, T.C. Endometrial factors in recurrent miscarriage / T.C. Li, E.M. Tuckerman and S.M. Laird // *Human Reprod.* - 2002. - Vol. 8, № 1. - P. 43-52.
167. Maia, H. Jr. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle / H. Jr. Maia, A. Maltez, E. Studart, C. Athayde // *Coutinho EM.BJOG.* - 2004. - Vol. 111(11). - P. 1242-1247.

168. Mariee, N. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells / N. Mariee, T.C. Li, S.M. Laird // *Hum. Reprod.* – 2012. – T. 27(7). – P. 1946-1954.
169. Mc Farland, H. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences / H.F. Mc Farland, D.L. Blithe // *Human Reprod. Update.* - 2007. - Vol. 13, № 6. - P. 567-580.
170. McClelland, R.A. A Multicentre Study into the Reliability of Steroid Receptor Immunocytochemical Assay Quantification / R.A. McClelland // *European journal of cancer.* - 1991. - Vol. 27. – N 6. - P. 711-715.
171. McKenna, N.J. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology / N.J. McKenna, R.B. Lanz, B.W. O'Malley // *Endocr. Rev.* - 1999. - Vol. 20. - P. 321-344.
172. Meng, X. Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population / X. Meng et al. / *Journal of Translatijnal Medicine.* - 2007. - 5: 57 doi 10. – P. 1186.
173. Mertens, H.J. The expression of apoptosis-related proteins Bcl-2 and Ki67 in endometrium of ovulatory menstrual cycles / H.J. Mertens, M.J. Heineman, J.L. Evers // *Gynecol. Obstet Invest.* - 2002. - Vol. 53(4). - P. 224-230.
174. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – T. 1221. – P. 80-87.
175. Nikas, G. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller, G. Nikas, L. Aghajanova // *Reprod. Biomed. Online.* - 2002. - Vol. 4. Suppl 3. - P. 18-23.
176. Nikas, G. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles / G. Nikas, O.H. Develioglu, J.P. Toner, H.W. Jones // *Jr. Hum. Reprod.* - 1999. - Vol. 14(3). - P. 787-792.

177. Nikas, G. Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium. Clinical relevance / G. Nikas, A. Psychoyos // *Ann N Y Acad. Sci.* - 1997. - Vol. 816. - P. 129-142.

178. Nikas, G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology / G. Nikas // *Semin. Reprod. Med.* - 2000. - Vol. 18(3). - P. 229-235.

179. Norimatsu, Y. Utility of thin-layer preparations in endometrial cytology: immunocytochemical expression of PTEN, beta-catenin and p 53 for benign endometrial lesions / Y. Norimatsu et al. // *Diagn. Cytopathol.* - 2008. - Vol. 36, №4. - P. 216-223.

180. Noyes, R.W. Dating the endometrial biopsy / R.W. Noyes, A.T. Hertig, J. Rock // *Fertil. Steril.* - 1950. - Vol. 1. - P. 3-25.

181. Nurse, P.M. Cyclin dependent kinases and cell cycle control / P.M. Nurse // *Biosci Rep.* - 2002. - Vol. 22. - № 56. - P. 487-499.

182. Okada, H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review / H. Okada, T. Tsuzuki, H. Shindoh, A. Nishigaki, K. Yasuda, H. Kanzaki // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2014. - T. 40(5). - P. 1180-1187.

183. Ordi, J. Endometrial pinopode and alphavbeta3 integrin-expression is not impaired in infertile patients with endometriosis / J. Ordi, M. Creus, R. Casamitjana, A. Cardesa, J.A. Vanrell, J. Balasch // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2003. - Vol. 20(11). - P. 465-473.

184. Pelinck, M.J. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature / V.J. Pelinck, A. Hoek, A.H. Simons, M.J. Heineman // *Hum. Reprod. Update.* - 2002. - Vol. 8(2). - P. 129-139.

185. Quinn, C. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. Quinn, E. Ryan, E.A. Claessens, E. Greenblatt, P. Hawrylyshyn, B. Cruickshank, T. Hannam, C. Dunk, R. Casper // *Fertil Steril.* - 2007. - Vol. 87(5). - P. 1015-1021.



186. Quinn, C.E. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity / C.E. Quinn, R.F. Casper // *Human. Reprod. Update.* - 2009. - Vol. 15, № 2. - P. 229-236.
187. Raju, R. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome / G.A. Rama Raju et al. // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* - 2006. - Vol. 274, № 3. - P. 160-164.
188. Revel, A. Defective endometrial receptivity / A. Revel // *Fertil. Steril.* - 2012. - T. 97(5). - P. 1028-1032.
189. Rienzi, L. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature / L. Rienzi, G. Vajta, F. Ubaldi // *Hum. Reprod. Update.* - 2011. - Vol. 17. - P. 34-45.
190. Rogers, W. Endometrial microvascular growth in normal and dysfunctional states / P.A.W. Rogers, F. Lederman, N. Taylor // *Human. Reprod. Update.* - 1998. - Vol. 4, № 5. - P. 503-508.
191. Salamonsen, L.A. Endometrial leukocytes and menstruation / L.A. Salamonsen, L.J. Lathbury // *Human. Reprod. Update.* - 2000. - Vol. 6, № 1. - P. 16-27.
192. Salamonsen, L.A. Distribution of hyaluronan in human endometrium across the menstrual cycle. Implications for implantation and menstruation / L.A. Salamonsen, S. Shuster and R. Stern // *Cell Tissue Res.* - 2001. - P. 335-340.
193. Shapiro, B.S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders / B.S. Shapiro, S.T. Daneshmand, F.C. Garner, M. Aguirre, C. Hudson, T. Shyni // *Fertil. Steril.* - 2011. - T. 96(2). - P. 344-348.
194. Sharkey, A.M. The endometritis 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.

195. Sharma, J. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding / J. B. Sharma // Arch. Gynecol. Obstet. - 2005. - №272. - P. 17-22.
196. Simon, A. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) / A. Simon, N. Laufer // J. Assist. Reprod. Genet. – 2012. – T. 29(11). - P. 1227-1239.
197. Singh, M. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors / M. Singh, P. Chaudhry, E.J. Asselin // Endocrinol. – 2011. – T. 210(1). – P. 5-14.
198. Stavreus-Evers, A. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors / A. Stavreus-Evers, G. Nikas, L. Sahlin, H. Eriksson, B.M. Landgren // J. Fertil. Steril. - 2001. - Vol. 76(4). - P. 782-791.
199. Strowitzki, Th. The human endometrium as a fertility-determining factor / Th. Strowitzki, A. Germeyer, R. Popovice and M. von Wolff // Human Reprod. Update. - 2006. - Vol. 12, № 5. - P. 617-630.
200. Suman, P. LIF-STAT signaling and trophoblast biology / P. Suman, S.S. Malhotra, S.K. Gupta // JAKSTAT. – 2013. – T. 2(4). – P. 251-255.
201. Sukhikh, G. Disorders in Cytokine Gene Expression in Endometrial Hyperplasia and Effect of Hormone Therapy / G.T. Sukhikh et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2005. - Vol. 139, № 2. - P. 11-16.
202. Szekeres, J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage / J. Szekeres-Bartho, J. Balasch // Human. Reprod. Update. - 2008. - Vol. 14, № 1. - P. 27-35.
203. Tawfeek, M. Assessment of leukemia inhibitory factor and glycoprotein 130 expression in endometrium and uterine flushing: a possible diagnostic tool for impaired fertility / M. Tawfeek, M. Eid, A. Hasan, M. Mostafa, H. El-Serogy // BMC Womens Health. – 2012. – Apr. 20. – N 12. – P. 10.
204. Tavaniotou, A. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments / A. Tavaniotou, J. Smits, C. Bourgain, P. Devroly // Human. Reprod. Update. - 2000. - Vol. 6, №2. - P. 139-148.

205. Taylor, A.H. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues / A.H. Taylor, F. Al-Azzawi // *J. Mol. Endocrinol.* - 2000. - Vol. 24(1). - P. 145-155.

206. Taylor, L.J. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps / L.J. Taylor, T.L. Jackson, J.G. Reid, S.R. Duffy // *BJOG.* - 2003. - Vol. 110(9). - P. 794-798.

207. Tsuzuki, T. Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and inhibits stromal cell-derived factor-1 in human endometrial stromal cells / T. Tsuzuki, H. Okada, H. Cho, S. Tsuji, A. Nishigaki, K. Yasuda, H. Kanzaki // *Hum. Reprod.* - 2012. - T. 27(2). - P. 523-530.

208. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting / Alpha Scientists in Reproductive medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology // *Hum. Reprod.* - 2011. - Vol. 26. - P. 1270-1283.

209. Tuckerman, E. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium / E. Tuckerman, S.M. Laird, R. Stewart, M. Wells, T.C. Li // *Hum. Reprod.* - 2004. - Vol.19 (1). - P. 196-205.

210. Van Vaerenbergh, I. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression / I. Van Vaerenbergh, H.M. Fatemi, C. Blockeel, L. Van Lommel, P. In't Veld, F.C. Schuitet et al. / *Reprod. Biomed. Online.* - 2011. - T. 22(3). - P. 263-271.

211. Wada-Hiraike, O. Role of estrogen receptors in uterine stroma and epithelium: insights from estrogen receptor  $\beta$ -mice / O. Wada-Hiraike // *Journal List.* - 2006. - Vol. 103, № 48. - P. 18350-18255.

212. Wang, H. Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma / H.Wang H, H.O. Critchley, R.W. Kelly, D. Shen, D.T. Baird // *Mol. Hum. Reprod.* - 1998. - Vol. 4(4). - P. 407-412.

213. Welshons, W.V. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors / W.V. Welshons, M.E. Lieberman // *J. Nature.* - 1984. - Vol. 307 (5953). - P. 747-749.

214. Wendy, V. Cytokine Knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproductive biology // I.V. Wendy, R.L. Jones // *Human. Reprod. Update.* - 2008. - Vol. 14, № 2. - P. 179-192.

215. Wollman, R.F. *The Menstrual Cycle. (Major Problems in Obstetrics and Gynecology, v. 7)* / R.F. Wollman // Philadelphia. – 1977. – 152 p.

216. Wu, J.J. Increased expression of estrogen receptor in human uterine smooth muscle at term / J.J. Wu, E. Geimonen, J. Andersen // *Eur. J. Endocrinol.* - 2000. - Vol. 142. - P. 92-99.

217. Zhao, C. Estrogen receptors P: an overview and update / C. Zhao, K. Dahlman-Wright, Jan-Ake Gustafsson // *Journal List.* - 2008. – Vol. 6. - P. 1-10.

218. Zhu, L. Estradiol-17 $\beta$  Regulates mouse uterine epithelial cell proliferation through inculine-like growth factos 1 signaling / L. Zhu, J.W. Pollard // *Journal List.* - 2007. - Vol. 104. - P. 40.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВЗГ	– воспалительные заболевания гениталий
ВМС	– внутриматочные средства
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	– гонадотропин-рилизинг гормон
ГПП	– гиперпластические процессы
ДМК	– дисфункциональные маточные кровотечения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖСА	– желточно-солевой агар
ИНФ	– интерферон
КА	– кровяной агар
ЛИФ	– лейкоцитарный ингибирующий фактор
М-эхо	– эхографический показатель толщины эндометрия
МК	– маточное кровотечение
МКБ-Х	– международная классификация болезней десятого созыва
МУК	– методические указания 4.2.1890-04 (2011)
НТГ	– негормональная терапия
НЭС	– нейроэндокринно-обменный синдром
П	– прогестерон
ПР	– прогестероновые рецепторы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
мРНК	– матричная РНК
УЗИ	– ультразвуковое исследование
Э	– эстрадиол-17 $\beta$
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭР	– эстрогеновые рецепторы

**АНКЕТА**  
**обследования женщин с трубно-перитонеальным бесплодием**

Ф.И.О. (№ карты)		
Возраст	18-23	
	24-28	
	29-34	
	35- 40	
Образование	Среднее	
	Средне-специальное	
	Высшее	
Социальное положение	Домашние хозяйки	
	Служащие	
	Рабочие	
	Частные предприниматели	
Особенности физического развития	Вес	
	Рост	
Возраст и характер начала половой жизни	До 13 лет	
	14-16 лет	
	17 лет и более	
Половой жизнью не живет		
Контрацепция	Барьерная	
	ВМК	
	ГОК	
	Coitus interruptus	
Брак зарегистрирован		
Брак не зарегистрирован		
Вне брака		
Исходы беременностей	Количество аборт всего	
	Медицинских	
	Медикаментозных	
	Самопроизвольных ранних	
	Самопроизвольных поздних	
	Эктопическая беременность	
	Всего беременностей	

	Самопроизвольных ранних	
	Самопроизвольных поздних	
	Эктопическая беременность	
	Всего беременностей	
Паритет родов	1-е роды	
	2-е роды	
	3-и роды	
	Более 3 родов	
Индекс массы тела	До 24	
	25-39	
	40 и более	
Соматическая патология в анамнезе	Хронические болезни миндалин	
	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания системы пищеварения	
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Заболевания почек и мочевыделительной системы	
	Эндокринопатии	
	Доброкачественные заболевания молочных желез	
	Дефицит веса	
	Оперативные вмешательства в анамнезе	Тубэктомия
Частичная резекция яичников		
Резекция яичников		
Аднексэктомия		
Аппендэктомия		
Нет		
Гипоталамический синдром		

Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический метроэндометрит	
	Хронический сальпингоофорит	
	Патология шейки матки	
	Бесплодие I	
	Бесплодие II	
	Кисты яичников	
Возраст менархе	До 10 лет	
	11-15 лет	
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3 дней	
	4-5 дней	
	Более 5 дней	
	Скудные	
	Умеренные	
	Обильные	
	Болезненные	
	Безболезненные	
Длительность менструального цикла	21-24 дня	
	25-31 день	
	32-35 дней	
	Овуляторные кровотечения	
	Ановуляторные кровотечения	
Сопутствующие гинекологические заболевания	Сальпингит и оофорит	
	Воспалительные заболевания влагалища и вульвы	
	Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки	
	Полип женских половых органов	
	Эрозия и эктропион шейки матки	
	Дисплазия шейки матки	
	Другие невоспалительные болезни шейки матки	



	Женское бесплодие	
	Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации Обильные, частые и нерегулярные менструации	
	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	
	Доброкачественное новообразование яичника	
Структура нарушений менструального цикла	Первичная олигоменорея	
	Вторичная олигоменорея	
	Обильные и частые менструации при регулярном цикле	
	Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле	
Структура сопутствующей соматической патологии	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания пищеварительной системы	
	Заболевания мочевыделительной системы	
	Заболевания сердечно- сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Эндокринопатии	
	Заболевания молочных желез	
	Анемия	
Содержание в сыворотке крови	Эстрадиол	
	Прогестерон	
Иммуногистохимия	Средняя экспрессия эстрогенов	
	Средняя экспрессия прогестерона	
	Содержание CD56+	
	Содержание CD16+	
	Содержание HLA-DR(II)+	

ПРИЛОЖЕНИЕ 2  
АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ

ГБУЗ «СОЦП»

Гинекологическое отделение

443 095 г. Самара,  
ул. Ташкентская, 159  
тел. (846) 9564455

Утверждаю  
Директор ГБУЗ «СОЦП»  
О.В. Тюмина  
от 20 ноября 2015



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
ВАСЮХИНОЙ АННЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ

Комиссия в составе:

1. Врач Исаев Петр Николаевич
2. Врач Ковалева Татьяна Валентиновна
3. Врач Шкатова Любовь Федоровна
4. Врач Иванова Татьяна Владимировна

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Васюхиной Анны Александровны на тему: «Влияние качественных характеристик эндометрия на эффективность проведения ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Внедренные результаты способствуют проведению профилактики и лечению воспалительных заболеваний эндометрия, что впоследствии приводит к удачным попыткам проведения ЭКО. Кроме того, внедренные результаты данного исследования способствуют улучшению репродуктивного здоровья, качества жизни женщин, страдающих бесплодием и положительному решению демографической ситуации в регионе в целом.

Заведующая гинекологическим  
отделением ГБУЗ «СОЦП»

 В.Б. Ледакова

ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №9»

Гинекологическое отделение


443 016 г. Самара,  
ул. Нагорная, 88 /  
Ново-Вокзальная, 55  
тел. (846) 9950333

Утверждаю  
Главный врач  
ГБУЗ СО «СГКБ № 9»,  
В.В. Радаев  
от 20 ноября 2015г.



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
ВАСЮХИНОЙ АННЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ**

Комиссия в составе:

1. Врач Буханова Ольга Вячеславовна
  2. Врач Маркова Ирина Евгеньевна
  3. Врач Ушакова Яна Борисовна
- 


Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Васюхиной Анны Александровны на тему «Влияние качественных характеристик эндометрия на эффективность проведения ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Внедренные результаты способствуют проведению профилактики и лечению воспалительных заболеваний эндометрия, что впоследствии приводит к удачным попыткам ЭКО. Кроме того, данное внедрение способствует улучшению демографической ситуации в целом.

Заведующая гинекологическим  
отделением ГБУЗ СО «СГКБ № 9»

О.Н. Беленькая



Родильный дом

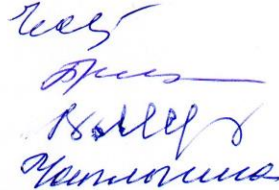
ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 им.  
Н.А.Семашко»443 008 г. Самара,  
ул. Калинина, 32  
тел. (846) 9753401  
тел. (846) 9753333


Утверждаю  
Главный врач  
ГБУЗ СО "СГКБ №2 им. Н.А.Семашко"  
Я.З. Резников  
от 20 ноября 2015г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
ВАСЮХИНОЙ АННЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ**

Комиссия в составе:

1. Врач Есартя Медея Александровна
2. Врач Бренерова Ольга Владимировна
3. Врач Меркулова Валентина Ивановна
4. Врач Чаплыгина Лидия Геннадьевна



Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Васюхиной Анны Александровны на тему «Влияние качественных характеристик эндометрия на эффективность проведения ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием» внедрены и используются в лечебно-профилактической работе учреждения. Внедренные результаты способствуют улучшению качества оказания медицинской помощи на всех этапах гестационного процесса женщинам, перенесшим ЭКО. Кроме того, данное внедрение способствует улучшению демографической ситуации в целом.

Заместитель главного врача  
по акушерству и гинекологии  
ГБУЗ СО "СГКБ №2 им. Н.А.Семашко"



Л.С. Семушкина



ГБОУ ВПО «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Минздрава России  
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ № 2

443 010 г. Самара,  
ул. Чапаевская, 89  
тел. (846) 332-20-01



Утверждаю  
Ректор, академик РАН  
Заслуженный деятель науки РФ,  
профессор Г.П. Котельников  
от 20 октября 2015 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ  
ВАСЮХИНОЙ АННЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ**

Комиссия в составе:

1. Профессор, д.м.н., Балтер Регина Борисовна
2. Доцент, к.м.н. Иванова Татьяна Владимировна
3. Ассистент, к.м.н., Ибрагимова Алина Ришатовна
4. Ассистент, к.м.н. Калинин Максим Владимирович

Настоящим подтверждает, что результаты диссертационного исследования Васюхиной Анны Александровны на тему: «Влияние качественных характеристик эндометрия на эффективность проведения ЭКО у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием» внедрены и используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2. Данная работа озвучена в лекционном материале по акушерству и гинекологии для студентов пятого и шестого курсов педиатрического факультета по теме: «Бесплодный брак. Вспомогательные репродуктивные технологии», четвертого курса стоматологического факультета по теме: «Невынашивание беременности», на четвертом и пятом курсе медико-профилактического факультета по теме: «Нарушение репродуктивного здоровья. Бесплодный брак», куда включена проблема вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у студентов 3 курса СПО, на семинарах клинических ординаторов и интернов по проблеме: «Современные аспекты трубно-перитонеального бесплодия. ВРТ».

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2,  
д.м.н., профессор



Л.С. Целкович