

# ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ (обзор литературы)

<sup>1,2</sup> Хабаров С.В.

<sup>1.</sup> ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт

<sup>2.</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

**Аннотация:** Хронический эндометрит остается главной причиной нарушения репродуктивного здоровья женщины: бесплодия, невынашивания беременности, неудач в использовании вспомогательных репродуктивных технологий. В статье обобщены современные представления об альтернативных подходах к терапии хронического воспаления эндометрия данной патологии в плане прегравидарной подготовки перед программами ВРТ. Особое внимание уделено инновационным методам лечения.

**Ключевые слова:** «тонкий» эндометрий, бесплодие, ВРТ, рецептивность, нарушение маточно-эндометриального кровотока, сочетанная плацентарная терапия, Лаеннек, кавитация, фертильность.

На современном этапе развития общества на первое место выходят проблемы демографии и показатели здоровья населения. Частота бесплодных браков в мире не имеет тенденции к снижению и составляет около 20%. Значительная доля нарушений женской репродуктивной функции обусловлена присутствием так называемого «маточного фактора», тесно связанного с патологическими состояниями эндометрия [44]. Все больше внимания отечественных и зарубежных исследователей по вопросам репродуктологии уделяется роли неопухолевой патологии эндометрия, частота которой в генезе бесплодия и невынашивания достигает 88% [19, 49]. Считается, что именно не диагностированный маточный фактор бесплодия часто (56,8%) служит истинной причиной бесплодия неясной этиологии [6, 41].

Краеугольным камнем патологии эндометрия очевидно является его хронический воспалительный процесс, представляющий собой основу для развития дальнейших морфофункциональных изменений. *Хронический эндометрит (ХЭ)* – клиничко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционными агентами возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки. В процессе развития воспаления наблюдаются изменения, представляющие собой морфологический субстрат и фон для последующих проявлений функцио-

нальной недостаточности эндометрия: лейкоцитарная инфильтрация, гиперплазия местной соединительной ткани (фиброз и склероз), сосудистые микроциркуляторные нарушения, отек и уплотнение стромы, ишемия и очаговые кровоизлияния в ткани, патологическая импульсация рецепторов половых стероидов и неполноценная регенерация [1, 29].

Распространенность ХЭ широко варьирует, и составляет в среднем 14%, с колебаниями, по данным разных источников, от 0,8 до 70% [4, 29] и с тенденцией к увеличению случаев заболевания, связанного, вероятно, с распространением инфекций, передающихся половым путем, широким и зачастую нерациональным использованием внутриматочной контрацепции и антибиотикотерапии, ростом различных внутриматочных манипуляций (диагностических выскабливаний полости матки, гистероскопий, гистеросальпингографий и соногистеросальпингоскопий, ряда процедур в программе *вспомогательных репродуктивных технологий* (ВРТ)) [10, 12]. При этом частота ХЭ у пациенток с привычной потерей беременности составляет от 33 до 86,7%, с бесплодием – до 68% [6, 39, 46].

В данном аспекте по мнению ведущих репродуктологов, «вектор репродуктивных неудач неоспоримо сходится на эндометрии» [4]. Структурные изменения в слизистой оболочке матки негативно влияют на nidацию эмбриона, возможность наступления и прогрессирования беременности. В качестве причин эндометриальной патологии выделяют инфекционно-воспалительный процесс как лидирующий фактор, а также сосудистую недостаточность ткани, локальную и/или системную эндокринопатию [1, 3, 6, 27]. Патологические изменения в ткани слизистой полости матки в результате прямой альтерации клеток, обусловленные рядом эндогенных и экзогенных влияний, либо нарушением биосинтетических процессов, вызванных дефектами генома или истощением способностей к регенерации, в итоге вызывают расстройства морфофункционального состояния эндометрия.

Данный комплекс патологических состояний слизистой оболочки матки, приводящих к нарушениям репродуктивной функции, подразумевает наличие несостоятельного, неполноценного в морфофункциональном отношении эндометрия.

Эндометрий человека проявляет рецептивность по отношению к эмбриону лишь в очень ограниченном временном промежутке, известном как «окно имплантации». Период с 20 по 24-й день «идеального» 28-дневного *менструального цикла* (МЦ) характеризуется специфическими изменениями – появлением маркеров тканевой рецептивности эндометрия *пиноподий* – выпячиваний мембраны эндометриального эпителия [6, 14, 43]. К типичному проявлению ХЭ от-

носится «тонкий» эндометрий, когда в этом временном периоде толщина слизистой оболочки матки не превышает 7 мм, снижение числа пиноподий и десинхронизация их развития, что обуславливает функциональные дефекты эндометрия и ассоциировано с повышенным риском неудач имплантации и репродуктивных потерь [3, 10].

Кроме того, возросший в последние годы интерес исследователей к ХЭ объясняется наличием множества вопросов, связанных с особенностями подходов к терапии данного состояния, а, учитывая высокую социальную значимость заболевания, эффективная терапия ХЭ является залогом восстановления репродуктивного здоровья женщины.

Наличие ХЭ ассоциируется с проблемами детородной сферы, а также с нарушением менструальной функции, гиперпластическими либо атрофическими процессами в эндометрии и сексуальной дисфункцией. Как известно, завершающим этапом процедуры ЭКО после переноса эмбриона в полость матки является имплантация. Для ее успешности и прогрессирования беременности необходимы генетически полноценный эмбрион, адекватно подготовленный функционально компетентный восприимчивый эндометрий и создание в организме матери локальной иммуносупрессии на определенном этапе. Несомненно, что развитие слизистой оболочки матки и эмбриона должно быть синхронным, а успех имплантации зависит от временного соотношения между стадией развития эмбриона и периодом восприимчивости эндометрия в период «окна имплантации» [6]. Проведенные в этом направлении многочисленные исследования дали возможность сделать вывод о том, что наличие морфофункциональных изменений в слизистой оболочке матки оказывает негативное влияние на nidацию эмбриона и прогрессирование беременности [16, 20, 34].

*Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)*, призванные помочь преодолеть расстройства фертильности, зачастую оканчиваются неудачей вследствие несостоятельности эндометрия, а беременности, вынашиваемые на фоне ХЭ, если и не прерываются самопроизвольно, то протекают в неблагоприятных условиях, которые приводят к формированию плацентарной недостаточности, задержке развития плода и росту перинатальной заболеваемости и смертности.

Однако, внедрение научно обоснованных методов воздействия на эндометрий у женщин с репродуктивными неудачами в анамнезе способствует наступлению беременности у значительного числа пациентов, в том числе и при проведении программ ВРТ [6, 29, 45]. В проведенном систематическом обзоре и метаанализе был рассмотрен вопрос влияния терапии ХЭ на исход *экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)* у женщин с рецидивирующими неудач-

ными попытками этой процедуры. Авторы пришли к выводу, что у пациенток с гистологически излеченным после антибактериальной терапии ХЭ были более высокие показатели частоты наступления беременности и имплантации, чем у пациенток с персистирующим течением ХЭ. По тем же показателям исход ЭКО был сопоставим между женщинами с излеченным ХЭ и женщинами без ХЭ [50].

Отечественными и зарубежными авторами предложены различные варианты коррекции патологических состояний эндометрия на этапе подготовки к беременности у пациенток с отягощенным фертильным анамнезом. Среди используемых с этой целью методов описаны антимикробные средства, иммуномодуляторы и антиоксиданты, гистероскопический адгезиолизис, сосудистые и метаболические препараты, стимуляторы регенерации и клеточной пролиферации, факторы роста сосудов, гормональные средства, различные методики физиотерапии [5, 8, 21, 26, 40].

Лечебно-реабилитирующие воздействия при ХЭ условно можно разделить на два этапа – этиопатогенетическая терапия (антимикробное, эндохирургическое, иммуностропное, антиоксидантное и ферментное лечение) и восстановительные мероприятия, включая прегравидарную подготовку [6, 21]

Реабилитация пациентов с репродуктивно значимым ХЭ направлена на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений, нормализацию гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, что должно способствовать улучшению структуры и функции слизистой оболочки матки и обеспечить благоприятные условия для возможной имплантации и вынашивания беременности.

Относительно новым подходом в восстановлении гипопластичного эндометрия является внутриматочное использование *гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (G-CSF)*, который увеличивает содержание в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, стимулирующего ангиогенез, столь важный в ремоделировании эндометриальной ткани в условиях гипоксии, склероза, фиброза [52]. При орошении полости матки раствором *G-CSF* частота беременности у пациенток с многочисленными неудачами имплантации в программах ВРТ заметно возрастает.

В последние годы взгляды исследователей ожидаемо оказались прикованы к возможностям использования стволовых клеток в терапии «тонкого» эндометрия и ассоциированных с ними репродуктивных нарушений [51]. Наибольшими перспективами для использования в клинике обладают мезенхимальные стволовые клетки, которые в высоких концентрациях содержатся в костном мозге, пуповинной крови, жировой ткани, менструальной крови. Стволовые

клетки являются источником интерлейкинов, фактора, угнетающего лейкемию, фактора роста стволовых клеток, макрофагального колониестимулирующего фактора. Они обладают рецепторами эпидермального фактора роста, *инсулиноподобного фактора роста-1* и их иммуномодулирующие эффекты проявляются в переключении *Th1* клеточного иммунитета на *Th2* гуморальный ответ, что, в конечном счете, помогает в борьбе с хронической инфекцией. Очевидно, что такие свойства стволовых клеток особенно востребованы у пациенток с наиболее устойчивым к любым терапевтическим воздействиям синдромом Ашермана. При отсутствии ответа эндометрия на гормональную терапию внутриматочное введение мезенхимальных стволовых клеток в начале МЦ непосредственно после гистероскопического адгезиолизиса потенциально может решить задачу роста и секреторных преобразований эндометрия. Однако использование стволовых клеток при данном синдроме пока имеет накапливаемую доказательную базу [6].

Для модулирования и регулирования функции первичных факторов роста, а также улучшения естественных механизмов регенерации тканей на сегодняшний день все шире в лечении и реабилитации эндометрия применяется обогащенная тромбоцитами аутоплазма, содержащая факторы роста, которая доставляется в ткани в инъекционной форме или путем введения в полость матки, что стимулирует образование фибробластов и повышение их активности. Фибробласты, в свою очередь, производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Этот процесс приводит к образованию молодой соединительной ткани, росту капилляров и, как следствие, к нормализации гемодинамики в бассейне маточных артерий, увеличению толщины эндометрия и достижению в большинстве случаев беременности [2, 37, 39, 47].

К способам стимуляции регенерации ткани эндометрия и его прироста в протоколах ВРТ можно отнести скретчинг (*scratching*), который заключается в искусственном контролируемом ограниченном повреждении эндометрия при помощи гистероскопа или катетера для пайпель-биопсии. Считается, что травматизация эндометрия вызывает воспалительную реакцию, вследствие чего увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, способствующих улучшению восприимчивости эндометрия к имплантации [42, 45].

Отдельное место в протоколах лечения и реабилитации женщин с ХЭ занимают физиотерапевтические методы. Комплексная физиотерапия приводит к компенсации или улучшению кровообращения: повышению кровенаполнения, нормализации состояния артериального и венозного микроциркуляторного русла, тонуса артериол, прекапилляров, венул и вен, а также к усилению венозного оттока. Это сопровождается улучшением менструальной и репродуктив-

ной функций, а также повышением резервов психического здоровья, что проявляется устойчивостью к стрессу. Различные методики физиотерапевтического воздействия достаточно широко применяются в лечении ХЭ в связи с возможностью коррекции различных патогенетических аспектов заболевания. Задачами физиотерапии в случае нивелирования или преодоления последствий вторичных повреждений ткани слизистой оболочки полости матки являются устранение остаточной воспалительной реакции, коррекция иммунологических нарушений, улучшение гемодинамики органов малого таза, оптимизация процессов регенерации эндометрия, стимуляция рецепторной чувствительности. В практической деятельности используют лазерную терапию, *ультразвук* (УЗ), электроимпульсную терапию, магнитные поля низкой частоты в виде локальных и системных методик, интерференционные токи, токи надтональной частоты, светотерапию, гирудотерапию и т. д.

Среди физиотерапевтических методик, применяемых в комплексной терапии ХЭ, особенно в случае гипо/дистрофического ее варианта, одно из ведущих мест занимает низкоэнергетическая лазеротерапия [17].

Под влиянием *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) на атомно-молекулярном уровне происходит восстановление морфофункционального состояния клеточных мембран, оптимизация их энергетического баланса, активация ядерных систем ДНК-РНК белка, усиление образования АТФ, снижение концентрации продуктов ПОЛ, за счет чего уменьшаются интерстициальный отёк и напряжение тканей, нормализуется рецепторная чувствительность, повышается скорость кровотока, происходит образование новых коллатералей. Все это стимулирует пролиферативные процессы в эндометрии, улучшает микроциркуляцию и активизирует репаративную регенерацию в нем. Кроме того, НИЛИ обладает также бактериостатическим и/или бактерицидным действием на некоторые виды патогенной флоры, а также увеличивает чувствительность к антибиотикам, потенцируя действие лекарственных препаратов. Одновременная минимизация доз антибиотиков и НИЛИ повышает общую резистентность организма и эффективность терапии [22, 28, 48].

*Внутривенное лазерное облучение крови* (ВЛОК) при комплексном лечении ХЭ способствует сбалансированию про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов и системы комплемента, что не противоречит известным иммунотропным эффектам лазеротерапии: увеличению продолжительности жизни и стимуляции внутриклеточного метаболизма иммунокомпетентных клеток, нормализации дисбаланса синтеза цитокинов, компонентов системы комплемента, усилению бактерицидной активности сыворотки крови [17, 23, 35].

Модификацией лазеротерапии является внутриматочное лазерное облучение эндометрия. Воздействие на эндометрий низкоинтенсивного лазерного излучения способствует увеличению объема сосудистого русла, интенсификации кровоснабжения, восстановлению микроциркуляции и усилению оксигенации, возрастанию пролиферативной активности эндометрия, его метаболизма, восстановлению рецептивности эндометрия. Клиническим результатом этого воздействия является возобновление ритма и количественных характеристик менструаций, увеличение толщины эндометрия и появление его трехслойности, восстановление кровотока в базальных, спиральных и аркуатных артериях.

Исследователи рассматривают использование лечебных свойств УЗ-волн в коррекции изменений, связанных с рядом гинекологических заболеваний. Для этих волн характерен целый спектр терапевтических эффектов: бактерицидный, фонофоретический, противовоспалительный, стимулирующий, иммуномодулирующий, тепловой.

В ряде работ описано применение низкочастотного УЗ в комплексном лечении гипопластического варианта ХЭ [7, 9, 15]. Авторы показывают, что применение данного метода усиливает действие антибиотиков. Также низкочастотный УЗ используют для введения в полость матки лекарственных веществ, в частности, антисептиков, что, способствует более глубокому проникновению препарата в ткани и увеличивает саногенный эффект терапии.

Методика кавитации жидкости основана на образовании кавитирующих пузырьков или «холодного кипения». Когда УЗ-волна достаточной мощности проходит через жидкость, в ней образуются пульсирующие микропузырьки, несущие электрический заряд на пограничной поверхности и заполненные паром, газом или их смесью. Этот процесс называют УЗ-кавитацией. Возникновение и последующее расширение пузырьков в жидкой среде происходит в полупериоды разрежения УЗ-волны. В полупериод сжатия пузырьки резко «схлопываются» (взрываются), образуя ударную волну микроскопического масштаба и микрообласти, в которых резко возрастают давление и температура. В растворе образуются полости с газом, содержащие ионы водорода, кислорода и перекись. Оказывая бактерицидное и бактериостатическое действие, они механически воздействуют на патологические очаги, помогают разрушить бактериальные плёнки, повреждая клеточные мембраны микроорганизмов, удаляют гнойный или фибриновый налет. Низкочастотная УЗ-кавитация также улучшает поступление антибиотиков и антибактериальных препаратов в глуболежащие слои тканей. Кроме того, кавитация повышает чувствительность микрофлоры к действию лекарственных средств. Кавитационные пузырьки, благодаря своему микроскопическому размеру, проникают в участки поражённой области, недос-

тупные для традиционной обработки, и санация происходит на микроуровне, тщательная и бережная. УЗ-кавитация, воздействуя на эндометрий, усиливает кровоснабжение в слизистой матки и стимулирует рост эндометрия [14, 21, 30].

Появились новые модификации низкочастотной *электромагнитной терапии* (ЭМТ) в лечении последствий ХЭ [8], причем авторы позиционируют данный метод как эффективный по отношению к микробным агентам и способствующий их эрадикации за счет излучения определенных, характерных индивидуально каждому живому организму частот, которые резонируют с ними и, усиливая естественные колебания спектра, вызывают гибель определенного вида микроорганизмов в ряде случаев даже без комбинирования с антибиотиками. Применение ЭМТ в комплексном лечении женщин с ХЭ, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой и невынашиванием беременности улучшает структуру, функциональную активность и снижает обсемененность эндометрия, в результате чего уровни ИЛ-6 в менструальной крови приближаются к нормативным значениям, а также восстанавливаются доплерометрические показатели кровотока в маточных артериях [13].

Высока эффективность внутривлагалищного введения чистого оксида азота на фоне «тонкого» эндометрия. Данный вид терапии нормализует нарушенную микроциркуляцию, снижает микробную обсемененность, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, усиливает рост фибробластов, способствует ангиогенезу. Существует мнение, согласно которому при толщине менее 7 мм истончается функциональный слой эндометрия, и бластоциста, близко соприкасаясь со спиральными артериями функционального слоя, находится в области высокой концентрации кислорода, что неблагоприятно влияет на процесс имплантации. Для коррекции данного патогенетического аспекта у пациенток с «тонким» эндометрием исследователи предложили альтернативное лечение, а именно орошение эндометрия газовой смесью ( $CO_2$  и  $N_2$ ), что оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности, а также значительным увеличением толщины эндометрия, обеспечивая лучшую подготовку к ЭКО и ПЭ [36].

Известно, что озон способен подавлять различные виды микроорганизмов за счет дезорганизации их оболочки. Исследователями установлено, что инкапсулированные вирусы и грамотрицательные бактерии наиболее чувствительны к действию озона, что обусловлено высоким содержанием липидов в мембране оболочки, легко взаимодействующих с ним. В терапевтических концентрациях озон способен воздействовать на систему местного иммунитета, а также стимулировать микроциркуляцию эндометрия, улучшать реологические свойства



крови и тканевое дыхание за счет внутриматочного орошения полости матки свежеприготовленным озонированным физиологическим раствором [11].

К современным перспективным методам лечения ХЭ относится внутриматочная бактериофаготерапия с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении гомологичных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антибиотикам [5]. Назначение бактериофагов инициирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно действенно для терапии хронических заболеваний, возникших в результате иммунодефицита [24, 25]. Кроме того, пиобактериофаг может назначаться перорально для системного воздействия на очаги экстрагенитальной инфекции и потенцирования местного лечебного эффекта.

В последние годы весьма эффективной показала себя плацентарная терапия для создания своеобразной питательной базы для ослабленного эндометрия. Исследователи, описывая опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении ХЭ [18, 19], считают данную методику эффективной у женщин с бесплодием и невынашиванием, обусловленных маточным фактором.

Гидролизат плаценты человека (препарат Лаеннек®) получен в результате многоэтапной переработки и очистки плаценты с использованием метода молекулярного фракционирования и является единственным препаратом из плаценты человека для внутривенного введения, зарегистрированным на территории Российской Федерации. Препарат Лаеннек® обладает иммуномодуляторными и гепатопротективными свойствами. А поскольку нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в большинстве случаев связано с персистирующей воспалительной реакцией, назначение гидролизата плаценты человека может решить задачу роста эндометрия при подавлении избыточного воспаления.

Лаеннек® используется в целях стимуляции естественных механизмов регенерации клеток, восстановления их жизненного цикла и синтетической активности, регуляции апоптоза, улучшения тканевого дыхания, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое действие, предотвращает фиброз и спаечный процесс, регулирует функции первичных факторов роста и индуцирует ангиогенез. В итоге восстанавливаются обменные процессы, улучшается микроциркуляция и метаболизм в клетках тканей, нормализуется тканевое дыхание, активизируется местный иммунитет, запуская все звенья естественных процессов регенерации одновременно и действуя на них синергетически. что может положительно влиять на «тонкий» эндометрий.

Как известно, сочетанные методы лечения обладают большей терапевтической эффективностью в сравнении с отдельным или комбинированным (последовательным) применением лечебных факторов. При одновременном их ис-

пользовании возможно взаимопотенцирование физиологического и лечебного действия как на биологическом, так и физико-химическом уровнях влияния. В ряде случаев это способно инициировать новые лечебные эффекты, интенсифицировать саногенетические механизмы, направленные на борьбу с патологическим процессом.

Нами предложен и апробирован сочетанный метод лечения женщин с «тонким» эндометрием путем внутривенного капельного введения гидролизата плаценты человека (Лаеннек®) и локального воздействия на эндометрий ультразвуковым орошением кавитированными лекарственными растворами.

На фоне системной терапии гидролизатом плаценты человека пациентам одновременно проводится локальное воздействие на эндометрий кавитированным раствором, которое позволяет повысить эффективность лечения, снизить лекарственную нагрузку на пациентку, сократить продолжительность курсового лечения.

Для данной манипуляции может использоваться Аппарат ультразвуковой хирургической АУЗХ-100-«ФОТЕК» для кавитации с акустическим узлом АА211.

Контроль эффективности терапии проводится путем УЗ-мониторинга с измерением толщины эндометрия и доплерометрии кровотока в нем.

Предложенный способ лечения «тонкого» эндометрия обеспечивает пациенткам повышение эффективности лечения ХЭ за счет непосредственного воздействия на несостоятельный эндометрий с ликвидацией его поствоспалительных изменений, увеличения толщины и рецепторной чувствительности, стимуляции ангиогенеза и снижения вероятности развития фиброза, что в совокупности становится залогом восстановления репродуктивной функции в отсутствие значимых побочных реакций и осложнений лечения. Применение метода при прегравидарной подготовке и при подготовке к процедуре ЭКО способствует восстановлению репродуктивной функции женщин, повышает частоту наступления желанной беременности (как при зачатии естественным путем, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий). Описанный метод запатентован (Патент на изобретение RU2709229C1 от 17.12.2019 г.) [33].

**Заключение.** Таким образом, современная медицина обладает достаточно обширной информацией об этиологических и патогенетических аспектах ХЭ, располагает широким спектром разнонаправленных фармакологических препаратов, физиотерапевтических методик, рядом инновационных молекулярно-биологических подходов к терапии данного состояния. Путем оптимального, научно обоснованного сочетания лечебных факторов в каждом конкретном

случае можно добиться такого состояния эндометрия и репродуктивной системы в целом, чтобы создать наиболее благоприятные условия для достижения полноценной циклической трансформации и обеспечения рецептивности слизистой оболочки матки, без которой невозможна адекватная имплантация. Инновационные методы диагностики и лечения обеспечивают персонализированный подход в акушерстве и гинекологии [31]. Однако требуется дальнейший поиск методов коррекции регенераторно-пластической недостаточности «тонкого» эндометрия позволяющих улучшить результаты лечения ХЭ, тем самым обеспечив пациентам возможность реализации детородной функции, включая возможности, предоставляемые современными технологиями вспомогательной репродукции.

### Литература

1. Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Морозкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 135-142. DOI: 10.17816/JOWD663135-142
2. Ахмеров Р.Р., Зарудия Р.Ф. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы // Технология Плазмолифтинг. М., 2014. 43 с.
3. Багдасарян Л.А., Корнеева И.Е. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ эко/ICSI (обзор литературы) // Гинекология. 2018. №1. С. 113-116. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.113-116
4. Базина М.И. Прегравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: диссерт. д-ра мед. наук : 14.01.01. Москва, 2016. 305 с.
5. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгиреева Л.С., Белопольский А.А. Возможности фаговой терапии гинекологической инфекции // Трудный пациент. 2014. С. 6-9.
6. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с.: илл.
7. Богданова А.М., Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б. Применение низкочастотного ультразвука в комплексном лечении гипопластического варианта хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 90-96. DOI: 10.18565/aig.2017.2
8. Боровкова Л.В., Сумина Т.В., Мотовилова Т.М., Замыслова В.П. Клиническая эффективность электромагнитной терапии в лечении хронического эндометрита // Медицинский альманах. 2015. Т. 39, №4. С. 103-104.
9. Бурова Н.А., Заболотнева К.О., Аболонина О.В., Ярыгин О.А., Шатилова Ю.А., Жаркин Н.А. Восстановление рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием физических факторов воздействия // Вестник ВолгГМУ. 2019. Выпуск 4(72). С. 29-32. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-29-32
10. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения), 2019. 124 с.
11. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Пономарева И.В., Никишов Н.Н. Медицинский озон и препараты бактериофагов как важное звено в комплексной терапии

хронического неспецифического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 5, Том 16. С. 46-49. DOI: 10.17116/rosakush201616546-49

12. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения), 2019. 100 с.

13. Замыслова В.П., Боровкова Л.В., Мотовилова Т.М. Новое в диагностике и лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусными агентами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. №18(1). С. 42-45. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-42-45

14. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. Под ред. В.Е. Радзинского, Е.Ю. Глухова. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. 344 с.

15. Ковалева Ю.В. Применение низкочастотного ультразвука в комплексной терапии и реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. № 3. С. 32-38. DOI: 10.17116/kurort201794332-38

16. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 2. С. 56-61.

17. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И., Локтионов А.Л. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. № 5. С. 19-22. DOI: 10.17116/kurort2016519-22

18. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. № 9. С. 22-24.

19. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. №1(5). С.42-49.

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

21. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И. Хронический эндометрит – новое время, новые подходы к лечению // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 4. С. 15-19. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-15-19

22. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерная терапия аппаратами «Матрикс» и «Лазмик». М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2019. 280 с.

23. Москвин С.В., Безбрызгов А.В. Внутривенное лазерное освечивание крови в комплексном лечении больных острым бактериальным наружным отитом. Патент на изобретение RU 2652544 С1, 26.04.2018. Заявка № 2018101086 от 12.01.2018.

24. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Гагаева Ю.А. Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита // Проблемы репродукции. 2019. №25(5). С. 69-77. DOI: 10.17116/repro20192505169

25. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Зиновьева О.С., Богатова М.Е., Чикалова К.И., Козлова Н.А. Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции // Медицинский альманах. 2017. № 6(51). С. 80-83.

26. Овчарук Э.А., Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Локальное введение липосомальной эмульсии «Фламена» в лечении хронического эндометрита с аутоиммунной дезадаптацией // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 3. С. 87-95. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16234
27. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 181-182.
28. Серов В.Н., Москвин С.В., Кожин А.А., Жуков В.В. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. Москва–Тверь, 2018.
29. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013. 64 с.: илл.
30. Ультразвуковая кавитация в профилактике и лечении акушерско-гинекологических заболеваний. Практическое руководство для врачей / Т.А. Обскакалова, Е.Ю. Глухов [и др.] Екатеринбург, 2017. 124 с.
31. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Два типа подходов в развитии персонализированной медицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С. 81-88.
32. Хабаров С.В. Гинекологическая заболеваемость сельских жительниц по данным медицинских осмотров // Вестник новых медицинских технологий. 1997. Т. IV, № 1. С. 63-65.
33. Хабаров С.В. Способ лечения «тонкого» эндометрия. Патент на изобретение RU2709229C1 Запись о регистрации патента внесена в Государственный реестр изобретений РФ 17.12.2019 Подача 2019.08.05. Публикация 2019.12.17. Начало действия 2019.08.05.
34. Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Возрастные аспекты в неудачах программ вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1-11. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-21.pdf> (дата обращения: 18.04.2018).
35. Хадарцев А.А., Москвин С.В. Лазерное освечивание крови: основные терапевтические методы (систематический обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-3. С. 141-150. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf> (дата обращения: 12.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.
36. Шнейдерман М.Г., Левков Л.А., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., Павлович С.В., Мишиева Н.Г., Абубакиров А.Н., Алиева К.У., Казарян Л.М., Аксененко А.А., Кузмин А.А., Дюжева Е.В., Беляева Н.А., Фатхудинов Т.Х., Макаров А.В., Афян А.И., Владимирова И.В. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия – альтернатива гормональному лечению // Акушерство и гинекология. 2015. № 1. С. 51-57.
37. Alfer J., Happel L., Dittrich R., Beckmann M.W., Hartmann A., Gaumann A.K., Buck V.U., Classen-Linke I. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2017. Vol. 77, № 7. P. 756-764. DOI: 10.1055/s-0043-111899
38. Bos-Mikich A., de Oliveira R.S., Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine // J. of Assisted Reproduction and Genetics. 2018. Vol. 35, № 5. P. 753-756. DOI: 10.1007/s10815-018-1159-8
39. Bouet P.E., Nachem H.E., Monceau E., Gariépy G., Kadoch I., Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence

and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105, № 1. P. 106–110. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025

40. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y., Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 1286-1290.

41. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P.C., Tinelli R., Vitagliano A., Crupano F.M., Lepera A., Miragliotta G., Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 79, № 1. P. e12782. DOI: 10.1111/aji.12782

42. Gibreel A., El-Adawi N., Elgindy E., Al-Inany H., Allakany N., Tournaye H. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment/ // *Gynecol Endocrinol.* 2015. Vol. 31, № 4. P. 313-316. DOI: 10.3109/09513590.2014.994603

43. Gyulmamedova I., Tatarchuk T., Nosenko O., Gyulmamedova E., Bazanov P., Khabarov S., Babenko O. Recurrent implantation failure: should we refuse from scanning electron microscopy // Abstracts of the 34th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Barcelona, Spain 1 to 4 July 2018 / *Human reproduction.* 2018. Vol. 33. P i351–i352.

44. Katzorke N., Vilella F., Ruíz M., Kruessel J., Simón C. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research // *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* 2016. № 76. P. 699-703.

45. Lensen S., Sadler L., Farquhar C. Endometrial scratching for subfertility: everyone's doing it // *Hum Reprod.* 2016. № 31. P.1241-1244. DOI: 10.1093/humrep/dew053

46. Liu Y., Chen X., Huang J., Wang C., Yu M., Laird S.M., Li T. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 109, № 5, P. 832-839.

47. Molina A., Sánchez J., Sánchez W., Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium // *JBRA Assisted Reproduction.* 2018. Vol. 22, № 1. P. 42-48. DOI: 10.5935/1518-0557.20180009

48. Moskvina S.V., Khadartsev A.A. Laser Blood Illumination. The Main Therapeutic Techniques. M.–Tver: Triada, 2018. 64 p.

49. Park H., Kim Y.S., Yoon, T.K., Lee, W.S. Chronic endometritis and infertility // *Clinical and Experimental Reproductive Medicine.* 2016. Vol. 43, № 4. P. 185-192.

50. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Sardo A.D., Saccone G., Cicinelli E., Pizzi S., Andrisani A., Litta P.S. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and metaanalysis // *Fertil Steril.* 2018. Vol. 110, № 1. P. 103-112. e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017

51. Wu D., Kimura F., Zheng L., Ishida M., Niwa Y., Hirata K., Takebayashi A., Takashima A., Takahashi K., Kushima R., Zhang G., Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells // *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2017. Vol. 15, № 1. P. 1-10. DOI: 10.1186/s12958-017-0233-x

52. Xie Y., Zhang T., Tian Z., Zhang J., Wang W., Zhang H., Zeng Y., Ou J., Yang Y. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for Infertile women with thin endometrium: A systematic review and meta-analysis // *Am J Reprod Immunol.* 2017. Vol. 78, № 2.