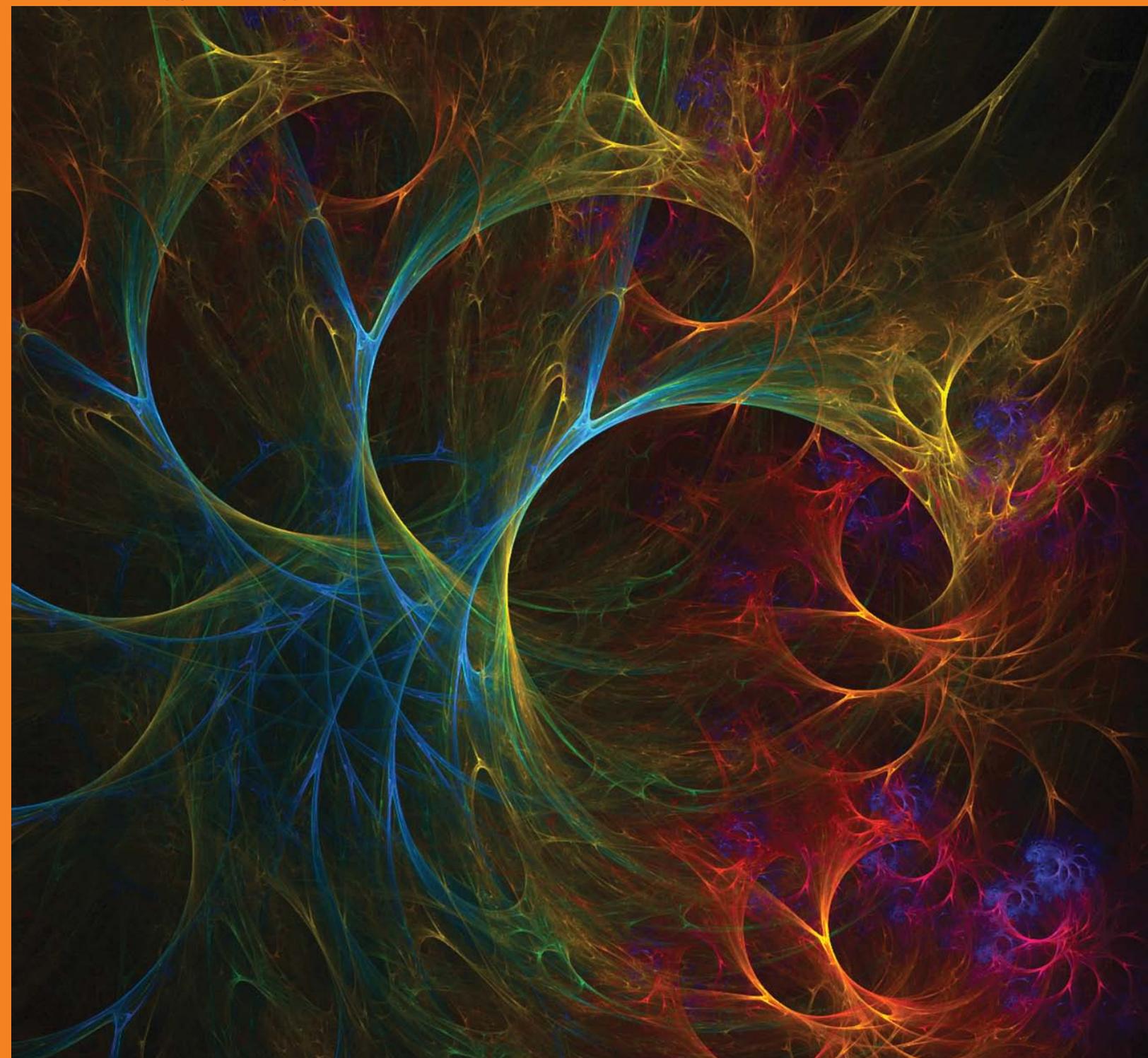


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции

Вартанян Э.В.^{1,2}, Девятова Е.А.¹, Цатурова К.А.¹, Аглямова Д.Р.¹

¹ ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"»

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 2

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Введение. Воспалительным заболеваниям органов малого таза отводят ведущее место в структуре причин нарушения репродуктивной функции у женщин. Хронический эндометрит (ХЭ) при гистероскопии верифицируют у каждой третьей пациентки с неудачами реализации репродуктивной функции. Поиск эффективной терапевтической стратегии, направленной на улучшение состояния эндометрия для преодоления бесплодия при ХЭ, продолжает оставаться актуальным вопросом репродуктивной медицины. **Цели исследования:** 1) определить клинические маркеры риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции; 2) охарактеризовать структурно-функциональные изменения эндометрия при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции; 3) оценить эффективность системного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе. **Материалы и методы.** Отобранные в когортное ретроспективное исследование 154 пациентки были разделены на 2 группы: I группа – 87 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, II группа – 67 женщин с аденомиозом. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, 2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. После полного клинико-лабораторного обследования для восстановления морфофункционального состояния эндометрия всем пациенткам назначали комплекс неспецифических лечебных мероприятий: нестероидные противовоспалительные препараты (по показаниям); улучшение регенерации (физиотерапия); иммуномодуляторы; терапию, направленную на улучшение реологических свойств крови (дезагреганты и антикоагулянты); препарат, обладающий антифиброзирующей активностью (Бовгиалуронидаза азоксимер «Лонгидаза», ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). **Результаты.** При трубно-перитонеальном факторе бесплодия достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечался ХЭ, а при аденомиозе – гиперпластические заболевания эндометрия, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки. Нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону определялось у 56,5% обследованных, причем достоверно чаще ($p < 0,05$) при аденомиозе. Толщина эндометрия по окончании терапии была достоверно больше ($p < 0,05$) у женщин с аденомиозом ($7,6 \pm 1,5$ мм против $11,1 \pm 1,3$ мм). По окончании терапии у 93,1% пациенток произошло восстановление рецепции к половым стероидам; у 96,8% из ранее демонстрировавших ухудшение достигнута нормализация параметров перфузии матки. Клинико-морфологические признаки ХЭ купировались полностью у 50% пациенток. Беременность наступила у 57,1% женщин. **Заключение.** Коррекция морфофункционального состояния эндометрия позволяет повысить частоту наступления беременности у пациенток с маточным фактором бесплодия. Одним из важных моментов мы считаем включение в схему терапии ХЭ препарата конъюгированной гиалуронидазы («Лонгидаза»), обладающего противofiброзирующими и противовоспалительными свойствами. Представленный нами системный подход к терапии ХЭ позволяет в значительной степени решить проблему преодоления неудач реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова

Неудачи экстракорпорального оплодотворения, хронический эндометрит, лечение эндометрита, гиалуронидаза конъюгированная.

Статья поступила: 22.01.2018 г.; в доработанном виде: 28.02.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 5-15. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015.

Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures

Vartanyan E.V.^{1,2}, Devyatova E.A.¹, Tsaturova K.A.¹, Aglyamova D.R.¹

¹ Clinic for Assisted Reproductive Technologies «Test-Tube Babies»

2, ul. Shukinskaya, Moscow, 123182, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Summary

Introduction. Inflammatory gynecological disease is among the major causes of recurrent implantation failures (RIF). In hysteroscopy, chronic endometritis (CE) is diagnosed in one of three women with reproductive dysfunction. Search for novel therapeutic strategies aimed at improving the endometrium condition to overcome the RIF, remains an important goal of reproductive medicine. **Aims of the study:** 1) identify clinical markers of infertility and RIF; 2) characterize the structural and functional changes in the endometrium of women with infertility and RIF; 3) test the efficacy of the proposed combined therapy in correcting of «uterine factor» of infertility in women with previous in vitro fertilization (IVF) failures. **Materials and methods.** This cohort retrospective study included 154 patients: Group 1 – 87 women with the tubal factor of infertility; Group 2 – 67 women with adenomyosis. The inclusion criteria: age < 45, ≥ 2 previous IVF failures, the absence of severe non-gynecological disease. After detailed clinical and laboratory examination, we initiated a series of measures for endometrial rehabilitation by using: non-steroid anti-inflammatory drugs (if indicated); tissue regeneration (physiotherapy); immune modulators; improvement of blood rheology; fibrinolytic medication (conjugated hyaluronidase «Longidase», Petrovax Pharm, Russia). **Results.** In women with the tubal factor of infertility, CE was diagnosed significantly more often ($p < 0.05$) than in patients with adenomyosis; and in women with adenomyosis, the prevalent (compared to CE) diagnoses were endometrial hyperplasia, intrauterine synechiae and decreased uterine perfusion ($p < 0.05$). In CE, under-expression of estrogen and progesterone receptors of the endometrium was found in 56.5% cases – significantly more often ($p < 0.05$) than in patients with adenomyosis. Upon the completion of the proposed therapy, the endometrium thickness was significantly greater in patients with adenomyosis (7.6 ± 1.5 mm versus 11.1 ± 1.3 mm; $p < 0.05$); in 93.1% of the patients, the sex hormone receptors were restored; in 96.8% of these women, normal uterine perfusion was found. Clinical and morphological signs of CE disappeared in 50% of the treated patients. In this group, the pregnancy rate was 57.1%. **Conclusion.** Morphologic and functional improvements of the endometrium increase the pregnancy rate in women with the «uterine factor» of infertility. We consider the administration of conjugated hyaluronidase «Longidase» a major factor of the proposed combined therapy. The drug is characterized by fibrinolytic and anti-inflammatory activities. This combined therapeutic approach is expected to contribute to the treatment of RIF.

Key words

Recurrent in vitro fertilization failures, chronic endometritis, therapy of endometritis, conjugated hyaluronidase.

Received: 22.01.2018; **in the revised form:** 28.02.2018; **accepted:** 30.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Aglyamova D.R. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 5-15 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015.

Corresponding author

Address: 2, ul. Shukinskaya, Moscow, 123182, Russia.

E-mail: devyatova@baby-ivf.ru (Devyatova E.A.).

Введение

Для успеха имплантации требуется не только генетически полноценный эмбрион, но и функционально полноценный восприимчивый эндометрий, а также синхронизация взаимодействия эмбриона и эндометрия [1, 2]. Нормальное функциональное состояние эндометрия в момент имплантации – не только предиктор ее успеха, но и залог неосложненного гестационного процесса. При наличии патологических регенераторно-пластических изменений в эндометрии реализуется неблагоприятный прогноз фертильности, клиническими проявлениями которого служат бесплодие, неэффективность его лечения методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивание беременности и тяжелые плацента-опосредованные осложнения гестации (ранняя преэклампсия, антенатальная гибель, задержка роста плода, преждевременные роды).

В течение последних лет лидирующее место в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные заболевания органов малого таза; при этом последствия от перенесенного или хронического воспалительного процесса бывают достаточно серьезные (спайки, синехии и др.) и зачастую являются частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [3]. По данным ряда эпидемиологических исследований, хронический эндометрит (ХЭ) выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, однако у пациенток с нарушениями репродуктивной функции его распространенность варьирует от 15 до 57,8% [4]. Частота ХЭ наиболее высока (до 67,7%) у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ) [5]. По данным D.B. McQueen et al., ХЭ верифицируют при гистероскопии у 30,3% женщин с неудачами ЭКО и невынашиванием беременности в анамнезе [6].

Происходящие изменения в течение менструального цикла и гестационного процесса контролируются гипоталамо-гипофизарной системой и являются прямым результатом индуцированного гормонами ремоделирования эндометрия. Действие гормонов на клеточном уровне реализуется через вовлечение пептидных факторов роста, среди которых особая роль отводится цитокинам [7]. Наряду с регуляцией овариальной функции, клетки иммунной системы и продуцируемые ими цитокины выполняют важнейшую роль в подготовке эндометрия к имплантации эмбриона, а впоследствии и к сохранению беременности [8].

В разных источниках описаны различные структурно-функциональные нарушения в эндометрии, которые зачастую приводят к снижению фертильности: несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла [9], расстройства субэндометриального кровотока [10], склеротические и иммунологические изменения [11]. Гиалуроновая кислота, входящая в состав соединительной ткани, является одним из основных компонентов внеклеточного

матрикса эндометрия. Обладая способностью связывать воду, она уменьшает проницаемость соединительной ткани [12]. В анамнезе у пациенток с неудавшимися попытками ЭКО отмечаются системные однотипные нарушения состояния эндометрия при различных нозологических формах бесплодия [13, 14]. Диагностические сложности возникают при верификации ХЭ [15]. «Золотым стандартом» диагностики является патоморфологическое исследование, оптимальный срок получения диагностического материала – средняя пролиферативная фаза [2]. Общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов; как правило, расположение инфильтратов чаще очаговое – вокруг желез и кровеносных сосудов, под покровным эпителием, реже – диффузное; очаговые инфильтраты, имеющие вид «лимфоидных фолликулов», которые располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя; важным специфическим диагностическим критерием является наличие в строме эндометрия плазматических клеток; очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [16]. Для морфологических проявлений хронических воспалительных заболеваний гениталий характерны некие общие признаки, которые возникают в большинстве органов при хроническом воспалении. Однако трактовать их следует с учетом структурных и функциональных особенностей эндометрия. Изменения морфологических свойств эндометрия при ХЭ указывают на иммунные механизмы прогрессирования заболевания.

Хронический воспалительный процесс, протекающий на фоне локального иммунорегуляторного сдвига, сопровождается не только гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, но и нарушением процессов пролиферации и дифференцировки клеток, приводя к гиперплазии соединительнотканых элементов стромы эндометрия. Высокие локальные концентрации провоспалительных цитокинов стимулируют пролиферацию фибробластов, продуцирующих большое количество биологически активных агентов, в том числе гиалуроновую кислоту, входящую в состав внеклеточного матрикса рыхлой соединительной ткани, и фактор роста фибробластов. Гиалуронидазы – это группа ферментов, ответственных за гидролиз гиалуроновой кислоты до глюкозамина глюкуроновой кислоты, в результате которого уменьшается ее вязкость и увеличивается проницаемость экстрацеллюлярного матрикса. В условиях хронического воспаления вначале происходит активация гиалуронидаз, а затем неизбежно наступает их исто-

щение. Локальное накопление гиалуроновой кислоты в экстрацеллюлярном матриксе в итоге ведет к ухудшению проницаемости, склерозированию и фиброзированию [17].

Затяжная, хроническая и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии, как правило, приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной имплантации. Воспалительные структурные изменения вызывают нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани эндометрия. Течение ХЭ ассоциировано с развитием вторичных склеротических изменений, заключающихся в повреждении экстрацеллюлярного матрикса, нарушении сосудистой архитектоники и развитии хронической локальной ишемии [17]. Эти патофизиологические особенности прогрессирования ХЭ приобретают особое значение для прогнозирования эффективности ЭКО. Многие исследователи считают, что отсутствие беременности после трех программ ЭКО при условии переноса качественных эмбрионов в полость матки требует более детального анализа, расширения поиска предполагаемых причин неудач имплантации и применения комплексного подхода к восстановлению состояния эндометрия у данного контингента [8, 15, 18].

При наличии микробного/вирусного фактора проводят элиминацию возбудителей с помощью этиотропного лечения. В ряде случаев по результатам микробиологического исследования выделяют представителей условно-патогенной микрофлоры, при этом установить ведущий микробный агент бывает затруднительно, и тогда целесообразность антибактериальной терапии представляется дискуссионной. Также известно, что рутинная лекарственная терапия ХЭ недостаточно результативна, о чем свидетельствует высокая частота его верификации у женщин с нарушением репродуктивной функции, многократно применявших медикаментозное лечение. А.Н. Рыбалка и др. также считают целесообразным после устранения микробного/вирусного фактора переходить к восстановлению морфофункциональных характеристик эндометрия с помощью различных лечебных мероприятий [15]. В комплексной терапии ХЭ широко применяют различные медикаментозные и немедикаментозные методы, в том числе и физиотерапию (низкоэнергетический гелий-неоновый лазер) для активации обменных процессов, стимуляции клеточного метаболизма, улучшения локальной гемореологии и поддержания адекватной перфузии эндометрия.

Исследования М. Mongiat et al. показали, что гиалуроновые кислоты (ГК) экстрацеллюлярного матрикса играют важную роль в ангиогенезе, в основном влияя на эндотелиальные клетки [19]. Биофизические свойства ГК определяются молекулярной массой, которая, в свою очередь, строго регулируется процессами биосинтеза и биodeградации. Так, в зависимости от своей молекулярной массы ГК оказывают регулятор-

ное действие на провоспалительные, иммуносупрессорные реакции ангиогенеза посредством влияния на пролиферацию эндотелиальных клеток через их рецепторный аппарат. Понимание роли ГК в стимуляции ангиогенеза при репарации тканей и различных заболеваниях (диабет, эндометриоз и др.) дает возможность использовать эту точку приложения для терапевтического влияния на патологический процесс.

Использование противовоспалительной терапии у пациенток с ХЭ позволяет нормализовать концентрацию противовоспалительных цитокинов и эффективнее нивелировать клинические проявления воспаления. Деполимеризация экстрацеллюлярного матрикса ферментами типа гиалуронидазы – один из возможных эффективных способов воздействия на состояние соединительной ткани для предупреждения ее гиперплазии при ХЭ [17]. Терапевтическое действие гиалуронидаз основано на способности к гидролизу гиалуроновой кислоты. Именно это их свойство и используют в акушерстве и гинекологии для комплексной терапии заболеваний, патогенез которых реализуется посредством воспалительных реакций (эндометриоз, спаечный процесс, воспалительные заболевания органов репродуктивной системы) [12, 13]. Один из патогенетических механизмов действия гиалуронидаз заключается в снижении продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей- α и др.), что приводит к торможению продуктивного воспаления. Этим и обусловлен терапевтический потенциал лекарственных препаратов, имеющих в своем составе гиалуронидазы.

Не вызывает сомнений, что поиск актуальных терапевтических подходов для улучшения состояния эндометрия и преодоления бесплодия у женщин с ХЭ продолжает оставаться важным вопросом репродуктивной медицины.

Цели исследования: 1) определить клинические маркеры риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции; 2) охарактеризовать структурно-функциональные изменения эндометрия при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции; 3) оценить эффективность системного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Материалы и методы

Исследование проведено в ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий "Дети из пробирки"» (директор клиники – д.м.н. Э.В. Вартамян) на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФGAOY BO «РУДН» (зав. кафедрой – член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) в период с 01.01.2005 по 31.12.2015.

Отобранные в когортное ретроспективное исследование 154 пациентки были разделены на 2 группы:

I группа – 87 женщин с ТПФБ, II группа – 67 женщин с аденомиозом. Критерии включения: возраст моложе 45 лет, 2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе, отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Критерии исключения: возраст 45 лет и старше, отсутствие неудач ЭКО в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания. После рутинного общего клинического обследования и получения информированного согласия проведены специализированные методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли всем женщинам по стандартной методике [20, 21] с применением датчиков (5 МГц) на аппаратах Aloka SSD-1400, Aloka ProSound SSD-3500 SX (Япония). Эндоскопическое исследование (гистероскопия) проводили всем бесплодным женщинам с использованием оборудования фирмы Storz Halogen 150 201123 20 (Германия). Спектральную доплерографию сосудов матки выполняли всем женщинам по общепринятой методике с помощью аппарата MyLab 70 XVision (Италия) на 19-22 день менструального цикла до начала лечения и по окончании терапии. Определение гормонов в сыворотке крови осуществляли микроиммунофлуоресцентным методом на 5-7 и 21-22 дни менструального цикла. Световую (обзорную) микроскопию биоптатов эндометрия проводили на 8-10 и 21 день менструального цикла. Иммуногистохимический анализ эндометрия выполняли в ступенчатых парафиновых срезах пероксидазно-антипероксидазным методом с демаркировкой антигенов в СВЧ-печи. Для визуализации реакций применяли универсальный пероксидазный набор LSAB+kit (Dako, США). Негативные контрольные реакции проводили с мышиной и кроличьей сывороткой (нормальный мышинный и кроличий иммуноглобулин). Ядра докрашивали гематоксилином Майера. Использовали мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (клон 1D5, «Dako», PPG5/10 «Diagnostic BioSystems», США) и прогестероновым рецепторам (клон 1A6, «Dako», США).

В нашей работе мы применяли алгоритм комплексного лечения ХЭ, исходя из того, что в патогенезе неудачных попыток ЭКО лежат однотипные системные нарушения. В связи с особенностями патогенеза нарушений все пациентки до начала терапии были перераспределены на когорты с учетом преобладания определенных патогенетических факторов, препятствовавших зачатию: 104 пациентки из 154 (67,5%) – женщины с воспалительными процессами репродуктивных органов; 52 из 154 (33,8%) – пациентки с нарушением перфузии матки; 52 из 154 (33,8%) – женщины с гиперпластическими заболеваниями эндометрия; 35 из 154 (22,7%) – пациентки с внутриматочными синехиями; 106 из 154 (68,8%) – пациентки с нарушениями рецепции к эстрогенам и прогестерону. Однако с учетом общих патологических аспектов (микробный фактор) у пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивных

органов и нарушением микроциркуляции первый этап терапии ХЭ был общим и заключался в элиминации возбудителей (антибактериальная и/или противовирусная терапия) с последующей профилактикой/лечением вагинального дисбиоза. Для пациенток с гиперпластическими заболеваниями эндометрия и внутриматочными синехиями обязательным мероприятием было проведение гистероскопии и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) на первичном этапе, а при доказанном участии микробного фактора далее проводили элиминацию возбудителей с последующей профилактикой/лечением вагинального дисбиоза. Женщинам с нарушением рецепции эндометрия к эстрогенам и прогестерону проводили коррекцию гормональных и иммунных нарушений: иммуноглобулинотерапию – курс внутривенного введения 25 мл человеческого иммуноглобулина (Россия) на 17, 19 и 21 дни менструального цикла и на 5 и 7 дни стимулированного цикла; плазмоферез; индукторы эндогенного интерферона и растительные адаптогены. Для восстановления морфофункционального состояния эндометрия всем пациенткам назначали комплекс неспецифических лечебных мероприятий: нестероидные противовоспалительные препараты по показаниям (при наличии болевого синдрома); лечение, направленное на улучшение регенерации (физиотерапия – низкоинтенсивное лазерное излучение и иммуномодулятор Бовгиалурионидаза азоксимер «Лонгидаза», ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) и реологических свойств крови (дезагреганты и антикоагулянты). Для физиолечения применяли низкоинтенсивное лазерное излучение («Кристалл 01-2А» с красным и инфракрасным каналами излучения, через день по 10 минут). Бовгиалурионидазу азоксимер «Лонгидаза» назначали по 3000 ME per rectum один раз в 3 дня (№ 10, курсом 30 дней), а при необходимости повторяли данный курс в следующем менструальном цикле.

Для индукции суперовуляции в лечебных целях использовали стандартные протоколы. У 80,5% женщин применяли протокол с использованием диферелина (0,1 мг) и пурегона (100-300 ME) или меногона (75 ME). Препарат, содержащий фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), назначали с 3-5 дня менструального цикла. Продолжительность введения препарата ФСГ составляла от 9 до 12 дней и зависела от размеров доминантного фолликула (по данным фолликулометрии). Остальным пациенткам (19,5%) стимуляцию суперовуляции проводили по протоколу с десенситизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с 21 дня предыдущего цикла в течение 18 дней и непосредственным переходом к контролируемой индукции суперовуляции препаратом ФСГ. В качестве триггера овуляции назначали рекомбинантный человеческий хорионический гонадотропин – хориогонадотропин альфа 250 мкг (6500 ME) (Овитрель, Merk Serono, S.p.A., Италия) подкожно однократно. Для поддержки

лютеиновой фазы цикла использовали препараты прогестерона (200–600 мг/сутки, интравагинально).

ЭКО ооцитов осуществляли методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Перенос эмбрионов (ПЭ) проводили под УЗИ контролем, отбирая только эмбрионы хорошего качества. У всех пациенток определяли уровень хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) в периферической крови через 14 дней после ПЭ. При уровне β -ХГЧ более 50 МЕ/л тест на наличие беременности считали положительным. Через 3 недели при УЗИ устанавливали число и локализацию имплантировавшихся эмбрионов.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США). Доверительный интервал указан как $M \pm 2\sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В структуре причин бесплодия у обследованных женщин при вторичном бесплодии преобладали ТПФБ и маточный фактор, тогда как при первичном – эндокринный и иммунологический факторы. Подробный анализ соматического, гинекологического и акушерского анамнеза позволил выделить маркеры прогнозирования неудач реализации репродуктивной функции (табл. 1).

У женщин с ТПФБ превалировали операции на маточных трубах в анамнезе: тубэктомия выполнена

27 из 87 (31,0%) пациенткам; при лапароскопии наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) обнаружен у 23 из 87 (26,4%) пациенток; роды в анамнезе имели 22 из 87 (25,3%) пациентки; внематочную беременность – 31 из 87 (35,6%). Среди выявленных инфектов преобладали *Candida albicans* и *Chlamydia trachomatis*.

В группе женщин с аденомиозом оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе имели 45 из 67 (67,2%); до первых попыток ЭКО у 16 из 67 (23,9%) человек диагностирован НГЭ; миома матки (субсерозное/интерстициальное расположение узлов) обнаружена у 14 из 67 (20,9%) пациенток. Невынашивание беременности в анамнезе отмечали 10,7% женщин в этой группе.

Структурно-функциональные изменения эндометрия у обследованных женщин представлены в **таблице 2**.

Структура заболеваний матки в группах имела достоверные различия ($p < 0,05$): при ТПФБ и аденомиозе чаще отмечался ХЭ, а при аденомиозе – гиперпластические заболевания эндометрия, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки. Нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону в целом определялось у 87 из 154 (56,5%) обследованных женщин, причем достоверно чаще при аденомиозе ($p < 0,05$).

Комплексной противовоспалительной терапии сопутствовали позитивные изменения состояния эндометрия у всех женщин, получавших лечение. Так, толщина эндометрия по окончании терапии приблизилась к нормальным параметрам в обеих

Таблица 1. Клинико-anamнестические характеристики обследованных женщин.

Table 1. Current and past clinical data of the examined women.

Параметр / Parameter	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Возраст, лет / Age, years, ($M \pm 2\sigma$)	36,1 \pm 3,4	35,6 \pm 3,2
Возраст менархе старше 14 лет / First periods at the age >14 years old, n (%)	49 (56,3)	12 (17,9)
Возраст полового дебюта моложе 16 лет / First sexual contact at the age <16 years old, n (%)	24 (27,6)	19 (28,4)
Один половой партнер / Single sexual partner, n (%)	68 (78,2)	25 (37,3)
Медицинский аборт в анамнезе / History of medical abortion, n (%)	67 (77,0)	10 (14,9)
Первичное бесплодие / Primary infertility, n (%)	48 (55,2)	29 (43,3)
Вторичное бесплодие / Secondary infertility, n (%)	39 (44,8)	38 (56,7)
Длительность бесплодия 5 лет и более / Infertility duration of 5 years and more, n (%)	43 (49,4)	51 (76,1)
Три и более неудачи ЭКО в анамнезе / History of three and more IVF failures in anamnesis, n (%)	61 (70,1)	47 (70,1)
Операции по восстановлению проходимости маточных труб в анамнезе / Surgical restoration of fallopian tubepatency, n (%)	39 (44,8)	39 (58,2)

Таблица 2. Морфофункциональные характеристики эндометрия у обследованных женщин до начала терапии.**Table 2.** Morphological and functional characteristics of the endometrium in the examined women before treatment.

Параметр / Parameter n (%)	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Толщина эндометрия во II фазу цикла 7 мм и менее / Thickness of the endometrium in the II phase of the cycle is 7 mm or less	50 (57,5)	45 (67,2)
Снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам / Decreased expression of estrogen receptors	23 (26,4)	24 (35,8)
Снижение экспрессии рецепторов к прогестерону / Decreased expression of progesterone receptors	40 (46,0)	40 (59,7)
Инфекции, передающиеся половым путем / Sexually transmitted infections	32 (36,8)	15 (22,4)
Внутриматочные синехии / Intrauterine synechiae	19 (25,3)	23 (34,3)
Гиперпластические процессы эндометрия / Endometrial hyperplasia	15 (17,2)	20 (29,9)
Нарушения гемодинамики матки / Disorders of uterus hemodynamics	30 (34,5)	65 (97,0)
Верифицирован хронический эндометрит / Chronic endometritis confirmed	19 (21,8)	12 (17,9)

Таблица 3. Толщина эндометрия у обследованных женщин после проведенного лечения.**Table 3.** Thickness of the endometrium in the examined women after the treatment.

Параметр / Parameter (M ± σ)	I группа / Group I (n = 87)	II группа / Group II (n = 67)
Толщина эндометрия, мм / Thickness of the endometrium, mm	7,6 ± 1,5	11,1 ± 1,3*

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с I группой.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with Group I.

группах (**табл. 3**), однако была достоверно больше у женщин с аденомиозом ($p < 0,05$).

Результаты пайпель-биопсии показали, что экспрессия рецепторов эндометрия к стероидным гормонам претерпела положительную динамику: экспрессия к прогестерону и эстрогенам у женщин с ХЭ и полипами эндометрия достигла средних значений, а у пациенток с гиперплазией эндометрия и аденомиозом – значений, близких к нормальным. В целом, у 81 из 87 (93,1%) пациенток с нарушением рецепции к эстрогенам и прогестерону наблюдали восстановление рецепции к половым стероидам по окончании терапии. При контрольном доплерометрическом исследовании у 92 из 95 (96,8%) пациенток, из ранее демонстрировавших ухудшение перфузии матки, после проведенного лечения установлено, что комплексная противовоспалительная и физиотерапия с применением иммуномодуляторов привела к нормализации параметров маточного кровотока. Женщины с рецидивировавшими ранее гиперпластическими процессами эндометрия и внутриматочными синехиями прошли комплексное лечение (хирургическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее, физиотерапевтическое, гормональное), что привело к устранению рецидивов данных

заболеваний. ПЦР-типирование содержимого цервикального канала после проведенного комплексного лечения подтвердило восстановление нормобиоценоза у 104 из 154 (67,5%) обследованных. В результате проведенных лечебных мероприятий клинико-морфологические признаки ХЭ купировались полностью у 77 из 154 (50%), а сохранились частично – у 17 из 154 (10,8%) женщин.

Беременность наступила у 88 из 154 (57,1%) пациенток. Программы ЭКО или ЭКО/ИКСИ завершились наступлением беременности у 76 из 154 (49,4%) женщин (**табл. 4**).

Следует отметить, что самостоятельная беременность наступала у больных с эндометриозом достоверно чаще ($p < 0,05$). После рассечения внутриматочных синехий беременность наступила лишь у 5% пациенток.

Обсуждение

Многочисленные исследования убедительно доказали, что отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и наличие гинекологических заболеваний – это факторы, прямо влияющие на состояние репродуктивной функции [22, 23], а при бесплодии – и на

Таблица 4. Частота наступления беременности у обследованных женщин после проведенной терапии.**Table 4.** Frequency of the pregnancy onset in the examined women after the therapy.

Группа / Group	Количество беременностей после ЭКО / Number of pregnancies after IVF n (%)	Количество самостоятельных беременностей / Number of physiological pregnancies n (%)
I группа / Group I (n = 87)	47 (54,0)	0
II группа / Group II (n = 67)	29 (43,3)	12 (17,9)*

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с I группой.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant in comparison with Group 1.

благополучный исход ЭКО [24]. Так, эндометриоз уже сам по себе является фактором, снижающим репродуктивный потенциал женщины [25–27].

Наше исследование показало, что все больные имели сходные нарушения иммунной системы и гормональной регуляции метаболических процессов, даже невзирая на ведущий фактор бесплодия, определенный у пациенток выделенных групп. Это своего рода «лицо» длительного и безуспешного лечения бесплодия, включающее в себя помимо специфических характеристик, присущих каждой форме бесплодия, ряд общих неспецифических изменений, которые порой выходят на первый план. Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что несмотря на различные формы бесплодия, определяемые у пациенток по доминирующим факторам бесплодия, четко прослеживается общность системных нарушений репродуктивного здоровья: длительность бесплодия свыше 5 лет; оперативные вмешательства на органах малого таза, порой неоднократные; большое число внутриматочных операций; наличие НГЭ и аденомиоза у значительной части пациенток; высокий инфекционный индекс. Кроме того, длительное безуспешное лечение бесплодия само по себе – негативный фактор, усугубляющий имеющиеся нарушения. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что вышеперечисленные факторы риска способствуют срыву адаптационно-гомеостатических резервов организма, хронизации воспаления, усилению анатомо-функциональных дефектов репродуктивной системы, что вкуче снижает репродуктивный потенциал. Таким образом, вне зависимости от формы бесплодия нами выявлены системные нарушения основных звеньев репродуктивной системы, обуславливающие неудачи ЭКО: аденомиоз и НГЭ, внутриматочные синехии, ухудшение перфузии матки, нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону и морфофункциональные изменения эндометрия, характерные для ХЭ.

Гистероскопия с РДВ слизистой полости матки в анамнезе встречалась у 9 из 87 (10,3%) пациенток с ТПФБ и у 11 из 67 (16,4%) женщин с эндометриозом. В последнее время диагностическая ценность гистероскопии как стандартного метода оценки состояния эндометрия [28], особенно в отношении эндоскопиче-

ских вариантов ХЭ, подвергается сомнению [29], с чем можно в целом согласиться.

Экспрессию рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону можно отнести к «эндометриальным факторам» имплантации [30]. Женское бесплодие часто ассоциировано с дисрегуляцией последовательности событий, влияющих на рецептивность эндометрия [2, 31, 32]. Нарушение продукции и времени поступления молекулярных сигналов может быть инициировано самим неполноценным эндометрием и приводить к отсутствию реакции на действие стероидов. Результатом дисрегуляции становятся молекулярные дефекты эндометриальной рецептивности, что приводит к нарушению процесса имплантации или невынашиванию беременности.

На основании данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований нами выявлены типовые структурно-функциональные изменения эндометрия, снижающие частоту наступления и вынашивания беременности у пациенток с различными формами женского бесплодия. Разработанный нами подход к оценке маточного фактора у женщин с неудачами реализации репродуктивной функции позволяет исходно формировать группу высокого риска. Степень готовности эндометрия к имплантации позволяет объективизировать группы пациенток с учетом результатов морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов, соскобов, аспириатов эндометрия, разработать рекомендации и новые стандарты подготовки к ЭКО.

Известно, что баланс цитокинов во многом определяет чувствительность лимфоцитов и нейтрофилов к апоптозу [33]. В то же время появление супрессорной активности на ранних стадиях беременности характерно для децидуальных клеток эндометрия [16]. Доказано, что продукция цитокинов находится под влиянием прогестерона, и таким образом регулируются иммунологические аспекты имплантации.

Некоторые авторы отмечают, что лекарственные средства, содержащие гиалуронидазу, увеличивают биодоступность других применяемых препаратов (антибактериальных, гормональных и др.), положительно влияя на клиническую эффективность проводимой терапии в целом [12].

Для коррекции структурно-функциональных нарушений эндометрия у женщин с различными формами бесплодия высокую эффективность показал комплекс разработанных нами мероприятий с широким использованием физиотерапевтических методов, включающий активную иммунокоррекцию, коррекцию биоценоза влагалища, улучшение микроциркуляции и активизацию метаболических процессов, восстановление двухфазного менструального цикла. Примененный нами метод подготовки к программе ЭКО, включающий комплексную патогенетически обоснованную терапию, достаточно эффективен для достижения беременности при наличии маточного фактора бесплодия, особенно у пациенток с неудачами реализации репродуктивной функции. Разработанный нами алгоритм оценки состояния репродуктивной системы и применение нового комплексного подхода к терапии маточного фактора бесплодия у женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе позволили добиться реализации фертильности у 54% женщин с ТПФБ и у 61,2% пациенток с аденомиозом.

Заключение

Клиническими факторами риска бесплодия и неудач реализации репродуктивной функции являются: воспалительные заболевания репродуктивной сферы, длительность бесплодия более 5 лет, нарушения менструального цикла, аборт и выкидыши в анамнезе, оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза, наличие инфекций, передаваемых половым путем.

У пациенток с различными формами женского бесплодия имеются общие изменения – структурно-функциональные изменения эндометрия и нарушение экспрессии рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону. Эти патологические изменения эндометрия представлены несоответствием структуры эндометрия дню менструального цикла, склеротическими и иммунологическими изменениями, а также нарушением перфузии на субэндометриальном и эндометриальном уровнях.

Предлагаемый нами системный подход к преодолению неудачных попыток ЭКО у пациенток с маточным фактором бесплодия способствует оптимизации диагностических и лечебных мероприятий в целом и в значительной степени решению проблемы преодоления повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий. При наличии в анамнезе двух и более неудачных попыток ЭКО рекомендуется провести комплексную оценку состояния репродуктивной системы. Далее целесообразно проводить подготовку эндометрия в соответствии с представленным выше алгоритмом, применяя по показаниям различные методы коррекции:

- элиминация микробных/вирусных агентов;
- профилактика/лечение вагинального дисбиоза;
- гистероскопия и РДВ;
- коррекция гормональных нарушений;
- коррекция иммунных нарушений;
- противовоспалительное лечение;
- улучшение регенерации;
- улучшение перфузии.

Одним из ключевых моментов эффективной комплексной терапии мы считаем применение Бовгиа-лурионидазы азоксимера – препарата конъюгированной гиалуронидазы «Лонгидаза». Комплексное действие препарата «Лонгидаза» обеспечивается за счет противофиброзной активности фермента гиалуронидазы и противовоспалительными и микроциркуляторными свойствами биологически активного носителя. Препарат показывает широкие возможности для эффективной коррекции локальных воспалительных и сосудистых нарушений при регенераторно-пластической недостаточности эндометрия, а также повышение эндометриальной рецептивности у пациенток с неудачами реализации репродуктивной функции.

Таким образом, своевременная коррекция морфофункционального состояния эндометрия и нормализация гормонально-иммунологического статуса позволяют значительно повысить шансы на наступление беременности у пациенток с маточным фактором бесплодия, преодолев предыдущие неудачи ЭКО.

Литература:

1. Dondorp W., de Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1604-8.
2. Williams Cynecology [Eds. B.L. Hoffman, J.O. Schorge, K.D. Bradshaw et al.]. 3rd ed. *McGraw-Hill Education.* 2016: 1270 p.
3. Polyzos N.P., Valachis A., Patavoukas A. et al. Publication bias in reproductive medicine: from the European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting to publication. *Hum Reprod.* 2011; 26 (6): 1371-6.
4. Park H.J., Kim Y. Sh., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016; 43 (4): 185-92.
5. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 64 с.
6. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 927-31.
7. Pelzer E.S. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technologies outcomes. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1799-812.
8. Jones R.L., Hannan N.J., Kaituu T.J., Zhang J., Salamonsen L.A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6155-67.
9. Серебренникова К.Г., Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Шульчина И.В., Хмельевская В.Ф. Современные подходы в оценке состояния эндометрия при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов (ЭКО и ПЭ). II Региональный научный форум «Мать и дитя»: тезисы докладов. Сочи. 2008: 209.
10. Келлэт Е.П., Шуршалина А.В., Корнеева Е.И. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2010; 2: 31-5.
11. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2008; 4: 74-7.
12. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014; 23: 50-5.

13. Вартанян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ: Автореф. дис. докт. мед наук. М. 2012: 34 с.
14. Гультухаммедова Д.Ч., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. и др. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита. *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2011; 5: 261-7.
15. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Яковчук Е.К., Дига М.А. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы). LIV-LV международная научно-практическая конференция «Современная медицина: актуальные вопросы». Новосибирск: СибАК. 2016: 14-23.
16. Ранние сроки беременности [Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова]. М.: *Status Praesens*. 2009: 480 с.
17. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. *Лечащий врач*. 2012; 11: 35-40.
18. Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: *ГЭОТАР-Медиа*. 2006: 616 с.
19. Mongiat M., Andreuzzi E., Tarticchio G. Extracellular Matrix, a Hard Player in Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1822). DOI: 10.3390/ijms17111822. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133823/pdf/ijms-17-01822.pdf. [Accessed: 22.12.2017].
20. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 103-12. DOI: 10.1002/uog.7487.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G. et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015. DOI: 10.1002/doi.14806. URL: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14806/full. [Accessed: 22.12.2017].
22. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: *ГЭОТАР-Медиа*. 2009: 196 с.
23. Сидельникова В.М. Инфекция как фактор риска невынашивания беременности. *Гинекология*. 2008; 10 (5): 28-30.
24. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with current implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010; 93 (2): 437-41.
25. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 34-7.
26. Богуславская Д.В., Lebovic D.I. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; 2: 69-74.
27. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М. 2013: 86 с.
28. Fertility-sparing surgery in malignant and benign conditions. The ESHRE Special Interest Group Reproductive Surgery. *Munich, Germany*. 2014: 150 p.
29. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями. *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2011; 5: 243-7.
30. Aboubakr M.E., Aboul-Enein G.I. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society J*. 2004; 9 (1): 10-24.
31. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; 3: 11-5.
32. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group*. 2017: 154 p.
33. Лысенко О.В., Занько С.Н. Цитокины и sFas-лиганд при гиперпластических процессах и полипах эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2010; 5: 46-8.

References:

1. Dondorp W., de Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum Reprod*. 2011; 26 (7): 1604-8.
2. Williams Gynecology [Eds. B.L. Hoffman, J.O. Schorge, K.D. Bradshaw et al.]. 3rd ed. *McGraw-Hill Education*. 2016: 1270 p.
3. Polyzos N.P., Valachis A., Patavoukas A. et al. Publication bias in reproductive medicine: from the European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting to publication. *Hum Reprod*. 2011; 26 (6): 1371-6.
4. Park H.J., Kim Y. Sh., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43 (4): 185-92.
5. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis [Hronicheskij endometrit]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2010: 64 s (in Russian).
6. McQueen D.B., Perfetto C.O., Hazard F.K. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015; 104 (4): 927-31.
7. Pelzer E.S. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technologies outcomes. *Hum Reprod*. 2011; 26 (7): 1799-812.
8. Jones R.L., Hannan N.J., Kaituu T.J., Zhang J., Salomonsen L.A. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6155-67.
9. Serebrennikova K.G., Bessmertnaya V.S., Samoilov M.V., Shulchina I.V., Khmelevskaya V.F. Modern approaches to assessing the state of the endometrium in preparation for extracorporeal fertilization and embryo transfer (IVF and PE) [Sovremennye podhody v ocenke sostoyaniya endometriya pri podgotovke k ekstrakorporal'nomu oplodotvoreniju i perenosu embrionov (EKO i PE)]. II Regional'nyj nauchnyj forum «Mat' i ditya»: tezisyy dokladov. *Sochi*. 2008: 209 (in Russian).
10. Kellat E.P., Shurshalina A.V., Korneeva E.I. The role of endometrium in the failure of realization of the reproductive function (literature review) [Rol' endometriya v neudachah realizacii reproduktivnoj funkcii (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2010; 2: 31-5 (in Russian).
11. Linde V.A., Tatarova N.A., Grishanina O.I. Immunological aspects of endometriosis (literature review) [Immunologicheskie aspekty endometrioza (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii*. 2008; 4: 74-7 (in Russian).
12. Balan V.E., Zhuravel A.S. The possibilities of using drugs containing hyaluronic acid in gynecology [Vozmozhnosti primeneniya preparatov, sodержashchih gialuronovuyu kislotu, v ginekologii]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 23: 50-5 (in Russian).
13. Vartanyan E.V. Overcoming repeated failures ART [Preodolenie povtornyh neudach VRT]. Avtoref. dis. dokt. med nauk. *Moskva*. 2012: 34 s (in Russian).
14. Gulmukhammedova D.Ch., Totchiev G.F., Toktar L.R. et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic endometritis [Patogenez, diagnostika i lechenie hronicheskogo endometrita]. *Vestnik RUDN. Seriya Medicina*. 2011; 5: 261-7 (in Russian).
15. Rybalka A.N., Sulima A.N., Yakovchuk E.K., Dizha M.A. Chronic endometritis: ways to solve the problem (review of the literature) [Hronicheskij endometrit: puti resheniya problemy (obzor literatury)]. LIV-LV mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy». *Novosibirsk: SibAK*. 2016: 14-23 (in Russian).
16. Early pregnancy [Rannie sroki beremennosti (Pod red. V.E. Radzinskogo, A.A. Orazmuradova)]. *Moskva: Status Praesens*. 2009: 480 s (in Russian).
17. Unanyan A.L., Kossovich Yu.M. Chronic endometritis: etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment. The role of antifibrotic therapy [Hronicheskij endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibroziruyushchej terapii]. *Lechashchij vrach*. 2012; 11: 35-40 (in Russian).
18. Kulakov V.I. Infertile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment [Besploдный брак. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2006: 616 s (in Russian).
19. Mongiat M., Andreuzzi E., Tarticchio G. Extracellular Matrix, a Hard Player in Angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17 (1822). DOI: 10.3390/ijms17111822. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133823/pdf/ijms-17-01822.pdf. [Accessed: 22.12.2017].
20. Leone F.P.G., Timmerman D., Bourne T. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35: 103-12. DOI: 10.1002/uog.7487.
21. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G. et al. Terms, definitions and measurements to

- describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. DOI: 10.1002/uog.14806. URL: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14806/full. [Accessed: 22.12.2017].
22. Radzinsky V.Ye., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. Non-developing pregnancy [Nerazvivayushchayasya beremennost']. *Moskva: GEOTAR-Media.* 2009: 196 s (in Russian).
23. Sidelnikova V.M. Infection as a risk factor for miscarriage [Infekciya kak faktor riska nevynashivaniya beremennosti]. *Ginekologiya.* 2008; 10 (5): 28-30 (in Russian).
24. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with current implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 93 (2): 437-41.
25. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Factors affecting the outcomes of IVF (literature review) [Faktory, vliyayushchie na iskhody EKO (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2010; 1: 34-7 (in Russian).
26. Boguslavskaya D.V., Lebovic D.I. Endometriosis and infertility (review of literature) [Endometriozi i besplodie (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2011; 2: 69-74 (in Russian).
27. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations [Endometriozi: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii]. *Moskva.* 2013: 86 s (in Russian).
28. Fertility-sparing surgery in malignant and benign conditions. The ESHRE Special Interest Group Reproductive Surgery. *Munich, Germany.* 2014: 150 p.
29. Petrov Yu.A. Hysteroscopic characteristics of endometrium in women with early reproductive losses [Gisteroskopicheskaya harakteristika endometriya zhenshchin s rannimi reproduktivnymi poteryami]. *Vestnik RUDN. Seriya Medicina.* 2011; 5: 243-7 (in Russian).
30. Aoubakr M.E., Aboul-Enein G.I. Endometrial receptivity. *Middle East Fertility Society J.* 2004; 9 (1): 10-24.
31. Smetnik A.A. Estrogen receptors and their functions (literature review) [Estrogenovye receptory i ih funktsii (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2011; 3: 11-5 (in Russian).
32. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group.* 2017: 154 p.
33. Lysenko O.V., Zanko S.N. Cytokines and sFas-ligand in hyperplastic processes and polyps of the endometrium) [Citokiny i sFas-ligand pri giperplasticheskikh processah i polipah endometriya]. *Problemy reprodukcii.* 2010; 5: 46-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Вартанян Эмма Врамовна – д.м.н., директор ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"», акушер-гинеколог, репродуктолог; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»; президент СРО «Ассоциация клиник ВРТ». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: emma-vartanyan@mail.ru.

Девятова Екатерина Александровна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(903)6645417. E-mail: devyatova@baby-ivf.ru.

Цатурова Кристина Ашотовна – к.м.н., акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: tsaturova@baby-ivf.ru.

Аглымова Динара Раисовна – акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «Клиника ВРТ "Дети из пробирки"». Тел.: +7(495)9818580. E-mail: dinara.agl@gmail.com.

About the authors:

Vartanyan Emma Vramovna – MD, Director of Clinic for ARTs «Test-Tube Babies», obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute of PFUR; President of SRS «Association of ART clinics». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: emma-vartanyan@mail.ru.

Devyatova Ekaterina Alexandrovna – PhD, ultrasound radiologist, obstetrician-gynecologist, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(903)6645417. E-mail: devyatova@baby-ivf.ru.

Tsaturova Kristina Ashotovna – PhD, obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine, chief physician, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: tsaturova@baby-ivf.ru.

Aglyamova Dinara Raisovna – obstetrician-gynecologist, expert in reproduction medicine, Clinic for ARTs «Test-Tube Babies». Tel.: +7(495)9818580. E-mail: dinara.agl@gmail.com.