

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

*На правах рукописи*

ЗОЛОЕВА

Ирина Асланбековна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАПНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ  
НАРУШЕНИЯМИ

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная  
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Цаллагова Лариса Владимировна,  
доктор медицинских наук, профессор

Ессентуки, 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ И СИМУЛЬТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	13
1.1. Обоснование к разработке новых медицинских технологий восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции	13
1.2. Современные подходы к лечению больных хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями	17
1.3. Последовательное и симультанное применение лечебных физических факторов в восстановительном лечении пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции	21
2. Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Методология и дизайн исследования	31
2.2. Методы исследования	33
2.3. Методы лечения	35
2.4. Критерии эффективности восстановительного лечения	39
2.5. Статистический анализ результатов исследования	39
Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	40
3.1. Оценка заболеваемости хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в Республике Северная Осетия-Алания. Определение потребности данного контингента больных в восстановительном лечении	40

3.2. Клинико-лабораторные и функциональные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии	44
Глава 4. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	56
Глава 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ	73
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	79
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	93
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Президент России Владимир Путин в своем ежегодном послании Федеральному Собранию в 2020 г. назвал демографию основной проблемой России: «... существующие сейчас негативные прогнозы не могут нас не настораживать. Наша историческая обязанность – ответить на этот вызов. Не только выбраться из демографической ловушки, но и к середине наступающего десятилетия обеспечить устойчивый естественный рост численности населения страны». Эта ситуация сохраняется и в настоящее время: рождаемость, один из основных демографических показателей, в 2022 году снизилась на 6,9% в сравнении с 2021 годом. Следует отметить существенную роль хронического эндометрита (ХЭ) в развитии нарушений репродуктивного здоровья женщины [22, 23, 95].

Несмотря на большое количество современных антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов, используемых в лечении ХЭ, ведущие специалисты России в этой области (Радзинский В. Е., Савельева Г. М., Серов В. Н., Сухих Г. Т. и др.) отмечают их недостаточную терапевтическую эффективность, что является основанием к продолжению работ по разработке новых медицинских технологий для данной категории больных [22, 95, 103, 108]. Особенно этот вопрос актуален в настоящее время, в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, существенно снижающей иммунореактивность организма, о чем свидетельствуют работы Л. В. Кречетова и соавт. (2021), М. V. Averyanova et al. (2022), R. Nagappan et al. (2021), I. M. Ryzhov et al. (2021) [55, 147, 178, 187].

Сложный патогенез ХЭ, обуславливающий полиморфизм клинической картины, сопутствующая патология (генитальная и экстрагенитальная), рост антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, иммунодефицитные состояния и т.п. снижают эффективность фармакотерапии заболевания, диктуют

необходимость дополнительного использования технологий восстановительной медицины, в том числе для коррекции репродуктивной функции женщин [9, 31, 66, 96, 168]. Доказано, что использование физических и природных лечебных факторов у данной категории пациентов оказывает разностороннее благоприятное влияние на гемодинамику органов малого таза, процессы регенерации и рецепции, иммунный статус, приводящие к увеличению частоты беременности [3, 29, 57, 117, 131].

#### Гипотеза исследования

Этапное восстановительное лечение пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением лечебных физических факторов (ЛФФ) с достижением на 1-ом этапе купирования воспалительного синдрома, коррекции иммунных и гемодинамических нарушений, на втором – восстановления гормонального фона женщины и микроциркуляции органов малого таза и на третьем – реверсии активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращения прогрессирования фибротического процесса возможно при последовательном и симультанном применении ЛФФ.

Хорошо известно, что комбинированное и симультанное воздействие ЛФФ обеспечивает существенное повышение эффективности лечения за счет синергизма и сенсibilизации к терапевтическому воздействию [105, 122]. Именно использование физических факторов в соответствии с принципами синдромально-патогенетического подхода обеспечивает восстановление у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями детородной функции, физического и психического здоровья.

#### Степень разработанности темы исследования

Вопросы восстановительного лечения больных ХЭ и репродуктивными нарушениями на сегодняшний день представлены в работах Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2015-2019), М. В. Ипатовой и соавт. (2015-2020), В. Н.

Серовым и соавт. (2018), Л. В. Цаллаговой и соавт. (2009-2022), С. С. Almeida et al. (2018) [20, 40, 73, 132, 146]. Однако, следует отметить, что в российских клинических рекомендациях по воспалительным заболеваниям органов малого таза и женскому бесплодию недостаточно внимания уделено ЛФФ, несмотря на их доказанные в многочисленных исследованиях саногенетические эффекты при включении в программы восстановительного лечения пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОМТ) [14, 33].

В настоящее время с высокой эффективностью в прегравидарной подготовке используется последовательное применение ЛФФ. Так, Т. А. Дудниченко и соавт. (2018) была разработана трехмесячная схема лечения ХЭ, ассоциированного с бесплодием, перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с комбинированным применением фармакотерапии и физиотерапевтических методик [30]. Авторами было показано, что применение данной схемы у пациенток вызывает редукцию болевого и воспалительного синдромов, коррекцию иммунных нарушений, восстановление регионарной гемодинамики, обуславливающих улучшение репродуктивной функции. На сегодняшний день пролонгированные схемы восстановительного лечения данной категории пациенток не в полной мере охватывают все патогенетические аспекты этого сложного заболевания.

#### Цель исследования

Оценить эффективность восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями при применении трехэтапной программы с лечебными физическими факторами Республики Северная Осетия-Алания (РСО-А) для восстановления репродуктивной функции.

### Задачи исследования:

1. Изучить заболеваемость хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в Республике Северная Осетия-Алания, а также определить потребность в восстановительном лечении данной когорты женщин.

2. Исследовать динамику клинических показателей, параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в ходе реализации трех этапов восстановительного лечения с применением внутриматочных инстилляций лекарственных препаратов, корпоральной и интравагинальной магнитолазерной терапии, а также электростимуляции, глинолечения.

3. Выявить влияние комплексной фармако- и бальнеофизиотерапии, в том числе лечебных физических факторов РСО-А, на восстановление менструального цикла, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибролитического процесса у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

4. Определить эффективность трехэтапной программы восстановительного лечения женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по исходу физиологической беременности/или родовой функции.

### Научная новизна исследования

Анализ заболеваемости ХЭ в РСО-А определил высокую потребность к проведению восстановительного лечения данной категории женщин.

Новизна настоящего исследования базируется на 3-х этапном применении ЛФФ, исходя из теоретических основ процесса саногенеза ХЭ и связанного с ним бесплодия: на 1-ом этапе использованы лечебные факторы, в большей степени направленные на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции (внутриматочные инстилляци и МЛТ с

интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией); на 2-м – преимущественно, на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП); на 3-м – на улучшение иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия (глины-тереклиты РСО-А), что, в целом, обеспечило восстановление рецепции и, как следствие, репродуктивной функции. Выявлено нивелирование болевого и воспалительного синдромов, положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, в целом, обусловило восстановление репродуктивной функции у данной категории женщин.

Показано, что общая эффективность повышается за счет выраженного синергического и/или компарантного влияния ЛФФ на важнейшие звенья саногенеза ХЭ и бесплодия. Охраноспособность схемы восстановительного лечения подтверждена патентом на изобретение (от 30.06.2015 № 2557957) и патентом на промышленный образец (от 09.08.2022 № 132615).

Впервые научно обосновано синдромно-патогенетическое действие разработанного комплекса медицинских технологий у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями на ведущие звенья патогенеза ХЭ и бесплодия, что привело к повышению общей эффективности восстановительного лечения на 18,9% ( $p < 0,05$ ) при значимом снижении рисков нежелательных побочных реакций.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Дано теоретическое обоснование трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями, которое обладает анальгезирующим, противовоспалительным, иммунокорректирующим, трофико-регенераторным и дефибрирующим лечебными эффектами, а также

способствует улучшению гемодинамики органов малого таза, снижению активности рецепторного аппарата эндометрия.

Разработаны и внедрены методические подходы к созданию этапной программы восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями, включая объем и структуру лечебно-восстановительных мероприятий.

Сформулированные предложения по совершенствованию восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями могут эффективно использоваться с целью улучшения качества оказания медицинской помощи в период прегравидарной подготовки женщин в условиях женских консультаций, перинатальных центров.

#### Методология и методы исследования

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование в параллельных группах проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Проблемы охраны материнства и детства». Клинические исследования проведены на базе женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа РСО-А.

Протокол исследования сформирован в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи на основе федеральных клинических рекомендаций по воспалительным заболеваниям органов малого таза (2021) и женскому бесплодию (2020), а также российского национального руководства по гинекологии (2020) утвержден на заседании Комитета по этике ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (от 24.12.2020 № 14).

Проведено изучение лечебных эффектов внутриматочных инстилляций антибактериальных и ферментных препаратов, последовательной и симультанной физиотерапии при ХЭ и репродуктивных нарушениях.

Предметом исследования явилось восстановление репродуктивной функции у женщин с ХЭ в ходе реализации разработанного комплекса медицинских технологий.

Объект исследования – пациентки с ХЭ и репродуктивными нарушениями.

В работе использованы современные клинические, инструментальные, лабораторные методы исследования с проведением адекватного статистического анализа.

#### Основные положения, выносимые на защиту:

1. Высокая заболеваемость ХЭ в РСО-А является основанием к проведению восстановительного лечения данной категории женщин: потребность составляет 31,5 на 1000 населения.

2. Этапное применение технологий восстановительной медицины при ХЭ и репродуктивных нарушениях с включением внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А обеспечивает нивелирование болевого и воспалительного синдромов, положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, микробиоценоза полости матки, нормализацию менструального цикла, снижение активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин.

3. Эффективность разработанной программы этапного восстановительного лечения у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями составляет 78,4%, а стандартизированной – 59,5% при значимом снижении рисков нежелательных побочных реакций.

### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты исследования и предложенные программы этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями внедрены в лечебную работу женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа, ООО «Здоровье» (г. Владикавказ), а также в научную и учебную работу кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России и Учебно-методического центра ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России.

Основные положения диссертационной работы доложены на итоговых научно-практических конференциях молодых ученых и специалистов ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2014-2015); XIII Межрегиональной научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов «Все о здоровье женщины» (Кисловодск, 2014), Proceedings of the International Conference “Health and wellbeing in modern society” (Tomsk, 2020), Юбилейной международной научно-практической конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей» (Москва, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты санаторно-курортного лечения, медицинской реабилитации и спортивной медицины» (Пятигорск, 2022).

По материалам исследования опубликовано 13 печатных работ, в том числе 10 – в рецензируемых научных изданиях ВАК при Минобрнауки России, разработаны 1 методические рекомендации, получены 1 патент на промышленный образец и 1 патент на изобретение.

### Соответствие паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертационной работы соответствуют пунктам 2 и 4 паспорта специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация по разработке новых программ восстановительной медицины для пациенток с ХЭ и репродуктивными

нарушениями с применением последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А.

#### Личный вклад автора

Автором диссертационной работы совместно с научным руководителем были определены цели и задачи исследования, самостоятельно разработана схема этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А.

Диссертант лично проводила набор клинического материала, осуществляла курацию пациенток, проводила оценку гинекологического статуса, самостоятельно проводила внутриматочные лекарственные инстилляци и др., провела анализ клинико-лабораторных и функциональных методов исследования, статистическую обработку материала. Ею самостоятельно подготовлены научные публикации, научные доклады, настоящая диссертационная работа.

#### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа сформирована в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России (2023), изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследований, списков сокращений и литературы (198 источников: 145 отечественных и 53 – иностранных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками.

## Глава 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ И СИМУЛЬТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

1.1. Обоснование к разработке новых медицинских технологий восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции.

Хронический эндометрит относится к одним из актуальных проблем современной медицины, так как морфофункциональные изменения эндометрия, возникающие вследствие длительного патологического (в подавляющем большинстве случаев – инфекционного) воздействия, приводят к нарушениям репродуктивной функции [22, 65, 103, 152, 169].

Развитие ХЭ обусловлено рядом причин: широким использованием внутриматочных средств; проведением аборт, особенно вне медицинских учреждений; хирургическими операциями на органах малого таза; осложненным коморбидным фоном (бактериальный вагиноз, хронический сальпингоофорит, миома матки и др.); наличием инфекций, передаваемых половым путем и др. [21, 61, 70, 130, 164].

По данным П. А. Базанова и соавт. (2020), В. В. Вороной (2018), К. Г. Серебренниковой и соавт. (2018) распространенность ХЭ в популяции женщин репродуктивного возраста в России составляет от 10% до 60% [7, 13, 107]; зарубежных ученых – Е. Darici et al. (2022), R. Kitaya et al. (2022), H. J. Park et al. (2016), N. Singh et A. Sethi (2022), – от 2% до 60% [155, 171, 182, 188]. Результаты научной работы V. Sklyarova et al. (2020) продемонстрировали ХЭ у 80% женщин с привычным невынашиванием беременности, у 55% – с первичным бесплодием и у 61% – при полипозе эндометрия [190]. Высокий процент ХВЗОМТ (55%) выявлен I. K. Orishchak et al. (2022) по результатам соноэластографии [181]. По данным М. А. Курцер и соавт. (2022), частота ХЭ у женщин после

родоразрешения методом кесарева сечения при наличии застойного содержимого в проекции ниши рубца на матке достигает 90% [61]. Ю. А. Лызиковой и Д. А. Зиновкиным (2015) у пациенток с ХЭ в 66% случаев выявлены нарушения репродуктивной функции [67]. При обследовании женщин с бесплодием E. Cicinelli et al. (2018) определили, что причиной в 56,8% случаев являлся ХЭ [151]. J. C. Kasius et al. (2012) при иммуногистохимическом исследовании образцов эндометрия у женщин без симптомов ХЭ (в период подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) заболевание было диагностировано всего в 2,8% случаев [165].

Согласно наблюдениям В. Ю. Олейник (2016), R. Nishiyama et al. (2016), H. J. Park et al. (2016), ХЭ отмечается более чем у 90% пациенток, в анамнезе которых имеются самопроизвольные выкидыши, замершая беременность, несостоятельные попытки ЭКО [80, 180, 182]. Такие же результаты были получены J. Li et al. (2021), которыми в когортном исследовании было выявлено, что основной причиной невынашивания беременности является ХЭ [173]. В научной работе Kh. Khan et al. (2021) была показана высокая сопряженность ХЭ и аденомиоза [167]. Такие же результаты были получены в поисковых работах М. Р. Оразова и соавт. (2020), P. Pirtea et al. (2021), показавших высокую сопряженность ХЭ и эндометриоза при существенных нарушениях рецептивности эндометрия [81, 183]. Статистический анализ, проведенный X. Qiao L. et al. (2022), показал, что ХЭ при эндометриозе выявляется в 24% случаев, при этом у данной когорты женщин отмечается более низкая частота наступления беременности [186].

Ретроспективный статистический анализ, проведенный А. О. Шумейкиной (2022), показал, что у женщин с синдромом поликистозных яичников в 81% случаев отмечается ХЭ, и для повышения эффективности терапевтических мероприятий необходимо проводить лечение с включением антибактериальных препаратов и ЛФФ [141].

По мнению A. Swidsinski et al. (2016), фактором риска развития ХЭ является бактериальный вагиноз у женщины [191]. Р. И. Шариповой (2021) было показано,

что вирусная инфекция приводит к нарушениям рецептивности эндометрия – снижению экспрессии рецепторов к прогестерону, что существенно ухудшает репродуктивную функцию у женщин [140]. Это соотносится с данными И. Н. Данусевич и соавт. (2017), которые утверждают, что нарушения биотопа влагалища ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции [25].

В последние годы появилась теория о преимущественно аутоиммунных механизмах развития ХЭ. Данные А. Е. Elweza et al. (2018) свидетельствуют о патологических сдвигах изменений экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии [159].

По мнению некоторых исследователей, при ХЭ может сформироваться неадекватный иммунный ответ на присутствие бактерий, что запускает аутоиммунное воспаление [10, 58, 139, 172, 176]. На фоне ХЭ происходят изменения локального иммунитета: усиление клеточной (лейко-, моно-, лимфо-, плазмоциты, макрофаги) инфильтрации эндометрия, увеличение титров аутоантител к собственным тканям, активизация трансформирующих факторов роста (TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), экспрессия маркера Ki-67, фактора роста (EGF), соответствующая фазе пролиферации эпителия стромы и эндотелия сосудов [63, 79, 138, 192].

По данным С. С. Аганезова и соавт. (2019), О. А. Мелкозеровой (2018), М. В. Оразова и соавт. (2020), В. Е. Радзинского и соавт. (2021), одним из ведущих факторов при ХЭ, приводящих к имплантационным нарушениям, являются именно нарушения рецептивности эндометрия, проявляющиеся в виде повреждения поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, снижения экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), нарушения ангиогенеза, межклеточных взаимодействий, повреждения экстрацеллюлярного матрикса, усиления апоптоза клеток, склероз стромы, нарушение ангиоархитектоники ткани и ее ишемия, что приводит к созданию условий, в которых нормальные имплантация и плацентация невозможны [2, 63, 74, 81, 98].

Н. Ю. Катковой и соавт. (2016) было продемонстрировано, что

стандартизированная терапия ХЭ не обеспечивает коррекции иммунорезистентности, что обуславливает поиск новых технологий, как медикаментозных, так и немедикаментозных, с целью разработки лечебных программ, направленных на все патогенетические механизмы изучаемого патологического процесса [49]. Н. J. A. Carp et al. (2012), В. R. Carr et al. (2015), O. Graesslin (2012), также считают, что ведущим патогенетическим механизмом развития ХЭ является именно дискоординация иммунных процессов у женщины, приводящая к бесплодию [149, 150, 162]. Это было подтверждено и в исследовании Л. В. Ткаченко и соавт. (2020), которыми было проведено исследование цитокинового статуса у пациенток с ХЭ [119]. В ходе исследования ими было выявлено повышение цитокиновой активности в аспирате из полости матки и сыворотке крови, что свидетельствует о системном воспалительном процессе, четко коррелирующем с гиперпластическими процессами эндометрия.

Основанием к использованию в программах восстановительного лечения пациенток с ХЭ лечебных факторов, благоприятно воздействующих на иммунные процессы организма, являются работы Ю. А. Лызиковой (2019), И. М. Оздоевой и Ю. А. Петрова (2020), Ю. А. Петрова (2016), В. Е. Радзинского и соавт. (2017), V. A. Kushnir et al. (2016), M. Pitsos et al. (2009), свидетельствующие о ведущей роли нарушений иммунорезистентности в патогенезе ХЭ [66, 79, 90, 97, 172, 184]. M. Murtinger et al. (2022) считают, что у пациенток с ХЭ, подвергшихся ВРТ, несостоявшаяся беременность объясняется существенными нарушениями иммунной системы [177]. Результаты исследований Н. В. Зароченцева и соавт. (2013), Г. М. Савельева и соавт. (2018-2022), Л. П. Сизякина и Н. Г. Алубаева (2011), Е. С. Силантьевой (2008), А. О. Шумейкиной (2022) также подтверждают иммунную составляющую ХЭ и необходимости включения иммуностимулирующих препаратов в программы лечения [35, 104, 110, 111, 141].

Ряд исследователей – F. Kimura et al. (2019), R. Xiang et al. (2022), считают, что ХЭ в подавляющем большинстве случаев приводит к развитию внутриматочных синехий, что, в свою очередь, обуславливает нарушения

репродуктивной функции [168, 198].

Вышесказанное обуславливает включение в программы восстановительного лечения пациенток с ХЭ физических факторов для получения антиэкссудативных и репаративно-регенеративных лечебных эффектов для купирования воспаления, анальгетического – для редуцирования болевого синдрома и иммуномодулирующего – для корригирования иммунных нарушений.

1.2. Современные подходы к лечению больных хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

Лечение ХЭ предполагает комплексный подход, при этом основой терапии ХВЗОМТ является комбинированное применение антибиотиков курсами в 2-3 приема с некоторыми интервалами в сочетании с иммуномодулирующими препаратами и ЛФФ [88, 102, 157, 170, 194]. E. Puente et al. (2020) считают, что при обязательном проведении антибиотикотерапии больных ХЭ при прегравидарной подготовке существенно увеличивается частота наступления беременности и, что особенно важно, рождение здоровых детей [185]. J. J. Espinós et al. (2021) также считают, что проведение антибиотикотерапии женщинам с неудачными попытками ЭКО при повторном планировании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволит улучшить микробный биотоп влагалища, эндометрия, что, в свою очередь, приведет к улучшению рецептивности эндометрия [160].

При наличии стерильных посевов у больных ХЭ, лечение, по-видимому, должно быть направлено на активизацию местного и общего иммунитета, предполагая присутствие вирусной инфекции [47, 148, 156]. Следует отметить исследования ряда авторов, которые показали, что парентеральное и/или пероральное использование противовоспалительных и антибактериальных препаратов при ХЭ бывает малоэффективным [12, 76, 153]. Так, проведенный X. Cheng et al. (2022) литературный обзор и их собственные исследования свидетельствуют, что антибактериальная терапия в программах прегравидарной подготовки не всегда дает положительный эффект [154]. В связи с этим широкое

применение нашли внутриматочные инстилляции – местное (в очаге воспаления) воздействие комплексом фармакологических препаратов, в который могут включаться лонгидаза/лидаза, димексид, настойка календулы, новокаин, димедрол, преднизолон, диоксидин, метрогил и др. [22, 106, 108]. Такая медицинская технология позволяет добиться обратного развития не только воспалительного и фиброзирующего процессов, но и восстановить регенерационный потенциал, последствия ишемии и измененную рецепцию эндометрия. Л. Г. Джинчарадзе и соавт. (2020) проведены научные работы по разработке методики подготовки женщин с ХЭ к проведению ЭКО с использованием внутриматочных инстилляций гликопротеина – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [27]. Авторами были получены положительные результаты в виде нормализации толщины эндометрия под его воздействием, что привело к наступлению беременности более чем у 50% пациенток.

В. Л. Сабировой и Н. А. Илизаровой (2020) в программы подготовки женщин к ВРТ была включена методика внутриматочного введения геля Антиадгезин (высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой) в сочетании с Лаеннеком (гидролизатом плаценты человека) на фоне двухфазной гормонотерапии, что обеспечило существенное повышение процента наступления беременности [102].

В российских клинических рекомендациях по ХВЗОМТ имеются указания на использование витаминно-минеральных комплексов с целью улучшения репродуктивной функции [14]. М. J. Luorno et al. (1999) J. E. Nestler et al. (1999) было проведена научная работа, показавшая достоверно значимое улучшение морфофункционального состояния под воздействием Д-хиро-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников [175]. Е. В. Квашниной с соавт. (2020) было показано, что прегравидарная подготовка женщин перед проведением ЭКО с использованием комплекса мио-инозитола и фолиевой кислоты обеспечивает

улучшение процесса созревания ооцитов и увеличение частоты наступления беременностей [50].

В комплексном лечении ХЭ широко используются вагинальные свечи и мазевые тампоны, а также ректальные процедуры [24, 51, 103]. Н. И. Тапильской и соавт. (2020) с высокой терапевтической эффективностью в программе лечения женщин с ХЭ был использован ферментный препарат Лонгидаза, обладающий иммуностимулирующим эффектом, в виде ректальных свечей [118].

Высокоэффективная 2-х этапная методика лечения ХЭ, где на первом этапе использовались внутриматочные инстилляции с Катеджелем, на 2-ом – интравагинально свечи с Лонгидазой, была разработана Л. В. Ткаченко и Н. И. Свиридовой (2015) [120].

Эффективность протеолитического средства Бовгиалуронидаза азоксимер в лечении ХЭ и бесплодия была изучена Л. Ю. Карахалис и соавт. (2020-2022) [47, 48]. Авторами был достигнут высокий результат в виде наступления беременности у большей части пациенток.

*Лечебные физические факторы* с высокой клинической эффективностью используются в лечении ХВЗОМТ, в том числе и в прегравидарной подготовке.

Последовательное использование физических факторов в прегравидарной подготовке к проведению ВРТ применили Т. А. Дудниченко и соавт. (2018) [30]. Данной группой ученых была разработана трехмесячная схема лечения ХЭ перед проведением процедуры ЭКО с применением фармакотерапии (антибиотики, иммуномодуляторы, энзимотерапия) и физиотерапевтических методик (форетирования лекарственных препаратов, лазеро-, магнито- и вакуумтерапии). Результаты исследования показали, что при таком назначении лечебных факторов у женщин наступала редукция болевого и воспалительного синдромов, отмечались коррекция иммунных, психоэмоциональных нарушений и восстановление регионарной гемодинамики при минимизации побочных эффектов фармакотерапии.

Изыскания А. Х. Гайдарова и соавт. (2015) показали, что контрастный массаж обеспечивает при ХЭ обеспечивает существенное улучшение регионарной гемодинамики по данным лазерной доплеровской флоуметрии [15].

Методики этапной физиотерапии с высокой клинической эффективностью были разработаны Н. Ю. Соломкиной и соавт. (2020) для лечения девочек с выраженным болевым синдромом во время менструации и коморбидной патологией [113]. При этом девочки получали лечение в стационаре, поликлинике и санатории и для каждого этапа были разработаны программы с включением на фоне фармакотерапии различных физиотерапевтических методик: фотохромотерапии, низкочастотной электроимпульсной терапии, транскраниальной электростимуляции, форетирования лекарственных препаратов, магнитолазерной терапии. Разработанная схема способствовала восстановлению физического и психического здоровья девочек-подростков.

С. А. Мартыновым и соавт. (2005) была показана высокая эффективность электроимпульсной терапии в программах подготовки женщин к проведению ВРТ за счет ее прогестеронстимулирующего и антистрессорного действия [72].

Опыт В. Е. Радзинского и соавт. (2012) демонстрирует высокую эффективность лечения больных ХЭ при дополнительном использовании импульсной электротерапии, преимущественно за счет ее благоприятного воздействия на иммунорезистентность и адаптацию организма женщины [96].

Замедление прогрессирования атрофии мышц и образования фиброзной ткани при заболеваниях органов малого таза под воздействием пневмовибромассажа было показано в работе И. А. Аполихиной и соавт. (2017), что объясняется авторами дренирующим, метаболическим, обезболивающим и противовоспалительным лечебными эффектами [5].

Высокую эффективность физиотерапевтических методов в лечении больных ХЭ продемонстрировали Т. А. Селезнева и соавт. (2016), которые для улучшения эхографических характеристик эндометрия и маточного кровотока использовали лазеротерапию с Панавир-гелем [106].

Программы прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ с использованием синусоидальных модулированных токов были разработаны О. А. Скоропацкой (2018) [112]. Ею было показано, что удлиненный курс данного физиотерапевтического метода обеспечивает улучшение морфологического состояния эндометрия, что приводит к улучшению репродуктивной функции в 81,2% случаев.

Н. М. Пасман и соавт (2019) разработана методика лечения больных ХЭ с применением фотодинамической терапии и внутриматочных инстилляций кондиционной макрофагальной средой [87]. Авторы считают, что при таком локальном использовании лечебных факторов отмечается улучшение состояния эндометрия при отсутствии системного действия на организм.

С целью достижения иммуностимулирующего эффекта в лечении пациенток с ХЭ К. Г. Серебренниковой и соавт. (2018) была разработана методика фотодинамической терапии [107].

В целом, проведенный литературный анализ свидетельствует о повышении эффективности терапии больных ХЭ при включении в программы лечения ЛФФ.

1.3. Последовательное и симультанное применение лечебных физических факторов в восстановительном лечении пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции.

Доказано, что использование физических и природных лечебных факторов у пациенток с ХВЗОМТ оказывает разностороннее благоприятное влияние на маточную гемодинамику, процессы регенерации и рецепции, иммунный статус, приводящее к увеличению частоты беременности [18, 39, 68, 69, 101, 121].

*Магнитолазерная терапия.* Данный вид физиотерапии широко используется в лечении ХВЗОМТ у женщин многими исследователями более 20-ти лет [4, 19, 83, 133]. Положительные эффекты МЛТ на крово- и лимфообращение, состояние периартикулярных тканей указано в работах А. А. Федорова и соавт. (1996-2010) [124, 125].

Изучение эффективности МЛТ при санаторно-курортном лечении больных с хроническим сальпингоофоритом было проведено Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2018-2019) [18, 19]. Авторами было показано, что суммация и интеграция лечебных эффектов МЛТ и природных физических факторов способствует существенному улучшению морфофункционального состояния органов малого таза, восстановлению качества жизни данной категории пациенток.

Положительное влияние на репродуктивную сферу при ХВЗОМТ, в том числе ХЭ, описано при использовании аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» [56, 91, 116]. Данный аппарат генерирует сочетанное магнитолазерное излучение. Проведенные исследования показали, что электролазерно-магнитная терапия оказывает анальгезирующее и дефибрирующее действие, улучшает процессы гемодинамики в органах малого таза. В. Н. Серов и соавт. (2018) был доказан дефибрирующий эффект электроимпульсной терапии у больных ХЭ за счет выработки большого количества интерстициальных коллагенов под ее воздействием [109].

Механизм лечебного действия лазеротерапии основан на воздействии низкоэнергетического лазерного излучения на физико-химические процессы в тканях организма, приводящие к активации митотических процессов, усилению обмена веществ в тканях и органах, повышению скорости крово- и лимфотока, что и обеспечивает противовоспалительный, иммунокорректирующий, обезболивающий, репаративно-регенераторный и др. лечебные эффекты [109, 125].

Под руководством профессора Л. В. Цаллаговой (2009) был проведен ряд работ по применению МЛТ в реабилитационных программах гинекологических заболеваний [129, 133]. Так, И. В. Кабуловой были представлены результаты послеоперационной реабилитации больных, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах по поводу бесплодия с включением на 2-ом этапе МЛТ аппаратом «Андро-Гин» [41]. Показано, что при этом у пациенток существенно улучшались показатели регионарной гемодинамики,

стероидогенеза яичников, двигательной активности маточных труб и др. Этой же группой ученых была разработана технология медицинской реабилитации женщин после кесарева сечения, где на 2-ом этапе использовалась МЛТ аппаратом «Андро-Гин» с высокой эффективностью в виде достижения противовоспалительного, обезболивающего, улучшающего регионарное кровообращение в органах малого таза, а в отдаленном периоде – глинолечение на трусовую зону, что в целом способствовало восстановлению их качества жизни.

Снижение уровня цитотоксических лимфоцитов под воздействием симультанной физиотерапии от аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» было показано в работе М. П. Плясуновой и соавт. (2014) [91].

Использование МЛТ в лечении больных ХЭ было проведено Н. А. Буровой и соавт. (2016-2019) [11, 12]. Основанием к применению данных ЛФФ послужил недостаточный эффект от стандартизированной фармакотерапии. Включение МЛТ в программы лечения позволило исследователям ускорить разрешение воспалительного процесса, активизировать процессы репарации и регенерации.

Эффективность комплексной магнито-ИК-свето-лазерной и озонотерапии при трубно-перитонеальном бесплодии была изучена Х. С. Амерхановой и соавт. (2019) [4]. Авторами на доказательном уровне было показано существенное снижение эндогенной интоксикации, нормализация показателей белкового, липидного обмена, улучшение психоэмоционального статуса у данной категории женщин.

*Импульсное низкочастотное электростатическое поле.* Последние 20 лет в различных областях отечественной медицины используется электростатическое поле, в основе которого лежит глубокая осцилляция тканей в заданном ритме (частота – 5-200 Гц), что приводит к восстановлению тонуса и эластичности тканей, улучшению обменных процессов в тканях и органах, нормализации регионарного и церебрального кровотока и микроциркуляции и др. [54, 60, 99]. В исследованиях отечественных и зарубежных ученых показано, что включение метода глубокого вибрационного массажа с помощью электростатических

импульсов в лечебно-реабилитационные программы обеспечивает повышение общей эффективности лечения [37, 53, 128].

Лечебные эффекты ИНЭСП были описаны А. Г. Куликовым и Е. В. Кузовлевой (2013-2017) [59]. Авторы считают, что колебания тканей под воздействием электростатического поля оказывают тонизирующее влияние на нервно-рецепторный аппарат, кровеносные и лимфатические сосуды, тонус мышц, тем самым обеспечивая улучшение состояния тканей и органов.

Эффективность ИНЭСП при ХВЗОМТ была изучена М. М. Евсеевой и соавт. (2006) [31]. Авторы показали, что применение данного физиотерапевтического фактора по абдоминально-влагалищной методике приводит к редукции болевого синдрома, улучшению обменных процессов и регионарной гемодинамики повышению эластичности спаек в области придатков.

К. Э. Ли (2009) в своем диссертационном исследовании обосновала применение ИНЭСП при хроническом простатите [64]. Воздействие осуществлялось на область проекции предстательной железы, что привело к нивелированию болевого и дизурического синдромов, улучшению регионарного кровообращения, нормализации клеточного и гуморального иммунитета, восстановлению копулятивной функции, психического и физического здоровья.

В работах Д. А. Ивановой и соавт. (2015), А. Н. Разумова и соавт. (2019), М. А. Хан и соавт. (2014) дано научное обоснование применения ИНЭСП при хронических заболеваниях органов дыхания у детей [37, 99, 128]. В частности, авторами показано благоприятное воздействие ИНЭСП при бронхиальной астме у детей на мышцы шеи, плечевого пояса, грудной клетки за счет спазмолитического, противоотечного, трофико-регенераторного лечебных эффектов.

Изучение эффективности ИНЭСП в программах лечения больных нейроциркуляторной дистонией было проведено О. А. Старосветской (2013) [114]. Ею было показано благоприятное воздействие ИНЭСП не только на

регионарный/церебральный кровоток, но и на процессы перекисного метаболизма, регуляторные механизмы нейроэндокринной системы.

Применение ИНЭСП в лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией было изучено также Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2014) [17]. Данной исследовательской группой было показано позитивное влияние ИНЭСП на кровоток в системе церебральных сосудов: увеличение средней линейной скорости в артериях и улучшение церебрального венозного оттока.

Л. А. Черващенко и соавт. (2018-2021) дано научное обоснование использования ИНЭСП в реабилитационных программах при хронической ишемии головного мозга [135, 136]. Исследователи наглядно продемонстрировали, что при его назначении у пациентов отмечается нивелирование цефалгии и астении, улучшение мозгового кровотока, восстановление адаптационных возможностей организма.

При включении ИНЭСП в программы лечения детей со сколиозом Т. Н. Зайцевой (2018) было показано его влияние на регрессирование болевого синдрома, укрепление мышечно-связочного корсета позвоночника, качество жизни [34].

Использование электростатического поля в лечении больных миомой матки и эндометриозом I и II степени было обосновано И. М. Медведевой и соавт. (2020) [73]. Исследовательской группой было показано благоприятное воздействие данного физического фактора от аппарата «ЭЛГОС» (Россия) на показатели кровотока в маточных артериях, маркеры имплантации, обусловившее достоверное улучшение морфологического состояния эндометрия.

В исследованиях Н. Б. Корчажкиной и В. С. Ржевского (2019-2022) было доказано положительное воздействие ИНЭСП на процессы микроциркуляции, снижение воспалительного индекса, нормализацию биохимических показателей у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области [53, 54].

Лимфодренажный, противоотечный, обезболивающий и противовоспалительный лечебный эффекты ИНЭСП были продемонстрированы М. Ю. Герасименко и соавт. (2022), использовавшими данный метод в реабилитации больных после радикального лечения рака молочной железы [94].

В целом, проведенный анализ литературных источников показал, что ИНЭСП обладает обезболивающим, противоотечным, противовоспалительным, антифибротическим и репаративно-регенераторным лечебными эффектами, а также способствует улучшению гемодинамики и лимфооттока, повышению эластичности тканей, что позволяет повысить эффективность терапевтических мероприятий.

*Теплолечение.* Применение лечебных грязей при ХВЗОМТ у женщин имеет многолетнюю историю. Это обусловлено хорошо известными лечебными эффектами пелоидотерапии: противовоспалительным, иммуномодулирующим, обезболивающим, репаративно-регенераторным, трофостимулирующим и др. [32, 75, 126].

Группой ученых под руководством профессора И. Е. Оранского (1993-2016) на уровне доказательной медицины в ряде работ были представлены лечебные эффекты пелоидотерапии при различной патологии у работников опасных и вредных производств – хроническом панкреатите, патологии опорно-двигательного аппарата и др. на основе весомого противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов лечебной грязи [82, 84].

Методика санаторно-курортного лечения женщин с ХЭ с использованием бальнеогрязелечения была предложена Н. А. Стефанян (2005) [116]. В своей работе она научно обосновала и доказала, что применение сульфидной бальнеотерапии (лечебные грязи и минеральные воды) в фазе ремиссии патологического процесса обеспечивает существенное повышение общей эффективности санаторно-курортного лечения данной категории больных.

Саногенетические эффекты пелоидов при гинекологических заболеваниях представлены в работах М. М. Евсеевой (2008), М. В. Ипатовой и соавт. (2008-

2015), Т. Б. Малановой и соавт. (2014) и др. [31, 38, 40, 69]. Показаны влияние лечебных грязей на редукцию болевого синдрома, восстановление гормонального статуса и гемодинамики органов малого таза, регуляцию адаптационных процессов у женщин, а также у детей и подростков с гинекологической патологией. М.М. Евсеевой было доказано, что включение полостного грязелечения в реабилитационные программы женщин с гинекологической патологией обеспечивает выраженное дефибрирующее и трофическое действие [31].

О восстановлении специфических функций женского организма под воздействием сульфидной пелоидотерапии свидетельствует научная работа Р. С. Ладанова (2008) [62]. Автором продемонстрированы противовоспалительный, иммуномодулирующий, противоотечный, обезболивающий эффекты иловой сульфидной грязи Имеретинского месторождения, ее регулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую и др. системы организма.

Существенное улучшение репродуктивной функции у женщин с ХЭ под воздействием пелоидами Мертвого моря при интравагинальном применении было доказано Т. Е. Белокриницкой и соавт. (2014) [9]. Авторы объясняют это благоприятным воздействием пелоидов на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, гипоталамо-гипофизарно-яичниковую и др. системы организма.

В исследовании Г. Б. Дикке (2015) представлены данные о благоприятном действии лечебных грязей Мертвого моря на подавление фиброзирующих процессов и улучшение рецептивности эндометрия, что обусловило существенное улучшение репродуктивной функции у женщин с ХЭ [29].

Включение пелоидофонофореза в программы санаторно-курортного лечения больных хроническим сальпингоофоритом было предложено Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2015) [21]. Исследовательской группой было доказано, что при такой схеме санаторно-курортного лечения у пациенток отмечается нивелирование болевого синдрома, восстановление влагалищного биотопа,

нормализация менструального цикла, снижение цитокиновой активности, улучшение качества жизни.

Под руководством И. О. Маринкина (2017-2019) были проведены работы по обоснованию использования лечебной грязи озера Карачи у женщин с ХЭ [71]. Исследователями было доказано, что при нормальной толщине эндометрия существенно снижается содержание иммунокомпетентных клеток в пайпель-биоптатах.

В работе С. В. Черномазова (2018) впервые представлено научное обоснование включения лечебных грязей в комплекс лечения больных с обострением ХВЗОМТ [137]. Автором показаны обезболивающий эффект пелоидотерапии, ее нормализующее влияние биотоп влагалища, а также на предотвращение прогрессирования спаечного процесса в малом тазу.

О. В. Ремнёвой и соавт. (2022) представлены природные лечебные факторы Алтайского края и высокая эффективность их применения при ХЭ, благоприятное воздействие на восстановление функции и рецептивности эндометрия [100].

О лечебных свойствах глин-тереклитов РСО-А свидетельствуют работы А. С. Кайсиновой и соавт. (2018-2020), Л. В. Цаллаговой и соавт. (2011-2022) [43, 44, 45, 68, 131, 133]. Ими показаны противовоспалительный, иммуномодулирующий, обезболивающий и др. лечебные эффекты глинолечения, обусловленные их позитивным влиянием на обменные процессы, кровообращение органов малого таза, иммунорезистентность и др. Под руководством профессора Л. В. Цаллаговой проведен ряд научно-исследовательских работ по разработке технологий восстановительного лечения женщин с ХВЗОМТ, осложненным нарушением репродуктивной функции (2009-2022). В лечебных программах были использованы природные лечебные факторы РСО-А: минеральные воды различного состава (йодобромные, сероводородные, углекислые) и глины-тереклиты. На доказательном уровне было продемонстрировано, что при включении этих факторов в программы лечения данной категории женщин существенно повышалась эффективность лечебных мероприятий за счет

улучшения гемодинамики органов малого таза, нормализующего влияния на основные биорегуляторные системы организма.

Повышение эффективности лечебных мероприятий при прегравидарной подготовке пациенток с ХЭ при включении пелоидотерапии (глин-тереклитов РСО-А) было получено Д. К. Алборовым (2018) [3]. Автором было показано, что улучшения состояния эндометрия произошло за счет позитивного влияния пелоидотерапии на регионарную гемодинамику, обменные и иммунные процессы.

В целом, выявленные противовоспалительный, иммуномодулирующий, противоотечный, обезболивающий, репаративный лечебные эффекты пелоидотерапии, ее благоприятное воздействие на кровоснабжение органов и тканей обуславливает ее применение в восстановительном лечении больных ХЭ.

Таким образом, проведенный анализ отечественных и зарубежных баз литературных источников PubMed, eLIBRARY.RU, Российский индекс научного цитирования и др. свидетельствует о целесообразности настоящей диссертационной работы, посвященной вопросам этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции.

Анализируя вышеприведенные литературные источники, складывается впечатление о бессистемном применении, в тоже время эффективных при ХЭ и репродуктивных нарушениях ЛФФ. При этом используемые Д. К. Алборовым (2018), Х. С. Амерхановой и соавт. (2019), Н. А. Буровой и соавт. (2019), М. В. Ипатовой и соавт. (2008-2015), Л. В. Цаллаговой и соавт. (2009-2019) пролонгированные схемы восстановительного лечения данной категории пациенток не в полной мере охватывают все патогенетические аспекты этого сложного заболевания, в том числе его фазности [3, 4, 11, 39, 131, 133]. Основная гипотеза и новизна настоящего исследования базируется на 3-х этапном применении ЛФФ. Так, предполагается, что на 1-ом этапе целесообразно использовать факторы, в большей степени направленные на подавление воспалительной реакции (внутриматочные инстилляци и МЛТ); на 2-м – на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и

электростимуляция, ИНЭСП); на 3-м – на восстановление рецепции и, как следствие, репродуктивной функции (глины-тереклиты РСО-А). Безусловно, перечисленные ЛФФ во многом имеют схожие механизмы лечебного действия (например, электростимуляция и теплолечение оказывают выраженный эффект на локальное кровообращение, трофику и репарацию), оказывая позитивное синергическое и/или компорантное, одновременно с этим и пролонгированное влияние на важнейшие звенья саногенеза данной патологии.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Методология и дизайн исследования

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование в параллельных группах, проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России «Проблемы охраны материнства и детства». Клинические исследования проведены на базе женских консультаций № 1 и 4 города Владикавказа.

В исследование было включено 103 пациентки детородного возраста с ХЭ и репродуктивными нарушениями, проживающие в РСО-А.

*Критерии включения в исследование:*

- пациентки с верифицированным диагнозом ХЭ с репродуктивными нарушениями;
- возраст женщин от 21 до 39 лет;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

*Критерии невключения в исследование:*

- общие противопоказания к проведению физиотерапевтических процедур;
- пороки развития наружных и внутренних половых органов;
- прием гормональных препаратов;
- отказ от участия в исследовании.

*Критерии исключения из исследования:*

- развитие обострения патологического процесса в ходе реализации разработанной программы лечения;
- несоблюдение утвержденного протокола диагностики и лечения.

Протокол исследования сформирован в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи на основе федеральных клинических рекомендаций по воспалительным заболеваниям органов малого таза (2021) и

женскому бесплодию (2020), утвержден на заседании Комитета по этике ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (от 24.12.2020 № 14).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленных цели и задач методом простой рандомизации было сформировано 2 группы: в контрольной группе (КГ) 49 пациенток получали

лечение в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по ведению больных с ХВОМТ и бесплодием, в основной группе (ОГ) – 54 пациентки получали лечение по разработанной нами программе трехэтапного восстановительного лечения с применением природных ЛФФ Северной Осетии-Алании.

## 2.2. Методы исследования

Протокол обследования включал диагностические методы в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [14, 23, 33]. При этом все клинко-лабораторные и функциональные исследования были проведены в лютеиновую фазу менструального цикла, когда под воздействием прогестерона слизистая эндометрия готова к процессу nidации (рецептивная фаза). За нормативные значения были приняты показатели 30 здоровых женщин в возрасте от 21 до 39 лет, проживающих в РСО-А (все исследования были проведены в лютеиновую фазу менструального цикла).

### Анамнез болезни:

- оценка субъективных жалоб – наличие болей внизу живота и выделений, нарушений менструального цикла, диспареунии;
- анализ сведений о перенесенных ХВЗОМТ, прерывании беременности, оперативных вмешательствах на женских половых органах.

### Анамнез жизни:

- изучение сведений о гинекологической и соматической патологии.

### Бимануальное исследование:

- анализ степени болезненности тракций шейки матки;
- определение степени болезненности при пальпации сводов;
- оценка плотности и размеров матки.

Для оценки интенсивности клинических проявлений (болевого синдрома, белей, диспаурии) использовали шкалу Лайкерта в баллах от 0 (отсутствие симптоматики) до 3-х (интенсивное проявление симптоматики). Нормативные значения составили: боли внизу живота – 0,35 [0,31 ; 0,38] баллов; бели – 0,33 [0,30 ; 0,36] баллов; диспаурия – 0,48 [0,44 ; 0,51] баллов.

#### Исследование микробиоценоза полости матки:

- посев биоматериала (аспират из полости матки) на хромогенные дифференциально диагностические среды CHROMagar (Россия) для определения видового состава бактерий и их чувствительности к антибактериальным препаратам (методом бумажных дисков, пропитанных антибиотиками (Россия));
- определение инфекций, передающихся половым путем, в аспирате из полости матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением реагентов «РИБО-преп» (Россия).

#### Изучение состояния иммунного статуса

- определение в аспиратах из полости матки степени нарушений соотношения цитокинов путем цитокинового профилирования с использованием набора Pro Human Cytokine 17-plex Assay (Соединенные Штаты Америки): провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – TNF- $\alpha$  (норма – 22,1 [21,0 ; 23,2] нг/мл), ИЛ-1 $\beta$  (норма – 0,18 [0,15 ; 0,21] нг/мл), ИЛ-2 (норма – 1,18 [1,15 ; 1,18] нг/мл), ИЛ-6 (норма – 38,4 [37,1 ; 39,8] нг/мл) и противовоспалительных ИЛ-4 (норма – 0,41 [0,38 ; 0,44] нг/мл) и ИЛ-10 (норма – 48,5 [47,3 ; 49,8] нг/мл);
- анализ содержания в строме эндометрия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) определяли при иммуногистохимическом исследовании методом мультиплексного анализа с использованием стандартизованных коммерческих наборов «Flexset» (Соединенные Штаты Америки), (норма – 62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл);

- экспрессию фактора, ингибирующего лейкемию (LIF) определяли при иммуногистохимическом исследовании на мембранах клеток стромы эндометрия при подсчете процента окрашенных ядер в поле зрения, при коричневом окрашивании клеток – расчет проводился по шкале Лайкерта в баллах от 0 (отсутствие окрашивания) до 3-х (интенсивное окрашивание), (норма – 7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл);
- уровень лактоферрина в строме эндометрия изучали иммуноферментным методом с применением реактивов «Вектор-Бест» (Россия), (норма – 1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л).

#### Изучение состояния гормонального статуса

В раннюю фолликулиновую фазу цикла (на 3-4 день менструального цикла) в периферической крови, полученной при пайпель-биопсии, определяли концентрацию эстрадиола – E2 (норма – 87,9 [84,0 ; 91,7] п/моль/л), во второй лютеиновой фазе (20-22 день) – прогестерона (норма – 6,5 [6,0 ; 6,9] н/моль/л) с использованием наборов реактивов для иммуноферментного анализа DRG («ДРГ инструмент, Г.М.Б.Х.», Германия).

#### Изучение уровня оксипролина в суточной моче

Для оценки антифибротического эффекта разработанной нами технологии определяли уровень оксипролина в суточной моче по методу П. Н. Шараева (1981). Нормативные значения составили 54,4 [49,1 ; 60,2] ммоль/сут.

#### Определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии

Экспрессию рецепторов эстрогенов (ER $\alpha$ ) и прогестерона (PR) осуществляли иммуногистохимическим методом с применением мышиных моноклональных антител фирмы «ДАКО» (Дания) с использованием

гистологической шкалы HSCORE (Histochemical score) по формуле  $HS = 1a + 2b + 3c$ , где  $a$  – процент слабоокрашенных клеток,  $b$  – умеренно и  $c$  – интенсивно окрашенных клеток, а цифровые обозначения – степень интенсивности окрашивания. При этом степень выраженности экспрессии составляла: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 баллов – слабая экспрессия; 101-200 – умеренная; 201-300 – выраженная экспрессия. Нормативные значения ER в железах составили 114,6 [112,8 ; 116,2] %, в строме – 102,2 [100,5 ; 104,6] %, PR в железах – 77,4 [75,0 ; 79,2] %, в строме – 274,6 [271,3 ; 277,5] %.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на ультразвуковом сканере «ToshibaAplio» (Германия), у всех пациенток определяли размеры матки, эхогенность и толщину срединного М-эхо. Исследования были проведены в лютеиновую фазу менструального цикла.

Допплерография сосудов матки проводилась во 2-й фазе менструального цикла, изучали уровни пульсационного индекса (PI) и индекса резистентности (RI), систоло-диастолического соотношения (S/D) в сосудах матки (аркуатных, радиальных, базальных и спиральных). Нормативные значения в среднем составили, соответственно, 0,76 [0,71 ; 0,80], 0,51 [0,46 ; 0,55] и 2,47 [2,39 ; 2,53].

### 2.3. Методы лечения

Методом случайных чисел пациентки были распределены в 2 группы. В контрольной группе (КГ) лечение проводилось в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по ХВЗОМТ и Бесплодию, для пациенток основной (ОГ) была разработана трехэтапная программа восстановительного лечения [14, 33].

Программа восстановительного лечения пациенток ОГ и КГ представлена на рисунке 2.

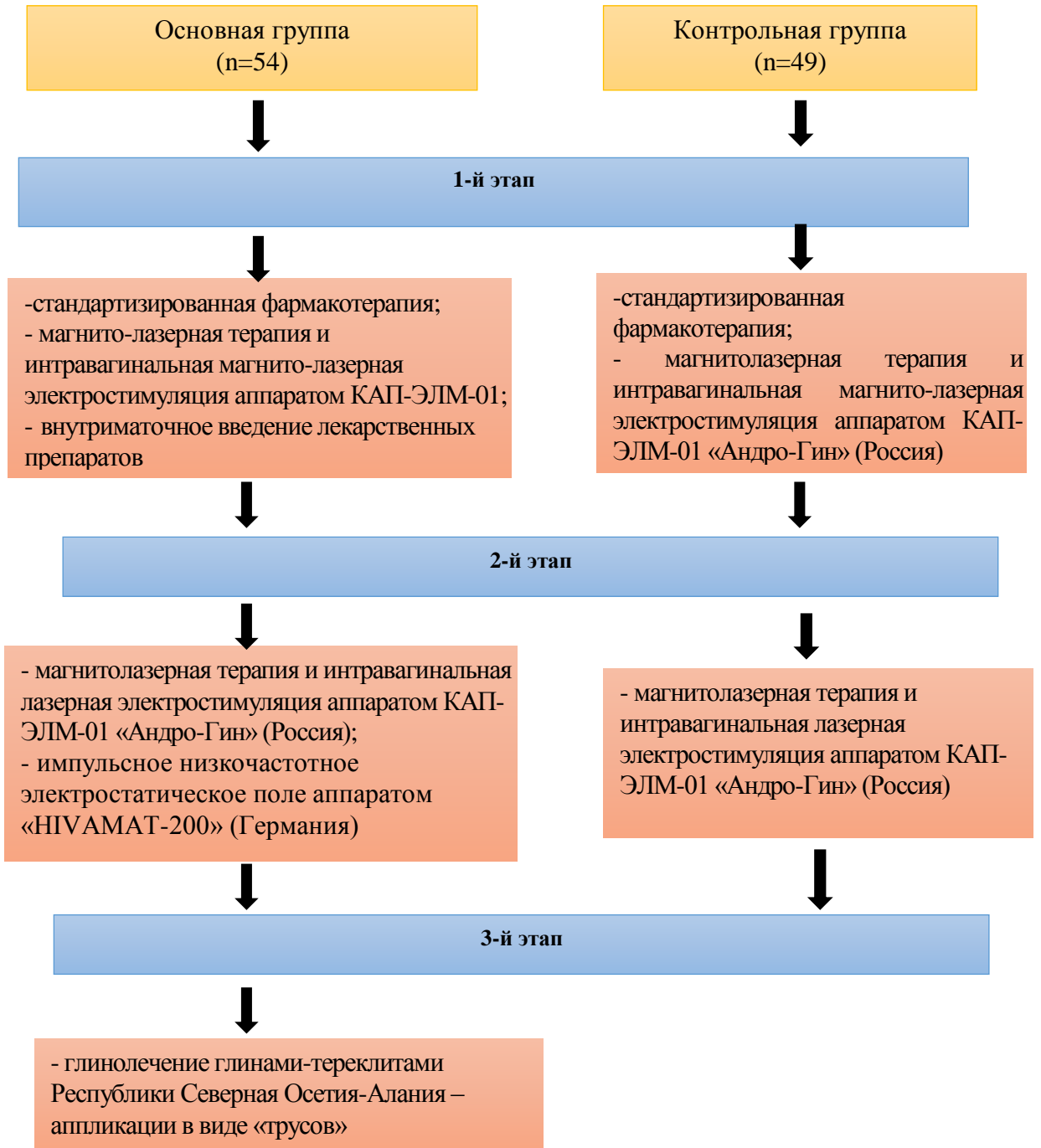


Рисунок 2. Схема этапного восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями

### Программа лечения пациенток ОГ

#### *на 1-ом этапе:*

- стандартизированная фармакотерапия: антибактериальные препараты широкого спектра действия в течение 14 дней – Левофлоксацин из группы фторхинолонов, по 500 мг, перорально, 1 раз в день и Метронидазол (Metronidazole), по 500 мг, перорально, 2 раза в день;

- симультанная физиотерапия аппаратом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» (Россия) – МЛТ проводилась с использованием терапевтического датчика, расположенного над лоном; применялся непрерывный режим инфракрасного излучения (0,85 мкм), при мощности – 5 Вт, частоте модуляции – 1000 Гц и магнитной индукции – 40 мТл; интравагинально осуществляли МЛТ при длине волны 0,85 мкм (полупроводниковый сектор) и 0,95 мкм (светодиодный спектр) при суммарной мощности – 7 мВт и магнитной индукции – 15 мТл совместно с электростимуляцией от того же внутривагинального датчика-электрода, асимметричными биполярными импульсами, в середине воздействия чередовали полярность (по 10 мин), при частоте – 100 Гц, пачками 10 с и интервалом – 1 с; процедуры проводились ежедневно, общая продолжительность процедуры – 20 мин на сеанс, на курс лечения – 10 процедур;

- внутриматочное введение лекарственных препаратов – в полость матки вводили катетер-баллон Фолея, посредством которого больной ежедневно вводили антибактериальный препарат Цефтриаксон (Ceftriaxone) из группы цефалоспоринов, 1,0 г, а через 5 мин – 3,0 тыс.ед. ферментного препарата Лонгидазы® (Longidaza®), на ночь во влагалище вводили одну таблетку Тержинана (Tergynan); на курс лечения – 6 процедур;

#### *на 2-ом этапе:*

- продолжение симультанной физиотерапии от аппарата «Андро-Гин»: терапевтическим датчиком МЛТ по той же методике; интравагинально процедуру проводили уретральным излучателем лазерным с электростимулятором, при этом

полостной электрод вводили в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, воздействовали ассиметричными биополярными импульсами пачками с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, частоту по мере стихания остроты процесса в каждую процедуру уменьшали на 10 Гц, доводя ее до 50 Гц; уменьшая длительность пачки каждую процедуру на 1 с, доводя до 5 с, при интервале – 1 с; амплитуду определяли индивидуально, ориентируясь на безболезненность ощущений вибрации, распространяющейся внутрь и/или сокращений мышц передней брюшной стенки; общая продолжительность процедуры – 20 мин за сеанс; процедуры проводились ежедневно; на курс лечения – 8 процедур;

- импульсное низкочастотное электростатическое поле – воздействие осуществляли аппаратом «НIVAMAT-200» (Германия) ручным аппликатором (диаметром 95 мм) контактно на надлобковую область, при этом женщина сама удерживала в руке нейтральный электрод; при частоте пульсации – от 15 до 160 Гц; соотношении длительности импульса и паузы – 1:1 (режим 3); интенсивности – 50%, продолжительности – 15 минут; процедуры проводились через день, на курс – 8 процедур;

*на 3-ем этапе:*

- глинолечение сульфатными магниевыми-натриевыми лечебными глинами-тереклитами Республики Северная Осетия - Алания: аппликации лечебной глины на трусиковую зону при температуре глины – 39-40°C, продолжительность воздействия – 15 мин, процедуры проводили 3 дня подряд, с последующим днем отдыха, курс лечения – 8 процедур. На время менструаций курс глинолечения прерывали.

Программа лечения пациенток КГ. Пациентки КГ получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, которое включало стандартизированную фармакотерапию и МЛТ с интравагинальной электростимуляцией по схемам, аналогичным используемым в ОГ, на 1-ом и 2-ом этапах.

Весь период лечения пациентки обеих групп применяли барьерную контрацепцию.

#### 2.4. Критерии эффективности восстановительного лечения

Критериями эффективности восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями служили:

- нивелирование болевого, диспепсического синдромов, диспареунии;
- коррекция иммунных, метаболических и гемодинамических нарушений;
- реверсия активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса;
- восстановление репродуктивной функции.

#### 2.5. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ был проведен с использованием программы STATISTICA-13. Все данные были сведены в таблицу Excel, в которой в строках были данные пациента, а в столбцах – переменные, являющиеся закодированными диагнозами. Переменные в таблице были номинальные, дихотомические, т.е. принимают 2 значения: 1 – присутствие и 0 – отсутствие патологических признаков. Были использованы следующие критерии: Колмогорова-Смирнова, позволяющему определить соответствие данных нормальному распределению; хи-квадрат Пирсона для сравнения клиничко-лабораторных и функциональных показателей; Пирсона (r) для осуществления корреляционного анализа; Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые); тест Мак-Немара. Средние величины представлены в виде медиан (Me) и процентилей 25-75 (LQ; HQ). Уровень значимости достоверности различий составил  $p < 0,05$ .

### Глава 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

3.1. Оценка заболеваемости хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в Республике Северная Осетия-Алания. Определение потребности данного контингента больных в восстановительном лечении.

Согласно основным направлениям отечественного здравоохранения, коэффициент рождаемости в 2024 г. должен быть 1,7. В 2019 году данный показатель составил 1,5, что недостаточно для нормализации демографической ситуации в России.

Одним из сдерживающих факторов нормализации демографической ситуации в России является высокая частота женского бесплодия, которая, по данным российских ученых составляет 273,8 случая на 100 тыс. женщин от 18 до 49 лет [33, 103, 104, 108].

Важным демографическим показателем уровня рождаемости является суммарный коэффициент рождаемости, который отражает сколько в среднем родила бы одна женщина на протяжении всего репродуктивного периода (от 15 до 49 лет) при сохранении в каждом возрасте уровня рождаемости того года, для которого вычисляется показатель независимо от смертности и от изменений возрастного состава [26, 36].

В таблице 1 представлена динамика суммарного коэффициента рождаемости за 2012-2021 гг. по Российской Федерации, Северо-Кавказскому федеральному округу и РСО-А.

Таблица 1 – Динамика суммарного коэффициента рождаемости в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе и Республике Северная Осетия-Алания за 2012-2021 гг. (данные Росстата)

Годы	Российская Федерация	Северо-Кавказский федеральный округ	Республика Северная Осетия-Алания
	Число родившихся живыми на 1000 женщин		
2012	1,69	2,0	1,96
2013	1,71	1,99	1,98
2014	1,75	2,03	2,01
2015	1,78	1,98	1,93
2016	1,76	1,94	1,89
2017	1,62	1,87	1,75
2018	1,58	1,84	1,83
2019	1,50	1,78	1,75
2020	1,50	1,89	1,72
2021	1,50	1,77	1,71

Как видно из таблицы 1, в России уровень рождаемости за последние 10 лет (с 2012 по 2021) снизился на 11,2%, по Северо-Кавказскому федеральному округу данный показатель снизился на 12,8%, по РСО-А – аналогичная динамика [6, 115]. При этом, следует отметить, что за 2021 год суммарный коэффициент рождаемости по Северо-Кавказскому федеральному округу выше российского на 15,2%, по РСО-А – выше на 12,2%. Однако, несмотря на то, что суммарный коэффициент рождаемости по РСО-А в 2021 г. равен намеченным президентом на 2024 год цифрам, если проанализировать динамику за 2012-2021 годы, то по республике наблюдается четкое снижение показателя рождаемости и при такой тенденции к 2024 году показатель составит 1,6.

Как известно, одной из причин снижения рождаемости является бесплодие [104, 127]. Распространенность женского бесплодия за последние годы в России составляет 273,8 случая на 100 тыс. женщин от 18 до 49 лет [23, 28, 33, 103].

В Российской Федерации частота бесплодных браков последние годы в среднем составляет 17-24%, тогда как по данным Всемирной организации

здравоохранения критическим для демографической ситуации в стране является показатель 15%. В РСО-А данный показатель за 2018-2020 гг. составляет в среднем 17-18,4%, а с учетом намечающейся тенденции к снижению уровня рождаемости по данным Росстата за 2012-2021 гг., это следует расценивать как критическую для демографической ситуации в республике.

Согласно анализу данных статистической формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за 2017-2021 гг. в РСО-А заболеваемость воспалительными болезнями женских тазовых органов составила:

- 2017 г. – 7490 чел.;
- 2018 г. – 1545 чел.;
- 2019 г. – 5486 чел.;
- 2020 г. – 4760 чел.;
- 2021 г. – 4242 чел.

На рисунке 3 представлена частота женского бесплодия в РСО-А за последние 5 лет, свидетельствующая о серьезности демографических проблем в республике, особенно в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции и специальной военной операцией на Украине 2022 года. Следует отметить, что, несмотря на снижение частоты женского бесплодия, уровень рождаемости остается низким, особенно по отношению к соответствующим данным в соседних республиках (Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Республика Дагестан).

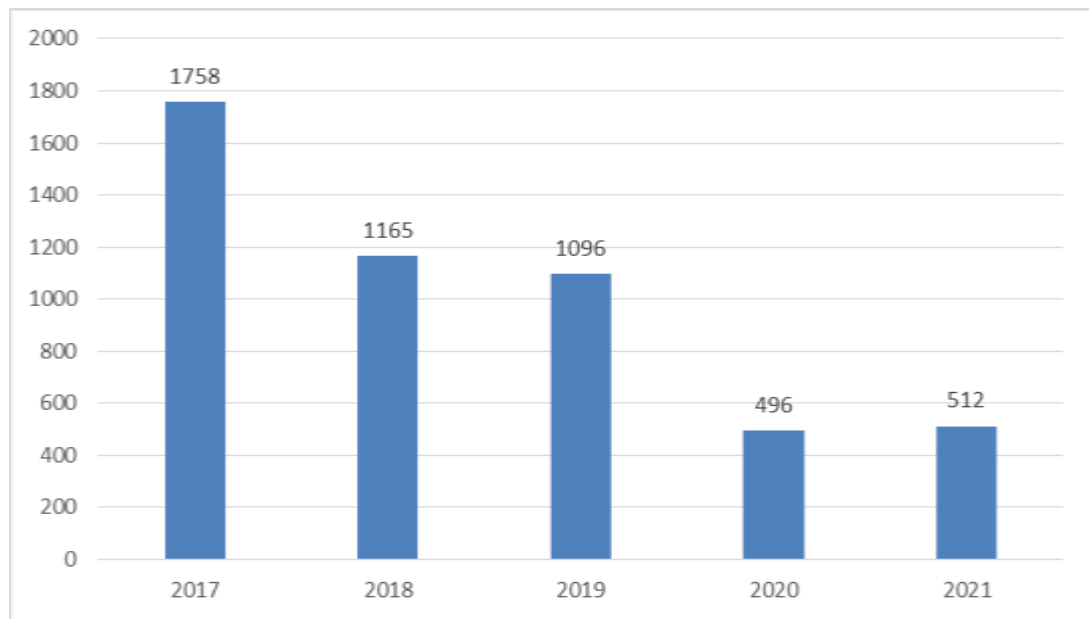


Рисунок 3. Частота женского бесплодия в Республике Северная Осетия-Алания за 2017-2021 гг.

Проведенный анализ показывает высокую сопряженность между частотой женского бесплодия и заболеваемостью воспалительными болезнями женских тазовых органов ( $r=+0,78$ ;  $p<0,001$ ).

Основанием к проведению восстановительного лечения пациенткам с ХЭ и репродуктивными нарушениями явились клинические рекомендации:

- Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации (М., 2021) [14];
- Женское бесплодие: Клинические рекомендации (М., 2021) [33].

Таблица 2 – Показатели потребности женского населения репродуктивного возраста Республики Северная Осетия-Алания с хроническим эндометритом в восстановительном лечении за 2021 г.

Показатели	Значения
Количество больных на 1000 населения	32,9
Доля нуждающихся в лечении от всех лечившихся стационарно/амбулаторно больных	31,5
Число дней проведения медицинской реабилитации (на 1 случай заболевания)	14

Для расчета показателя потребности в восстановительном лечении пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями мы использовали методику, разработанную специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, применяя формулу: «Количество нуждающихся в восстановительном лечении = Количество больных на 1000 населения x Доля нуждающихся в лечении от всех лечившихся стационарно/амбулаторно больных / 100»; статистические формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и № 14 «Сведения о деятельности стационара» [93].

В целом, показатель заболеваемости ХЭ в РСО-А в 2021 году составил 32,9 на 1000 населения, потребность в восстановительном лечении при этом составила 31,5 на 1000 населения. Следует отметить, что по статистическим данным женских консультаций № 1 и 3 г. Владикавказа в 2021 г. восстановительное лечение с применением ЛФФ получили всего 56,8% пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями от общего числа нуждающихся в данном терапевтическом вмешательстве.

### 3.2. Клинико-лабораторные и функциональные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии

В исследовании приняли участие 103 женщины с ХЭ и репродуктивными нарушениями, средний возраст которых составил  $34,2 \pm 4,8$  года, из них в возрасте от 21 года до 25 лет – 26 чел. (25,2%), 26-30 лет – 32 (31,0%), 31-35 лет – 28 (27,2%), 36-40 лет – 12 (11,8%), 41-45 лет – 5 (4,8%), что представлено на рисунке 4.

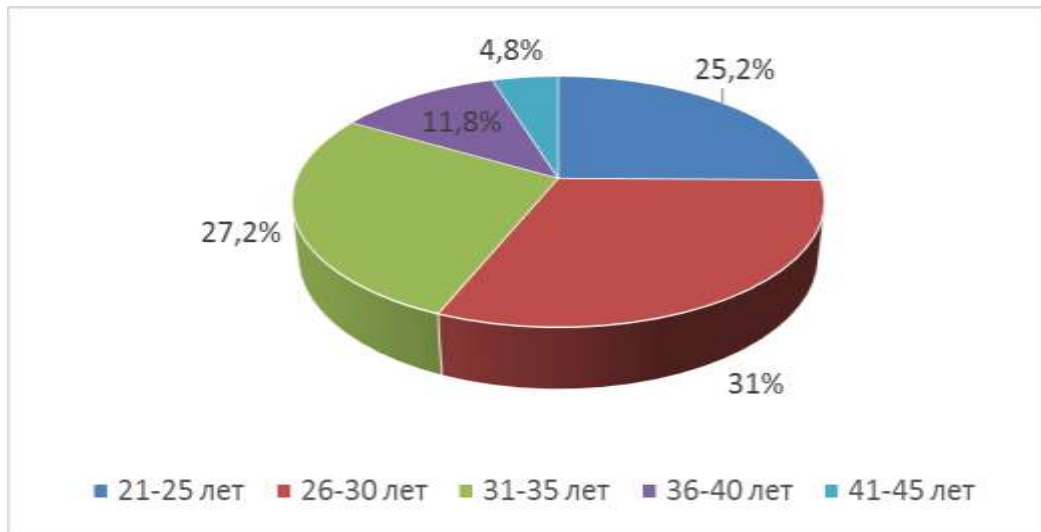


Рисунок 4. Распределение пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по возрасту

Из 103 пациенток с ХЭ у 62 (60,2%) бесплодие было вторичным, у 41 (39,8%) – первичным (Рисунок 5). При этом средний период наблюдения женщин по поводу бесплодия составил  $4,86 \pm 0,34$  года. Необходимо отметить, что первичное бесплодие чаще отмечалось у пациенток возрастных групп 21-30 лет ( $r=+0,58$ ;  $p<0,001$ ).

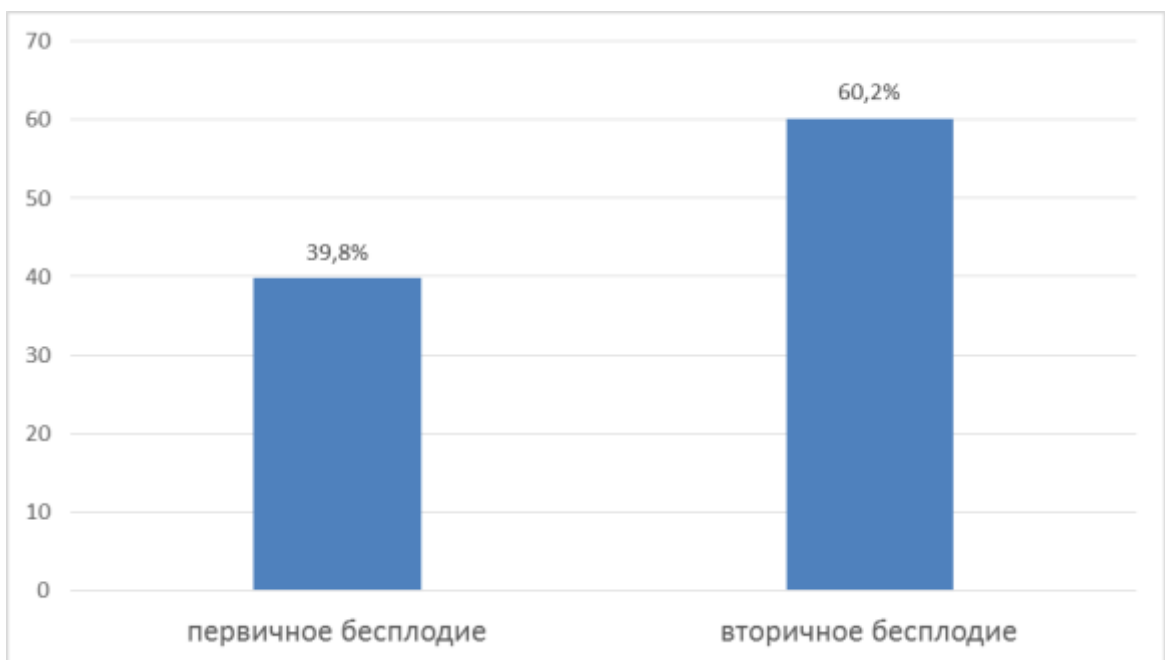


Рисунок 5. Градация пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по виду бесплодия

У женщин с вторичным бесплодием в анамнезе отмечалось от 2 до 5 беременностей, при этом у 42,7% беременность завершилась одними родами, у 34% – было по 2 родов. Родоразрешение путем операции кесарево сечение имело место у 43,7% больных.

Неудачные попытки ВРТ имелись у 62 (60,2%), структура представлена на рисунке 6.

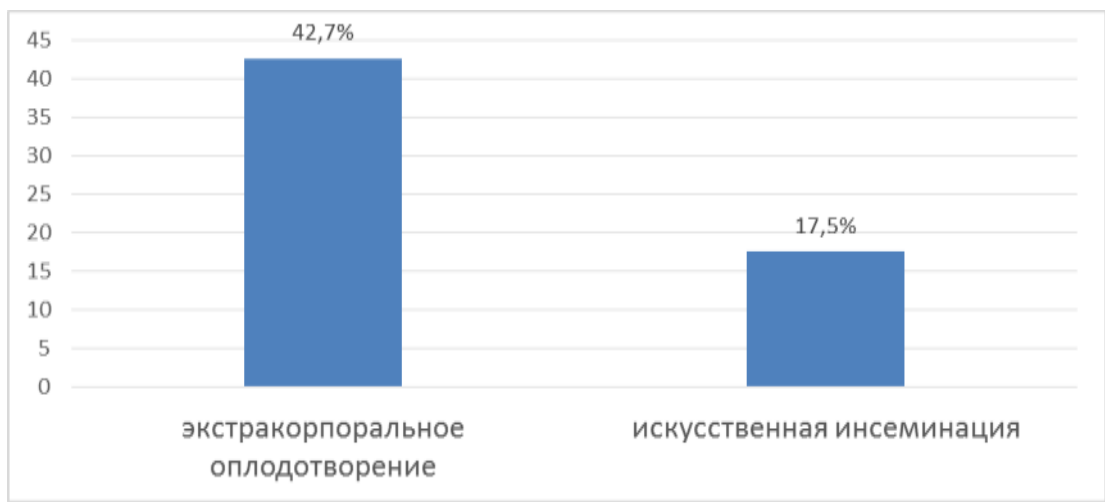


Рисунок 6. Частота неудачных попыток зачатия при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий

68 (66,0%) пациенток отмечали в анамнезе аборт, из них у 12 (17,6%) – 2 и более аборта. Диагностические выскабливания полости матки были проведены 58 (56,3%) женщинам.

В структуре гинекологической патологии у 92 (89,3%) наблюдаемых пациенток преобладало нарушение менструального цикла (Таблица 3). При этом менструальный цикл в среднем составлял  $28,26 \pm 2,8$  дней, у 63 из 92 (68,5%) длительность *mensis* была  $2,93 \pm 0,12$  дня, в виде скудных кровяных выделений. У 29 из 92 (31,5%) *mensis* отмечались в течение  $4,87 \pm 0,14$  дней, обильные с последующими мажущими кровянистыми выделениями в течение еще 3-4 дней.

Таблица 3 – Структура гинекологической и соматической патологии у пациенток с хроническим эндометритом

Нозология	Больные (n=103)	
	абс.	%
Гинекологические заболевания		
Нарушения менструального цикла	92	89,3
Хронические сальпингиты и оофориты	73	70,8
Хронические кольпиты и вагиниты	54	52,4
Оперативные вмешательства на яичниках	14	13,6
Кесарево сечение	45	43,7
Миома	15	14,6
Внутриматочные кровотечения	12	11,6
Заболевания, передающиеся половым путем	67	65,0
Соматическая патология		
Заболевания органов пищеварения	25	24,3
Заболевания крови (анемии беременных)	22	21,4
Заболевания мочевыделительной системы	20	19,4
Заболевания нервной системы	14	13,6
Болезни органов дыхания	12	11,6
Заболевания костно-мышечной системы	8	7,8
Болезни органов кровообращения	8	7,8
Болезни эндокринной системы	6	5,8

Сопутствующая гинекологическая патология в виде воспалительных заболеваний придатков матки и влагалища отмечалась в подавляющем большинстве случаев, при этом отмечалась высокая прямая корреляция с инфекциями, передающимися половым путем ( $r=+0,69$ ;  $p<0,001$ ), абортами ( $r=+0,62$ ;  $p<0,001$ ).

Из соматической патологии преобладали болезни органов пищеварения в виде хронического холецистита, хронического гастродуоденита; анемии беременных; болезни мочевыделительной системы в виде хронического пиелонефрита, цистита; болезни органов дыхания в виде хронического бронхита, что в целом согласуется с мнением других исследователей, занимающихся данной проблемой [3, 46, 58, 77, 89, 102]. Следует отметить, что во всех случаях медицинская помощь оказывалась в амбулаторных условиях, госпитализации не требовалось.

Оценка клинико-лабораторных и функциональных показателей проводилась в лютеиновую фазу.

#### Оценка клинической симптоматики в исходном состоянии

Как считают А. В. Шуршалина (2007), Е. К. Яковчук и соавт. (2016), в настоящее время почти у половины пациенток заболевание протекает бессимптомно, в вялотекущей форме [142, 143, 145].

Субъективные и объективные показатели у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Субъективные и объективные показатели у пациенток с хроническим эндометритом в исходном состоянии

Показатели	Основная группа (n=54) абс ; %	Контрольная группа (n=49) абс ; %
Субъективный статус		
Боли внизу живота	26 ; 48,1	24 ; 48,9
Дискомфорт во влагалище	36 ; 66,7	33 ; 67,3
Бели	16 ; 29,6	14 ; 28,6
Диспареуния	25 ; 46,3	23 ; 46,9
Нарушение менструального цикла	50 ; 92,6	45 ; 91,8
Бимануальное исследование		
Болезненные тракции шейки матки	34 ; 62,9	30 ; 61,2
Болезненность при пальпации сводов	32 ; 59,2	28 ; 57,1
Увеличение и уплотнение матки	26 ; 48,1	24 ; 48,9

Боли внизу живота отмечались в среднем у 48,5% женщин, дискомфорт во влагалище – у 66,9%, бели в виде периодически появляющихся выделений из наружных половых путей – у 29,1%. Диспареунию отмечали 46,6% пациенток. Нарушения менструального цикла в среднем отмечались у 92,2% наблюдаемых, в основном, в виде укорочения менструального кровотечения до 2-3 дней, в виде скудных кровяных выделений, причем более чем в половине случаев менструации были болезненными. Следует отметить, что данные показатели превышали нормативные значения в популяции в 2,5-3 раза.

При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки и боль при пальпации сводов отмечалась в среднем у 60,1% пациенток, увеличение и уплотнение матки – у 48,5% наблюдаемых.

Проведенный матричный корреляционный анализ показал, что более всего боли отмечались у пациенток с вторичным бесплодием ( $r=+0,58$ ;  $p<0,001$ ), сопутствующим хроническим сальпингитом ( $r=+0,64$ ;  $p<0,001$ ). Высокая сопряженность наблюдалась между диспареунией и возрастом ( $r=+0,65$ ;  $p<0,001$ ), дискомфортом во влагалище ( $r=+0,59$ ;  $p<0,001$ ).

#### Исследование микробиоценоза полости матки

Как видно из таблицы 5, выявление генома ДНК методом ПЦР из аспирата полости матки в 89,3% случаев у пациенток определялись различные инфекции, более чем в 70% случаев смешанные, что определяло хронизацию процесса ( $r=+0,62$ ;  $p<0,001$ ), неэффективность фармакотерапии ( $r=+0,65$ ;  $p<0,001$ ), соответствующие литературным данным [11, 52, 101, 174].

Таблица 5 – Данные микробиоценоза аспирата из полости матки

у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии

Показатели	Основная группа (n=54) абс ; %	Контрольная группа (n=49) абс ; %
Candida spp.	30 ; 55,5	27 ; 55,1
Ureaplasma urealitikum	26 ; 48,1	23 ; 46,9
Mycoplasma hominis	23 ; 42,6	21 ; 42,8
Mycoplasma genitalium	29 ; 53,7	27 ; 55,1
Gardnerella vaginalis	18 ; 33,3	17 ; 34,7
Chlamydia trachomatis	19 ; 35,2	17 ; 34,7
Staphylococcus saprofitikus	38 ; 70,3	35 ; 71,4
Streptococcus spp.	30 ; 55,5	27 ; 55,1
Lactobacillus spp.	24 ; 44,4	22 ; 44,9
Enterobacterium spp.	39 ; 72,2	37 ; 75,5
Herpes genitalis	18 ; 33,3	16 ; 32,6
Cytomegalovirus	10 ; 18,5	9 ; 18,4

Следует отметить, что при ПЦР-диагностике аспирата из матки возбудителей Epstein Barr Virus и Klebsiella не определялось.

#### Исследование локального иммунного статуса

В исследованиях С. С. Аганезова и соавт. (2019), О. А. Мелкозеровой и соавт. (2018), Д. В. Погорелко (2016), М. Dorostghoal et al. (2018), М. Р. Karizbodagh et al. (2017) продемонстрировано, что в последние годы основными диагностическими маркерами ХЭ является определение иммунного статуса женщин с акцентом на цитокиновую активность [2, 74, 92, 157, 166].

Иммунные показатели в аспирате из полости матки у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Иммунные показатели в аспирате из полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии (21-23 сутки менструального цикла)

Показатели (нормативные значения, единицы измерения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]	Контрольная группа (n=49) Me [LQ; HQ] <sub>p</sub>
Интерлейкин ИЛ-1 $\beta$ (0,18 [0,15 ; 0,21] нг/мл)	0,46 [0,43 ; 0,49]	0,43 [0,41 ; 0,45]
Интерлейкин ИЛ-2 (1,18 [1,15 ; 1,18] нг/мл)	1,82 [1,68 ; 1,96]	1,79 [1,68 ; 1,90]
Интерлейкин ИЛ-6 (38,4 [37,1 ; 39,8] нг/мл)	82,5 [79,8 ; 85,2]	81,3 [78,9 ; 83,7]
Фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ (22,1 [21,0 ; 23,2] нг/мл)	28,4 [27,2 ; 29,6]	29,4 [27,9 ; 30,9]
Интерлейкин ИЛ-10 (48,5 [47,3 ; 49,8] нг/мл)	37,2 [35,7 ; 38,7]	37,6 [36,2 ; 39,0]
Интерлейкин ИЛ-4 (0,41 [0,38 ; 0,44] нг/мл)	0,25 [0,23 ; 0,27]	0,27 [0,24 ; 0,30]
Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл)	104,6 [99,8 ; 109,4]	106,3 [110,7 ; 101,9]
Фактор, ингибирующий лейкемию LIF (7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл)	4,18 [4,05 ; 4,31]	4,14 [4,03 ; 4,25]
Белковые компоненты иммунитета		
Лактоферрин (1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л)	1,46 [1,38 ; 1,51]	1,45 [1,37 ; 1,50]

При изучении степени нарушений иммунного статуса в аспиратах из полости матки сниженная иммунореактивность определялась у всех наблюдаемых в соответствии с критериями включения – в среднем в 1,5-1,8 раза, что

согласуется с данными В. В. Лихачевой и соавт. (2017), А. В. Шуршалиной и Т. А. Демура (2011), Н. J. Park et al. (2016), J. Ju et al. (2014), которыми была констатирована высокая степень сопряженности иммунных нарушений с развитием ХЭ [65, 142, 164, 182].

Концентрация VEGF в аспирате из полости матки, свидетельствующая об активности ХЭ, во всех случаях была достоверно значимо ( $p < 0,01$ ) выше нормативных значений, что соответствует данным Д. А. Ниаури и соавт. (2014), Е. И. Папышевой и соавт. (2019), Л. М. Чуприненко и соавт. (2020) [78, 86, 138].

Недостаточная экспрессия LIF в эндометрии отмечалась в 80,6% случаев, при этом уровень его был ниже у пациенток с более длительным анамнезом бесплодия ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Проведенный нами анализ также подтвердил, что степень тяжести ХЭ прямо коррелировала с уровнем ИЛ-1 $\beta$  ( $r = +0,59$ ;  $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = +0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и обратно с уровнем ИЛ-10 ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, отмечалось, что уровень провоспалительных цитокинов был выше у пациентов, в анамнезе которых имелись заболевания, передающиеся половым путем ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,001$ ).

#### Исследование гормонального статуса

Уровни половых стероидных гормонов – Е2 на 3-5 дни цикла и прогестерона на 21-23 дни у всех обследуемых пациенток находились в пределах нормативных значений (Таблица 7), что не потребовало их изучения в дальнейших исследованиях.

Таблица 7 – Гормональные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]	Контрольная группа (n=49) Me [LQ; HQ]p
Прогестерон, 21-23 день цикла (6,5 [6,0 ; 6,9] нмоль/л)	6,2 [5,8 ; 6,6]	6,7 [6,2 ; 7,2]
Эстрадиол E <sub>2</sub> , 3-5 день цикла, (87,9 [84,0 ; 91,7] пмоль/л)	87,4 [83,8 ; 91,0]	88,3 [84,2 ; 92,4]

Корреляционный анализ выявил сопряженность уровня прогестерона с LIF ( $r=+0,66$ ;  $p<0,001$ ), при этом повышение концентрации VEGF сопровождалось более низкими значениями прогестерона ( $r=-0,61$ ;  $p<0,001$ ).

#### Определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии

Иммуногистохимическое исследование эндометрия в исходном состоянии с определением его рецепторного статуса (период «окна имплантации») свидетельствовало о достоверно значимом повышении экспрессии к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам (ER и PR, соответственно) в строме эндометрия, прямо коррелирующих с уровнем VEGF в эндометрии ( $r=+0,66$ ;  $p<0,001$ ) и обратно – с LIF в эндометрии ( $r=-0,64$ ;  $p<0,001$ ). Это констатировало недостаточную подготовку эндометрия для совершения процесса имплантации и снижения репродуктивной функции, что совпадало с мнением других исследователей, занимающихся данной проблемой [3, 76, 103].

Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии (на 21-23 дни менструального цикла) представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии (21-23 сутки)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]	Контрольная группа (n=49) Me [LQ; HQ]p
ER в железах (114,6 [112,8 ; 116,2] %)	169,4 [167,3 ; 172,5]	168,8 [166,2 ; 171,8]
ER в строме (102,2 [100,5 ; 104,6] %)	141,6 [139,2 ; 143,7]	140,5 [138,4 ; 142,8]
PR в железах (77,4 [75,0 ; 79,2] %)	163,4 [160,6 ; 165,9]	164,6 [161,1 ; 166,3]
PR в строме (274,6 [271,3 ; 277,5] %)	258,7 [255,4 ; 261,2]	259,5 [256,2 ; 262,1]

#### Исследование уровня оксипролина в суточной моче

О снижении оксипролина в сыворотке крови у пациенток с ХЭ свидетельствовала его умеренно повышенная экскреция в суточной моче (в 1,3-1,4 раза) в сравнении с нормативными популяционными значениями и в среднем его показатели составили 73,0 [67,1 ; 78,8] ммоль/сут при нормативных значениях 54,4 [49,1 ; 60,2] ммоль/сут. Было выявлено, что концентрация VEGF обратно коррелирует с уровнем оксипролина ( $r=-0,65$ ;  $p<0,001$ ), что еще раз подтверждает данные А. В. Шуршалиной (2007) о сопряженности цитокиновой активности и процессов склерозирования при ХЭ.

#### Допплерометрическое исследование кровотока в сосудах матки

Воспалительный процесс в матке вызывает нарушения гемодинамики в органе, что подтверждено в нашем исследовании (Таблица 9) и совпадает с данными М. М. Евсеевой (2008), Г. Г. Казарян (2021), Н. М. Мамедалиевой с соавт. (2021), Е. С. Силантьевой (2008), которыми были определены ультразвуковые маркеры нарушений маточного кровотока, развившихся в результате ХЭ [31, 42, 110].

Показатели доплерометрии сосудов матки у пациенток с ХЭ и нарушениями репродуктивной функции в исходном состоянии (на 21-23 дни менструального цикла) представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Показатели доплерометрии сосудов матки у пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции в исходном состоянии (21-23 сутки)

Параметры гемодинамики (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]	Группа контроля (n=49) Me [LQ; HQ]
аркуатные артерии		
Пульсационный индекс – PI (0,88 [0,83 ; 0,90])	1,89 [1,85 ; 1,93]	1,87 [1,83 ; 1,91]
Индекс резистентности – RI (0,59 [0,55 ; 0,64])	0,73 [0,70 ; 0,74]	0,74 [0,71 ; 0,78]
Систолю-диастолическое соотношение – S/D (3,54 [3,49 ; 3,59])	4,35 [4,27 ; 4,42]	4,32 [4,25 ; 4,38]
радиальные артерии		
Пульсационный индекс – PI (0,76 [0,72 ; 0,80])	1,24 [1,19 ; 1,27]	1,25 [1,19 ; 1,30]
Индекс резистентности – RI (0,49 [0,45 ; 0,52])	0,64 [0,60 ; 0,68]	0,65 [0,61 ; 0,72]
Систолю-диастолическое соотношение – S/D (2,50 [2,46 ; 2,54])	3,23 [3,15 ; 3,31]	3,26 [3,16 ; 3,34]
базальные артерии		
Пульсационный индекс – PI (0,61 [0,57 ; 0,65])	0,91 [0,85 ; 0,94]	0,93 [0,91 ; 0,95]
Индекс резистентности – RI (0,40 [0,36 ; 0,44])	0,55 [0,52 ; 0,58]	0,56 [0,53 ; 0,60]
Систолю-диастолическое соотношение – S/D (2,03 [1,99 ; 2,07])	2,58 [2,51 ; 2,64]	2,59 [2,53 ; 2,65]
спиральные артерии		
Пульсационный индекс – PI (0,78 [0,74 ; 0,81])	0,63 [0,60 ; 0,66]	0,64 [0,60 ; 0,68]
Индекс резистентности – RI (0,55 [0,51 ; 0,60])	0,41 [0,38 ; 0,44]	0,46 [0,43 ; 0,49]
Систолю-диастолическое соотношение – S/D (1,80 [1,76 ; 1,85])	2,32 [2,26 ; 2,38]	2,30 [2,26 ; 2,34]

Матричный корреляционный анализ показал сопряженность S/D и степени тяжести ХЭ ( $r=+0,71$ ;  $p<0,001$ ), повышением концентрации VEGF ( $r=+0,68$ ;

$p < 0,001$ ), RI и длительности заболевания ( $r = +0,70$ ;  $p < 0,001$ ), выраженностью болевого синдрома ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,001$ ).

### Ультразвуковое исследование матки

Данные сонографических показателей у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии на 21-23 дни менструального цикла (лютеиновая фаза) представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сонографические показатели матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в исходном состоянии (21-23 сутки)

Показатели	Основная группа (n=54) абс ; %	Контрольная группа (n=49) абс ; %
Увеличение размеров матки	36 ; 66,7	33 ; 67,3
Неравномерная эхогенность	38 ; 70,4	35 ; 71,4
Толщина срединного М-эхо		
5-7 мм	37 ; 68,5	33 ; 67,3
8-14 мм	10 ; 18,5	10 ; 20,5
16-18 мм	7 ; 13,0	6 ; 12,2

В 66,9% случаев у наблюдаемых пациенток при сонографии было выявлено увеличение размеров матки, в 70,9% – неравномерная эхогенность. При этом у подавляющего большинства женщин толщина срединного М-эхо была меньше нормативных значений. Была определена взаимосвязь между выраженностью гемодинамических нарушений и степенью истончения эндометрия, выражающееся снижением визуализации мелких артерий (базальных и спиральных) и высокорезистентный кровоток в сосудах матки ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ).

### Резюме

Заболеваемость хроническим эндометритом в Республике Северная Осетия-Алания в 2021 году составила 32,9 на 1000 населения, потребность в восстановительном лечении при этом составила 31,5 случаев на 1000 населения.

Клинико-лабораторное и функциональное обследование пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями показало, что в исследование включена однородная когорта женщин с наличием умеренно выраженного болевого синдрома, дисбиозом влагалища, сниженной иммунореактивностью, нарушениями гемодинамики маточных сосудов, увеличением размеров матки с истончением эндометрия в подавляющем большинстве случаев, что явилось основанием к проведению этапного восстановительного лечения с применением последовательной физиотерапии и природных лечебных факторов РСО-А.

## Глава 4. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В данной главе представлена динамика клинико-лабораторных и функциональных показателей у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями после каждого этапа восстановительного лечения (на 21-23 дни менструального цикла).

### Эффективность лечения на 1-ом этапе восстановительного лечения

Эффективность лечения на 1-ом этапе определялась по данным нивелирования клинической симптоматики и улучшения микробиоценоза в полости матки под воздействием МЛТ, интравагинальной магнитолазерной электростимуляции и лекарственных внутриматочных инстилляций, что представлено в таблицах 11 и 12.

### Динамика субъективных и объективных показателей

Как видно из анализа данных субъективных и объективных показателей до и после 1-го этапа восстановительного лечения, представленных в таблице 11, положительная динамика преимущественно отмечалась у пациенток ОГ. Так, нивелирование болей внизу живота отмечали 69,2% ( $p < 0,01$ ) больных ОГ и 50% ( $p < 0,01$ ) – КГ. При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки к концу 1-го этапа лечения отмечали 8 из 34 пациенток (процент улучшения – 76,5%,  $p < 0,01$ ) и 13 из 30 (процент улучшения – 56,7%,  $p < 0,01$ ) в КГ; болезненность при пальпации сводов – 7 из 32 (процент улучшения – 78,1%,  $p < 0,01$ ) и 12 из 28 (процент улучшения – 57,1%,  $p < 0,01$ ), соответственно.

Таблица 11 – Субъективные и объективные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 1-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=54) абс ; %	p до и после	Контрольная группа (n=49) абс ; %	p до и после	p – достоверность различий между группами
Субъективный статус						
Боли внизу живота	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,01	p<0,05
	после	8 ; 14,8		12 ; 24,5		
Дискомфорт во влагалище	до	36 ; 66,7	p<0,01	33 ; 67,3	p<0,05	p<0,05
	после	7 ; 12,9		10 ; 20,4		
Бели	до	16 ; 29,6	p<0,01	14 ; 28,6	p<0,05	p<0,05
	после	5 ; 9,3		9 ; 18,4		
Диспареуния	до	25 ; 46,3	p<0,01	23 ; 46,9	p<0,01	p<0,05
	после	8 ; 14,8		12 ; 24,5		
Бимануальное исследование						
Болезненные тракции шейки матки	до	34 ; 62,9	p<0,01	30 ; 61,2	p<0,01	p<0,05
	после	8 ; 14,8		13 ; 26,5		
Болезненность при пальпации сводов	до	32 ; 59,2	p<0,01	28 ; 57,1	p<0,01	p<0,05
	после	7 ; 12,9		12 ; 24,5		
Увеличение и уплотнение матки	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,05	p<0,05
	после	13 ; 24,1		16 ; 32,7		

Для более полной оценки эффективности проведенных мероприятий нами был проведен мониторинг снижения интенсивности клинических синдромов по шкале Лайкерта (Таблица 12). При этом было выявлено, что у пациенток ОГ боли внизу живота уменьшились на 48,3% (p<0,01), бели – на 43,6% (p<0,01), диспареуния – на 46,6% (p<0,01), тогда как в КГ положительная динамика была достоверно значимо ниже – в среднем на 10-12%.

Таблица 12 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений до и после 1-го этапа восстановительного лечения (по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	1,27 [1,22 ; 1,35]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,52 [1,48 ; 1,59]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,88 [0,94 ; 0,81]	1,58 [1,69 ; 1,68]	1,09 [1,01 ; 1,15]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	1,25 [1,18 ; 1,30]	2,35 [2,26 ; 2,42]	1,52 [1,46 ; 1,60]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		

#### Динамика показателей микробиоценоза аспирата из полости матки

При анализе динамики микробиоценоза в аспирате из матки в обеих группах наблюдения отмечалась существенная положительная динамика, что обусловлено применением стандартизированной антибактериальной и противовоспалительной терапии всем пациенткам. Статистически достоверную межгрупповую разницу ( $p<0,05$ ) можно объяснить дополнительным использованием лекарственных внутриматочных инстилляций с Цефтриаксоном и Лонгидазой®, направленных на элиминацию микробного компонента (Таблица 13). У пациенток ОГ при микробиологическом исследовании аспирата из полости матки к концу 1-го этапа восстановительного лечения отмечалось существенное уменьшение содержания *Candida spp.* в 2,3 ( $p<0,01$ ) раза против 1,7 раза в КГ, *Ureaplasma urealiticum* – в 2,4 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ), *Mycoplasma hominis* – в 2,5 ( $p<0,01$ ) и 1,6 ( $p<0,05$ ), *Mycoplasma genitalium* – в 5,8 ( $p<0,01$ ) и 2,5 ( $p<0,05$ ), *Gardnerella vaginalis* – в 2,3 ( $p<0,01$ ) и 1,4, *Chlamydia trachomatis* – в 3,8 ( $p<0,01$ ) и 2,8 ( $p<0,05$ ), *Staphylococcus saprofitikus* – в 12,6 ( $p<0,01$ ) и 7,0 ( $p<0,01$ ), *Streptococcus* – в 15,0 ( $p<0,01$ ) и 6,8 ( $p<0,01$ ), *Enterobacterium spp.* – в 6,5 ( $p<0,01$ ) и

2,8 ( $p<0,05$ ), Herpes genitalis – в 2,6 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ), Cytomegalovirus – в 2,0 ( $p<0,01$ ) и 1,5 ( $p<0,05$ ) раза. При этом восстановление нормальной микрофлоры – Lactobacillus spp., отмечалось в ОГ в 2,0 ( $p<0,05$ ) раза, тогда как в КГ – в 1,5 ( $p<0,05$ ) раза.

Таблица 13 – Данные микробиоценоза аспирата из полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 1-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=54) абс ; %	р до и после	Контрольная группа (n=49) абс ; %	р до и после	р – достоверность различий между группами
Candida spp.	до	30 ; 55,5	$p<0,01$	27 ; 55,1	$p<0,05$	$p<0,05$
	после	13 ; 24,1		16 ; 32,7		
Ureaplasma urealiticum	до	26 ; 48,1	$p<0,01$	23 ; 46,9	$p<0,05$	$p<0,05$
	после	11 ; 20,3		15 ; 30,6		
Mycoplasma hominis	до	23 ; 42,6	$p<0,01$	21 ; 42,8	$p<0,05$	$p<0,05$
	после	9 ; 16,7		13 ; 26,5		
Mycoplasma genitalium	до	29 ; 53,7	$p<0,01$	27 ; 55,1	$p<0,01$	$p<0,05$
	после	5 ; 9,3		11 ; 22,4		
Gardnerella vaginalis	до	18 ; 33,3	$p<0,01$	17 ; 34,7		$p<0,05$
	после	8 ; 14,8		12 ; 24,5		
Chlamydia trachomatis	до	19 ; 35,2	$p<0,01$	17 ; 34,7	$p<0,01$	$p>0,05$
	после	5 ; 9,3		6 ; 12,2		
Staphylococcus saprofitikus	до	38 ; 70,3	$p<0,01$	35 ; 71,4	$p<0,01$	$p<0,01$
	после	3 ; 5,5		5 ; 10,2		
Streptococcus	до	30 ; 55,5	$p<0,01$	27 ; 55,1	$p<0,01$	$p<0,01$
	после	2 ; 3,7		4 ; 8,2		
Lactobacillus spp.	до	24 ; 44,4	$p<0,01$	22 ; 44,9	$p<0,05$	$p<0,01$
	после	49 ; 90,7		34 ; 69,3		
Enterobacterium spp.	до	39 ; 72,2	$p<0,01$	37 ; 75,5	$p<0,05$	$p<0,01$
	после	6 ; 11,1		13 ; 26,5		
Herpes genitalis	до	18 ; 33,3	$p<0,01$	16 ; 32,6	$p<0,05$	$p<0,01$
	после	7 ; 12,9		11 ; 22,4		
Cytomegalovirus	до	10 ; 18,5	$p<0,01$	9 ; 18,4	$p<0,05$	$p<0,01$
	после	5 ; 9,3		6 ; 12,2		

Следует отметить, что при улучшении микробиоценоза полости матки пациентки ОГ отмечали достоверно значимое снижение количества белей ( $r=+0,63$ ;  $p<0,001$ ), интенсивности диспареунии ( $r=+0,58$ ;  $p<0,001$ ).

В целом, столь существенная положительная динамика изученных в ходе 1-го этапа исследования клинико-лабораторных показателей в ОГ объясняется нами тем, что в программу лечения на фоне стандартизированной фармакотерапии были включены внутриматочные инстилляции с антибактериальным препаратом Цефтриаксоном и ферментным средством Лонгидазой, а также МЛТ с интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией, направленных на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции, обеспечившие нивелирование болевого синдрома, уменьшение количества белей. При этом, противовоспалительное и обезболивающее действие МЛТ обеспечило усиление аналогичных эффектов используемых лекарственных средств, что согласуется с ранее опубликованными данными В. С. Улащика (2016) [122].

#### Эффективность лечения на 2-ом этапе восстановительного лечения

Оценка эффективности 2-го этапа восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями проведена по мониторингу показателей клинических данных, иммунного статуса, доплерометрии сосудов матки на 21-23 дни менструального цикла, что обусловлено использованием в программе лечения физических факторов, направленных на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП).

#### Динамика субъективных и объективных показателей

Динамика клинических показателей у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями до и после 2-го этапа восстановительного лечения представлена в таблице 14.

Мониторинг клинических показателей показал, что после 2-го этапа восстановительного лечения положительная динамика субъективных показателей в среднем в ОГ отмечалась в 89,3% ( $p < 0,01$ ) случаев, тогда как в КГ – всего в 76,5% ( $p < 0,01$ ); объективных – с такой же достоверностью – в 89,2% ( $p < 0,01$ ) и 76,9% ( $p < 0,01$ ). Преимущество положительной динамики в ОГ объясняется нами

включением в программу лечения ИНЭСП, обладающего обезболивающим, противоотечным, противовоспалительным эффектами [31, 53, 54, 59, 94].

Таблица 14 – Субъективные и объективные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 2-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=54) абс ; %	р до и после	Контрольная группа (n=49) абс ; %	р до и после	р – достоверность различий между группами
Субъективный статус						
Боли внизу живота	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,01	p<0,05
	после	4 ; 7,4		8 ; 16,3		
Дискомфорт во влагалище	до	36 ; 66,7	p<0,01	33 ; 67,3	p<0,01	p<0,05
	после	3 ; 5,5		5 ; 10,2		
Бели	до	16 ; 29,6	p<0,01	14 ; 28,6	p<0,01	p<0,05
	после 2-го этапа	2 ; 3,7		4 ; 8,2		
Диспареуния	до	25 ; 46,3	p<0,01	23 ; 46,9	p<0,01	p<0,05
	после	3 ; 5,5		5 ; 10,2		
Бимануальное исследование						
Болезненные тракции шейки матки	до	34 ; 62,9	p<0,01	30 ; 61,2	p<0,01	p<0,05
	после	3 ; 5,5		6 ; 12,2		
Болезненность при пальпации сводов	до	32 ; 59,2	p<0,01	28 ; 57,1	p<0,01	p<0,05
	после	2 ; 3,7		5 ; 10,2		
Увеличение и уплотнение матки	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,01	p<0,05
	после	5 ; 9,3		8 ; 16,3		

Как видно из таблицы 15, снижение интенсивности клинических проявлений по шкале Лайкерта в большей степени отмечалось у пациенток ОГ: боли внизу живота уменьшились на 69,1% (p<0,01), бели – на 63,5% (p<0,01), диспареуния – на 64,9% (p<0,01). В КГ положительная динамика была достоверно значимо ниже – на 18-20% (p<0,05).

Была отмечена высокая сопряженность регресса болевого синдрома с уменьшением количества белей (r=+0,71; p<0,001).

Таблица 15 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений до и после 2-го этапа восстановительного лечения  
(по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	0,76 [0,58 ; 0,81]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,23 [1,18 ; 1,29]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,57 [0,51 ; 0,62]	1,58 [1,69 ; 1,68]	0,93 [0,88 ; 0,96]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	0,82 [0,74 ; 0,89]	2,35 [2,26 ; 2,42]	1,05 [0,99 ; 1,10]	p<0,05
р до и после	p<0,01		p<0,05		

#### Динамика показателей иммунного статуса

Проведенный анализ литературных источников показал, что ИНЭСП способствует нормализации клеточного и гуморального иммунитета, обладает репаративно-регенераторным лечебным эффектом, что объясняет существенное улучшение иммунных показателей в аспирате из полости матки (Таблица 16). Уровень противовоспалительных цитокинов у пациенток ОГ достоверно значимо повысился на 29,6% (p<0,01), в КГ – отмечалась только тенденция к их повышению – на 14,1% (p<0,05).

О регрессировании активности воспалительного процесса свидетельствовало снижение уровня VEGF – у пациенток ОГ на 39,4% (p<0,01), в КГ – на 24,3% (p<0,01) и уровня лактоферрина – на 14,4% (p<0,05) и 6,2%, соответственно.

На восстановление слизистой эндометрия указывало повышение уровня LIF на 45,9% (p<0,01), в КГ – на 32,5% (p<0,01).

Таблица 16 – Динамика иммунных показателей аспирата из полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 2-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Интерлейкин ИЛ-1 $\beta$ (0,18 [0,15 ; 0,21 нг/мл)	0,46 [0,43 ; 0,49]	0,20 [0,16 ; 0,24]	0,43 [0,41 ; 0,45]	0,24 [0,21 ; 0,27]	>0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-2 (1,18 [1,15 ; 1,18] нг/мл)	1,82 [1,68 ; 1,96]	1,21 [1,18 ; 1,24]	1,79 [1,68 ; 1,90]	1,48 [1,44 ; 1,52]	>0,05
p до после	<0,05		<0,05		
Интерлейкин ИЛ-6 (38,4 [37,1 ; 39,8] нг/мл)	82,5 [79,8 ; 85,2]	39,1 [37,8 ; 40,4]	81,3 [78,9 ; 83,7]	45,8 [42,0 ; 48,6]	<0,05
p до после	<0,01		<0,05		
Фактор некроза опухолей TNF- $\alpha$ , 22,1 [21,0 ; 23,2] нг/мл	28,4 [27,2 ; 29,6]	23,2 [22,0 ; 24,4]*	29,4 [27,9 ; 30,9]	26,1 [25,7 ; 26,5]	<0,05
p до после	<0,05				
Интерлейкин ИЛ-10 (48,5 [47,3 ; 49,8] нг/мл)	37,2 [35,7 ; 38,7]	49,6 [47,4 ; 51,1]	37,6 [36,2 ; 39,0]	44,3 [42,2 ; 46,9]	<0,05
p до после	<0,05				
Интерлейкин ИЛ-4 (0,41 [0,38 ; 0,44] нг/мл)	0,25 [0,23 ; 0,27]	0,38 [0,35 ; 0,41]	0,27 [0,24 ; 0,30]	0,31 [0,28 ; 0,33]	
p до после	<0,05				
Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл)	104,6 [99,8 ; 109,4]	63,4 [58,4 ; 68,4]	106,3 [110,7 ; 101,9]	80,5 [75,0 ; 86,0]	<0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Фактор, ингибирующий лейкемию LIF (7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл)	4,18 [4,05 ; 4,31]	7,73 [7,61 ; 7,84]	4,14 [4,03 ; 4,25]	6,14 [6,23 ; 6,33]	>0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Лактоферрин (1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л)	1,46 [1,38 ; 1,51]	1,25 [1,18 ; 1,32]	1,45 [1,37 ; 1,50]	1,36 [1,30 ; 1,41]	>0,05
p до после	<0,05				

### Динамика показателей доплерометрии сосудов матки

Благоприятное воздействие ЛФФ с включением ИНЭСП на процессы регионарной гемодинамики было в полной мере продемонстрировано при сравнительном анализе уровня углозависимых индексов периферического сопротивления при доплерометрии сосудов матки, проведенной во II фазе менструального цикла: PI во всех ветвях сосудов матки достоверно значимо снизился в среднем на 33,3% ( $p < 0,01$ ), RI также снизился до нормативных значений на 30,8% ( $p < 0,01$ ). Об улучшении кровоснабжения матки свидетельствовало и снижение S/D на 19,8% ( $p < 0,01$ ). В КГ положительная динамика была ниже на 12-15% ( $p < 0,05$ ). В целом это свидетельствовало о восстановлении кровотока в маточных артериях у пациенток ОГ, в основном, за счет снижения периферического сопротивления под воздействием ЛФФ.

Таблица 17 – Динамика показателей доплерометрии сосудов матки у пациенток с хроническим эндометритом и нарушениями репродуктивной функции до и после 2-го этапа восстановительного лечения

Параметры гемодинамики	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
аркуатные артерии					
Пульсационный индекс (PI)	1,29 [1,23 ; 1,34]	0,90 [0,85 ; 0,96]	1,29 [1,24 ; 1,35]	1,14 [1,10 ; 1,19]	<0,05
p до после	<0,01		<0,05		
Индекс резистентности (RI)	0,74 [0,69 ; 0,79]	0,61 [0,56 ; 0,67]	0,73 [0,68 ; 0,78]	0,67 [0,62 ; 0,71]	<0,05
p до после	<0,01				
Систо-диастолическое соотношение (S/D)	4,35 [4,27 ; 4,42]	3,58 [3,51 ; 3,65]	4,32 [4,25 ; 4,38]	3,93 [3,85 ; 4,01]	<0,05
p до после	<0,01				
радиальные артерии					
Пульсационный индекс (PI)	1,11 [ 1,05 ; 1,15]	0,78 [ 0,75 ; 0,82]	1,12 [1,16 ; 1,17]	0,98 [0,93 ; 1,04]	<0,05
p до после	<0,01				

Продолжение таблицы 17					
Индекс резистентности (RI)	0,60 [0,55 ; 0,64]	0,52 [0,48 ; 0,56]	0,59 [0,56 ; 0,63]	0,56 [0,52 ; 0,60]	<0,05
р до после	<0,05				
Систо-диастолическое соотношение (S/D)	3,23 [3,15 ; 3,31]	2,53 [2,48 ; 2,58]	3,26 [3,16 ; 3,34]	3,01 [2,94 ; 3,08]	<0,05
р до после	<0,01				
базальные артерии					
Пульсационный индекс (PI)	0,91 [0,86 ; 0,97]	0,64 [0,58 ; 0,66]	0,92 [0,87 ; 0,96]	0,78 [0,73 ; 0,83]	<0,05
р до после	<0,01				
Индекс резистентности (RI)	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,44 [0,38 ; 0,49]	0,79 [0,75 ; 0,84]	0,68 [0,63 ; 0,73]	<0,05
р до после	<0,01		<0,05		
Систо-диастолическое соотношение (S/D)	2,58 [2,51 ; 2,64]	2,07 [2,02 ; 2,12]	2,59 [2,53 ; 2,65]	2,31 [2,27 ; 2,35]	<0,05
р до после	<0,01		<0,05		
спиральные артерии					
Пульсационный индекс (PI)	1,38 [1,33 ; 1,44]	0,82 [0,78 ; 0,85]	1,40 [1,35 ; 1,45]	1,10 [1,05 ; 1,15]	<0,05
р до после	<0,01				
Индекс резистентности (RI)	0,98 [0,93 ; 1,04]	0,57 [0,53 ; 0,62]	0,96 [0,92 ; 1,0]	0,73 [0,69 ; 0,78]	<0,05
р до после	<0,01				
Систо-диастолическое соотношение (S/D)	2,32 [2,26 ; 2,38]	1,84 [1,80 ; 1,88]	2,30 [2,26 ; 2,34]	2,06 [2,02 ; 2,10]	<0,05
р до после	<0,01				

В целом, сравнительный анализ изученных в ходе 2-го этапа исследования клинико-лабораторных и функциональных показателей продемонстрировал преимущество разработанного нами лечебного комплекса, направленного на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП). При этом преимущество положительной динамики в ОГ объясняется нами благоприятным воздействием ИНЭСП, обладающего репаративно-регенераторным лечебным эффектом, а также способствующим улучшению регионарного кровообращения,

нормализации клеточного и гуморального иммунитета, что было подтверждено в нашем исследовании и согласуется с ранее опубликованными литературными данными [31, 53, 54, 59, 94].

#### Эффективность лечения на 3-ем этапе восстановительного лечения

Оценка эффективности 3-го этапа восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями проведена по данным динамики показателей клинико-функционального статуса на 21-23 дни менструального цикла, что обусловлено применением ЛФФ (глины-тереклиты РСО-А), воздействующих на улучшение иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия.

#### Динамика субъективных и объективных показателей

Мониторинг клинических показателей, представленный в таблице 18, показал, что после этапного восстановительного лечения положительная динамика в ОГ в виде нивелирования болевого синдрома и белей отмечалась в 89,2% ( $p < 0,01$ ) случаев, тогда как в КГ – всего в 76,5% ( $p < 0,01$ ) при межгрупповых различиях  $p < 0,05$ . При этом болезненность при бимануальном исследовании выявлялась всего в 96,9% ( $p < 0,01$ ) случаев против 86,6% ( $p < 0,01$ ) – в КГ.

Таблица 18 – Субъективные и объективные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 3-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=54) абс ; %	р до и после	Контрольная группа (n=49) абс ; %	р до и после	р – достоверность различий между группами
<b>Субъективный статус</b>						
Боли внизу живота	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,01	p<0,05
	после	2 ; 3,7		6 ; 12,2		
Дискомфорт во влагалище	до	36 ; 66,7	p<0,01	33 ; 67,3	p<0,01	p<0,05
	после	1 ; 1,9		5 ; 10,2		
Бели	до	16 ; 29,6	p<0,01	14 ; 28,6	p<0,01	p<0,05
	после	1 ; 1,9		4 ; 8,2		
Диспареуния	до	25 ; 46,3	p<0,01	23 ; 46,9	p<0,01	p<0,05
	после	1 ; 1,9		4 ; 8,2		
<b>Бимануальное исследование</b>						
Болезненные тракции шейки матки	до	34 ; 62,9	p<0,01	30 ; 61,2	p<0,01	p<0,05
	после	1 ; 1,9		4 ; 8,2		
Болезненность при пальпации сводов	до	32 ; 59,2	p<0,01	28 ; 57,1	p<0,01	p<0,05
	после	-		3 ; 6,1		
Увеличение и уплотнение матки	до	26 ; 48,1	p<0,01	24 ; 48,9	p<0,01	p<0,05
	после	3 ; 5,5		6 ; 12,2		

Интенсивность клинических проявлений по шкале Лайкерта в ОГ к концу 3-го этапа восстановительного лечения была на уровне популяционных значений: снижение всех изученных показателей в среднем произошло на 77,8% (p<0,01), тогда как в КГ – на 54,7% (p<0,01) при межгрупповых значениях p<0,05 (Таблица 19).

Таблица 19 – Мониторинг снижения интенсивности клинических проявлений до и после 3-го этапа восстановительного лечения  
(по шкале Лайкерта, в баллах)

Показатели (нормативные значения)	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Боли внизу живота (0,35 [0,31 ; 0,38] баллов)	2,46 [2,24 ; 2,58]	0,43 [0,37 ; 0,48]	2,43 [2,22 ; 2,56]	1,04 [1,00 ; 1,07]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Бели (0,33 [0,30 ; 0,36] баллов)	1,56 [1,44 ; 1,64]	0,39 [0,36 ; 0,42]	1,58 [1,69 ; 1,68]	0,75 [0,71 ; 0,78]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		
Диспареуния (0,48 [0,44 ; 0,51] баллов)	2,34 [2,27 ; 2,41]	0,51 [0,47 ; 0,56]	2,35 [2,26 ; 2,42]	0,90 [0,87 ; 0,94]	p<0,05
p до и после	p<0,01		p<0,05		

#### Динамика показателей иммунного статуса

В нашем исследовании был констатирован иммуномодулирующий эффект лечебных глин: после 3-го этапа восстановительного лечения у пациенток ОГ было отмечено существенное улучшение соответствующих показателей до нормативных значений в популяции. Следует отметить, что были изучены показатели, более всего свидетельствующие о целесообразности разработанной нами технологии. Так, снижение уровня VEGF у пациенток ОГ отмечалось на 52,4% (p<0,01), в КГ – на 30,2% (p<0,01), уровня лактоферрина – на 21,9% (p<0,05) и 9,7%, соответственно. При этом повышение уровня LIF произошло на 49,1% (p<0,01), в КГ – на 35,6% (p<0,01).

В ходе статистических наблюдений отмечалась высокая сопряженность снижения уровня VEGF с регрессированием болевого синдрома (r=+0,72; p<0,001), уменьшением количества белей (r=+0,75; p<0,001).

Таблица 20 – Динамика иммунных показателей аспирата из полости матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 3-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Основная группа (n=54) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=49) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
	до	после	до	после	
Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (62,4 [58,1 ; 66,4] пг/мл)	104,6 [99,8 ; 109,4]	49,8 [44,6 ; 53,7]	106,3 [110,7 ; 101,9]	74,2 [70,3 ; 78,6]	<0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Фактор, ингибирующий лейкемию LIF (7,85 [7,65 ; 7,98] пг/мл)	4,18 [4,05 ; 4,31]	8,22 [8,03 ; 8,35]	4,14 [4,03 ; 4,25]	6,43 [6,29 ; 6,56]	>0,05
p до после	<0,01		<0,01		
Белковые компоненты иммунитета					
Лактоферрин (1,18 [1,13 ; 1,25] мг/л)	1,46 [1,38 ; 1,51]	1,14 [1,09 ; 1,19]	1,45 [1,37 ; 1,50]	1,31 [1,25 ; 1,36]	>0,05
p до после	<0,05				

#### Динамика уровня оксипролина в суточной моче

Антифибротический эффект разработанной нами технологии с применением антисклеротической фармакотерапии и глинолечения был продемонстрирован при анализе снижения уровня оксипролина в суточной моче на 22,9%: с 72,4 [66,2; 78,5] до 55,8 [48,6 ; 61,7] ( $p < 0,05$ ) при нормативных значениях 54,4 [49,1 ; 60,2] ммоль/сут, что согласуется с литературными данными [47, 48, 120]. В КГ отмечалась только тенденция к снижению уровня оксипролина в суточной моче под воздействием комплексной фармакофизиотерапии за счет усиления процессов репарации и улучшения трофики тканей.

Проведенный парный корреляционный анализ показал сопряженность снижения уровня оксипролина с нивелированием болевого синдрома ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,001$ ), улучшением кровотока в маточных артериях (с PI отмечалась положительная связь ( $r = +0,69$ ;  $p < 0,001$ ), а с RI – обратная ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,001$ ).

### Динамика показателей сонографии

Целесообразность проведения трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями подтверждается и динамикой сонографических показателей, что представлено в таблице 21. Так, в ОГ при проведении сонографии в лютеиновую фазу (21-23 дни менструального цикла) у 61,1% ( $p<0,01$ ) женщин отмечалось существенное уменьшение размеров матки, у 47,4% ( $p<0,01$ ) – снижение анэхогенных включений мелкого размера против 39,4% ( $p<0,01$ ) и 25,7% ( $p<0,05$ ), соответственно, – в КГ.

Восстановление толщины срединного М-эхо до 16-18 мм отмечалось у 27,8% ( $p<0,01$ ) наблюдаемых женщин, до 14 мм – у 38,9% ( $p<0,01$ ), тогда как в КГ улучшение произошло у 18,4% ( $p<0,05$ ) и 34,7% ( $p<0,01$ ), соответственно, при межгрупповых различиях  $p<0,01$ .

Таблица 21 – Сонографические показатели матки у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями до и после 3-го этапа восстановительного лечения

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=54) абс ; %	p до и после	Контрольная группа (n=49) абс ; %	p до и после	p – достоверность различий между группами
Увеличение размеров матки	до	36 ; 66,7	$p<0,01$	33 ; 67,3	$p<0,01$	$p<0,01$
	после	14 ; 25,9		20 ; 40,8		
Неравномерная эхогенность	до	38 ; 70,4	$p<0,01$	35 ; 71,4	$p<0,05$	$p<0,05$
	после	20 ; 37,0		26 ; 53,0		
Толщина срединного М-эхо						
5-7 мм	до	37 ; 68,5	$p<0,01$	33 ; 67,3	$p<0,05$	$p<0,05$
	после	18 ; 33,3		23 ; 46,9		
8-14 мм	до	10 ; 18,5	$p<0,01$	10 ; 20,5	$p<0,01$	$p<0,05$
	после	21 ; 38,9		17 ; 34,7		
16-18 мм	до	7 ; 13,0	$p<0,01$	6 ; 12,2		$p<0,01$
	после	15 ; 27,8		9 ; 18,4		

Парный корреляционный анализ показал сопряженность восстановления слизистой эндометрия с процессами регрессирования активности воспалительного процесса (обратная – по уровню VEGF ( $r=-0,63$ ;  $p<0,001$ )) и

лактоферрина ( $r=-0,61$ ;  $p<0,001$ ), а также была выявлена высокая прямая корреляция с уровнем LIF ( $r=+0,78$ ;  $p<0,001$ ).

В целом, использование на 3-м этапе лечебных глин-тереклитов РСО-А, обладающих противовоспалительным, обезболивающим, иммуномодулирующим, репаративно-регенераторным эффектами, обеспечило существенное улучшение клинических, иммунных и сонографических показателей у пациенток ОГ, что достоверно значимо превышало данные в КГ ( $p<0,05$ ;  $p<0,01$ ).

#### Клиническая эффективность трехэтапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями

Проведенное лечение по разработанной нами методике позволило повысить общую эффективность восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями на 18,9% относительно показателей в ГС. При этом подтвердились наши предположения о том, что комплекс методов восстановительной медицины (внутриматочные инстилляци антибактериальных и ферментных препаратов, симультанная физиотерапия (МЛТ на надлобковую область и интравагинальная магнитно-лазерная электростимуляция) на фоне стандартизированной антибактериальной фармакотерапии) формирует у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями выраженные анальгезирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий лечебные эффекты, а также обеспечивает коррекцию гемодинамических нарушений, что приводит к более существенному улучшению клинико-функциональных и лабораторных показателей: эффективность разработанной программы восстановительного лечения составила 78,4%, а стандартизированной – 59,5% (Рисунок 7).



Рисунок 7. Клиническая эффективность при разработанной технологии восстановительного лечения больных хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями

### Резюме

Таким образом, проведенное трехэтапное восстановительное лечение пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением ЛФФ на всех этапах обеспечило повышение клинической эффективности на 18,9% относительно показателей в КГ: на 1-ом этапе были использованы внутриматочные инстилляции и МЛТ с интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией, обеспечившие элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции; на 2-м – МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП, обусловившие активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации; на 3-м – глины-тереклиты РСО-А, приведшие к улучшению иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия. При этом повышение клинической эффективности объясняется выраженным синергическим и/или компарантным влиянием лекарственных препаратов и ЛФФ на важнейшие звенья патогенеза ХЭ.

## Глава 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПО ДАННЫМ ОТДАЛЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Отдаленные результаты восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями изучены у 38 пациенток ОГ и 36 пациенток – КГ в сроки через 12 и 24 месяца на 21-23 дни менструального цикла. Оценка была проведена по следующим показателям:

- мониторинг показателей клинических данных;
- оценка менструального цикла;
- определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии;
- частота наступления беременности;
- исходы беременности.

### Мониторинг субъективных и объективных показателей по данным отдаленных наблюдений

Результаты отдаленных наблюдений констатировали целесообразность разработанной нами методики этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями с применением ЛФФ. Так, в ОГ в отдаленные сроки через 12 мес возобновление болей внизу живота и диспареунии отмечали всего 11,1% пациенток, через 24 мес – 22,2%, в КГ – у 35,3% и 52,9%, соответственно.

При бимануальном исследовании болезненные тракции шейки матки и болезненность при пальпации сводов через 12 мес отмечали 10,6% пациенток ОГ и через 24 мес – 19,1%; в КГ данная динамика составила 20,9% и 44,2%, соответственно.

Проведенный сравнительный анализ субъективных и объективных показателей по данным отдаленных наблюдений показал, что сохранность положительного лечебного эффекта разработанной авторской методики достоверно значимо ( $p < 0,01$ ) была выше в ОГ и объясняется использованием ЛФФ, обладающих саногенетическими эффектами, на всех трех этапах восстановительного лечения.

Таблица 22 – Субъективные и объективные показатели у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=38) абс ; %	p до и после	Контрольная группа (n=36) абс ; %	p до и после	p – достоверность различий между группами
Субъективный статус						
Боли внизу живота, Диспареуния	до	18 ; 47,4	$p < 0,01$	17 ; 47,2	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	2 ; 5,3		6 ; 16,7		
	через 24 мес	4 ; 10,5	$p < 0,01$	9 ; 25,0	$p < 0,05$	$p < 0,01$
Дискомфорт во влагалище	до	25 ; 65,8	$p < 0,01$	24 ; 66,7	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	1 ; 2,6		5 ; 13,9		
	через 24 мес	3 ; 7,9	$p < 0,01$	8 ; 22,2	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Бели	до	11 ; 28,9	$p < 0,01$	10 ; 27,8	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	2 ; 5,3		4 ; 11,1		
	через 24 мес	2 ; 5,3	$p < 0,01$	7 ; 19,4		$p < 0,01$
Бимануальное исследование						
Болезненные тракции шейки матки	до	24 ; 63,2	$p < 0,01$	22 ; 61,1	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	2 ; 5,3		4 ; 11,1		
	через 24 мес	4 ; 10,5	$p < 0,01$	9 ; 25,0	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Болезненность при пальпации сводов	до	23 ; 60,5	$p < 0,01$	21 ; 58,3	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	3 ; 7,9		5 ; 13,9		
	через 24 мес	5 ; 13,2	$p < 0,01$	10 ; 27,8	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Увеличение и уплотнение матки	до	18 ; 47,4	$p < 0,01$	17 ; 47,2	$p < 0,01$	$p < 0,05$
	через 12 мес	3 ; 7,9		6 ; 16,7		
	через 24 мес	5 ; 13,2	$p < 0,01$	9 ; 25,0	$p < 0,05$	$p < 0,05$

### Оценка менструального цикла

В ОГ восстановление менструального цикла в сроки через 12 мес отмечалось в 80% ( $p < 0,01$ ) случаев с сохранением положительного эффекта до 24

мес, когда нормальный менструальный цикл определялся в 71,4% ( $p<0,01$ ) случаев. В КГ восстановление менструального цикла через 12 и 24 мес отмечалось у 36,4% ( $p<0,05$ ) и 15,2%, соответственно.

Оценка менструального цикла у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Нарушения менструального цикла у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений (абс ; %)

Показатели	Период лечения	Основная группа (n=38) абс ; %	р до и после	Контрольная группа (n=36) абс ; %	р до и после	р – достоверность различий между группами
Менструальный цикл	до	35 ; 92,1	$p<0,01$	33 ; 91,7	$p<0,05$	$p<0,05$
	через 12 мес	7 ; 18,4		21 ; 58,3		
	через 24 мес	10 ; 26,3	$p<0,01$	28 ; 77,8		$p<0,01$

#### Определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии по данным отдаленных наблюдений

С целью оценки готовности эндометрия к индукции определяли один из основных маркеров пролиферации – экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ER и PR (Таблица 24). При этом, у пациенток ОГ, получавших трехэтапное восстановительное лечение, отмечалось достоверно более высокое снижение уровня экспрессии рецепторов ER и PR в строме и в железах эндометрия: в отдаленном периоде через 6 мес экспрессия ER в железах снизилась на 21,7% ( $p<0,05$ ), в строме – на 12,9%; экспрессия PR в железах – на 27,0% ( $p<0,01$ ) при повышении в строме на 7,3% с нарастанием положительного эффекта в сроки через 12 мес: на 28,7% ( $p<0,01$ ), 24,0% ( $p<0,01$ ), 49,8% ( $p<0,01$ ) и 8,4%, соответственно. В КГ во всех случаях отмечалась только тенденция к улучшению аналогичных показателей.

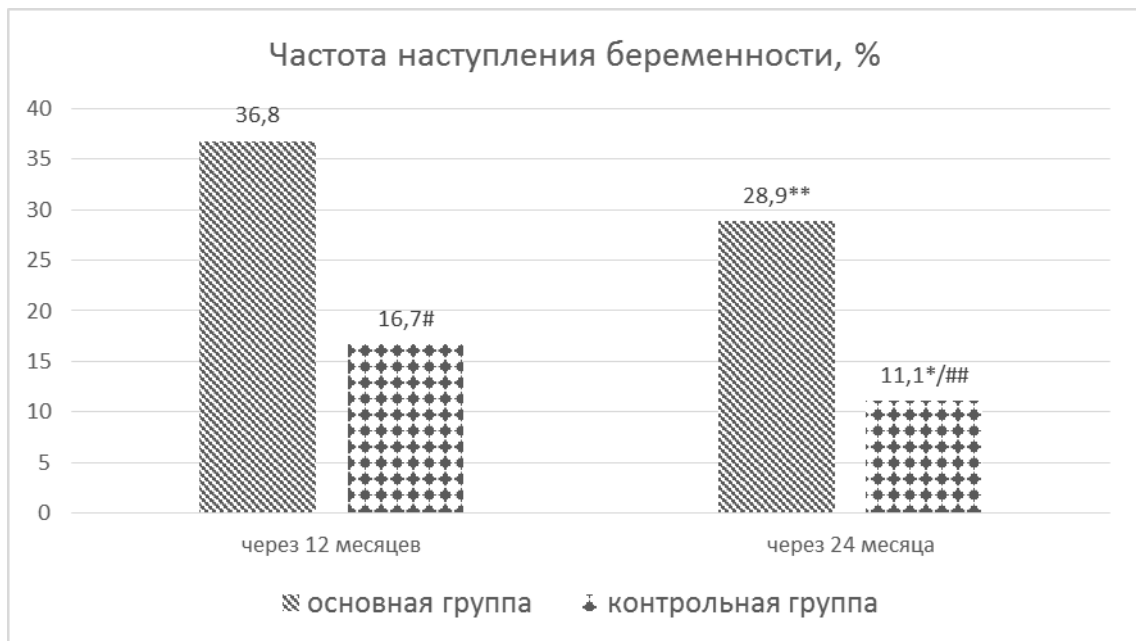
Таблица 24 – Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в эндометрии у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений

Параметры	Период лечения	Основная группа (n=38) Me [LQ ; HQ]		Контрольная группа (n=36) Me [LQ ; HQ]		p – достоверность различий между группами
		Me [LQ; HQ]	p – до и после лечения	Me [LQ; HQ]	p – до и после лечения	
ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2]) ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6]) PR в железах, в % (77,4 [75,0 ; 79,2])	до	169,4 [167,3 ; 172,5]	p<0,05	168,8 [166,2 ; 171,8]		p<0,01
	через 6 мес	132,7 [129,8 ; 135,2]		159,2 [156,7 ; 163,6]		
	через 12 мес	120,7 [118,3 ; 122,8]	p<0,01	161,7 [159,2 ; 163,7]		
PR в строме, в % (274,6 [271,3 ; 277,5]) ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2]) ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6])	до	141,6 [139,2 ; 143,7]		140,5 [138,4 ; 142,8]		p<0,01
	через 6 мес	123,3 [120,4 ; 126,5]		134,1 [132,5 ; 136,8]		
	через 12 мес	107,5 [105,3 ; 109,7]	p<0,01	135,7 [133,6 ; 137,2]		
PR в железах, в % (77,4 [75,0 ; 79,2]) ER в железах, в % (114,6 [112,8 ; 116,2])	до	163,4 [160,6 ; 165,9]	p<0,01	164,6 [161,1 ; 166,3]		p<0,01
	через 6 мес	119,2 [117,1 ; 122,8]		157,4 [155,0 ; 160,1]		
	через 12 мес	82,1 [79,2 ; 84,6]	p<0,01	155,7 [153,3 ; 157,4]		
ER в строме, в % (102,2 [100,5 ; 104,6])	до	258,7 [255,4 ; 261,2]		259,5 [256,2 ; 262,1]		
	через 6 мес	279,2 [276,2 ; 282,4]		266,4 [262,6 ; 269,0]		
	через 12 мес	282,5 [279,1 ; 284,9]		264,3 [262,0 ; 266,3]		

#### Частота наступления беременности

Основным показателем эффективности проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий является восстановление репродуктивной

функции. У женщин с ХЭ и репродуктивными нарушениями применение авторской методики с применением ЛФФ на всех этапах лечения способствовало наступлению беременности в течение первого года в 36,8% случаев (у 12 из 38 пациенток;  $p < 0,01$ ), в течение второго года – в 28,9% (у 11 из 38 пациенток;  $p < 0,01$ ); в КГ аналогичные показатели составили 16,7% ( $p < 0,05$ ) и 11,1%, соответственно (Рисунок 8).



Примечание: достоверность различий до и после лечения - \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; достоверность различий между группами - # -  $p < 0,05$ , ##-  $p < 0,01$

Рисунок 8. Частота наступления беременности у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений

### Исходы беременности

Немаловажное значение в оценке результатов медицинских исследований в области акушерства и гинекологии имеют исходы беременности. В таблице 25 представлены исходы беременности наблюдаемых нами пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений. В ОГ беременность закончилась своевременными физиологическими родами в 39,5% случаев, преждевременными родами живым плодом (оценка по шкале Апгар 7-8

баллов) – в 21,0%. В КГ своевременные роды отмечались всего в 8,3% случаев, преждевременные живым плодом (оценка по шкале Апгар 7 баллов) – в 11,1%, при этом у 2 пациенток беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках (6-8 недель беременности), у 1 – внематочной беременностью.

Таблица 25 – Исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями по данным отдаленных наблюдений (абс : %)

Показатели	Основная группа (n=38) абс ; %	р до и после	Контрольная группа (n=36) абс ; %	р до и после	р – достоверность различий между группами
Своевременные роды	15 ; 39,5	p<0,01	3 ; 8,3		p<0,01
Преждевременные роды	8 ; 21,0	p<0,01	4 ; 11,1	p<0,05	p<0,05
Самопроизвольные выкидыши	-		2 ; 5,6		
Внематочная беременность	-		1 ; 2,8		

### Резюме

Проведенный в сравнительном аспекте анализ результатов отдаленных наблюдений продемонстрировал, что этапное применение технологий восстановительной медицины при ХЭ и репродуктивных нарушениях с включением внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А обеспечивает нивелирование болевого и противовоспалительного синдромов, нормализацию менструальной функции, реверсию активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин: применение авторской методики с применением ЛФФ на всех этапах лечения способствовало наступлению беременности в течение первого года в 36,8% случаев (p<0,01), в течение второго года – в 28,9% (p<0,01); в КГ аналогичные показатели составили всего 16,7% (p<0,05) и 11,1%, соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российской Федерации на сегодняшний день особую актуальность имеет демографическая ситуация. Согласно данным Росстата, только за 2022 год число жителей России уменьшилось на 693 тысячи человек [26, 36]. Сокращение населения России объясняется ускорением естественной убыли, прежде всего, за счет снижения рождаемости: в 2021 г. родилось на 33 тысячи детей меньше, чем в 2020. По РСО-А эти данные составили – в 2021 г. 8091, в 2020 г. – 8157 детей, при этом коэффициент рождаемости составил 11,7, суммарный коэффициент рождаемости – 1,71 [115].

Хронический эндометрит считается одним из основных заболеваний женской половой сферы, приводящих к бесплодию, его удельный вес среди гинекологической патологии составляет до 60% [12, 14, 65, 96, 103]. На сегодняшний день ведущие акушеры-гинекологи России – Л. В. Адамян, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева, В. Н. Серов, Г. Т. Сухих и др., отмечают сложность патогенетических механизмов ХЭ, трудности в диагностике и лечении. Это объясняется мультифакторностью патогенеза, низкой чувствительностью диагностических методов, стертостью клинической картины [74, 81, 95, 139, 164].

По данным ведущих специалистов России в области физической и реабилитационной медицины – Л. Т. Гильмутдиновой, Н. В. Ефименко, Н. Б. Корчажкиной, Н. Г. Куликовой, Г. Н. Пономаренко, А. Н. Разумова, А. А. Федорова и др., включение ЛФФ в программы лечения способствует более быстрому восстановлению физического и психического здоровья за счет суммации, синергии лечебных эффектов (обезболивающего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, репаративно-регенераторного и др.), а также их возможности оказывать воздействие на различные звенья патогенеза заболевания (компаратность) [20, 32, 53, 60, 105, 125]. Кроме того, В. С. Улащик (2016) констатировал, что ЛФФ обладают способностью усиливать фармакопотенциал лекарственных препаратов [122]. Это подтверждают

исследования Т. А. Дудниченко и соавт. (2018), М. В. Ипатовой и соавт. (2010-2021), которые считают, что включение ЛФФ в комплекс лечения больных ХЭ позволяет купировать клинические проявления заболевания, существенно улучшить состояние регионарной гемодинамики, иммунного статуса, способствовать нивелированию активности рецепторного аппарата эндометрия при минимуме нежелательных побочных реакций [30, 38, 39, 40]. Эти данные послужили основанием для проведения настоящей диссертационной работы.

Целью исследования явилось научное обоснование лечебных эффектов программы этапного восстановительного лечения больных ХЭ и репродуктивными нарушениями. Для этого в исследование было включено 103 пациентки детородного возраста с ХЭ и репродуктивными нарушениями, проживающие в РСО-А, которые методом простой рандомизации были распределены в 2 группы: в КГ (n=49) пациентки получали лечение в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по ведению больных с ХВОМТ и бесплодием, в ОГ (n=54) – по программе трехэтапного восстановительного лечения с применением природных ЛФФ Северной Осетии-Алании. Для контроля эффективности проведенных терапевтических мероприятий были применены современные диагностические методы: оценка непосредственных результатов – по данным динамики ультразвуковых, доплерометрических, иммунных, иммуногистохимических, микробиологических показателей; отдаленных наблюдений – по мониторингу показателей клинических данных, оценке менструальной функции, определению экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии, частоте наступления беременности и исходам беременности.

Этапное восстановительное лечение пациенток с ХЭ было направлено на восстановление физического и психического здоровья, при этом нами были определены задачи для каждого этапа:

- на 1-ом этапе (10 дней) – купирование воспалительного процесса, коррекция иммунных и гемодинамических нарушений – для этого в комплекс лечения были включены внутриматочные инстилляции антибактериальных и ферментных препаратов, симультанная физиотерапия (МЛТ на надлобковую область и интравагинальная магнитно-лазерная электростимуляция);
- на 2-ом этапе – коррекция метаболических и иммунных нарушений – для этого в комплекс лечения были включены МЛТ и интравагинальная лазерная электростимуляция, ИНЭСП;
- на 3-ем этапе – нивелирование активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса – для этого в комплекс лечения было включено глинолечение глинами-тереклитами РСО-А.

В ходе реализации программы восстановительного лечения нами были решены 4 основные задачи.

Во-первых, была определена потребность жительниц РСО-А, страдающих ХЭ, в восстановительном лечении, для чего нами были использованы: методика, разработанная специалистами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; статистические формы федерального статистического наблюдения № 12 и № 14 [93]. Нами было выявлено, что высокая заболеваемость ХЭ в Северной Осетии (в 2021 г. – 32,9 на 1000 населения) является основанием к проведению восстановительного лечения данной категории женщин: потребность составляет 31,5 на 1000 населения.

Во-вторых, было констатировано, что разработанная нами трехэтапная методика восстановительного лечения (внутриматочные инстилляци антибактериальных и ферментных препаратов, симультанная физиотерапия (МЛТ на надлобковую область и интравагинальная магнитно-лазерная электростимуляция) на фоне стандартизированной антибактериальной

фармакотерапии) формирует у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями выраженные противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий лечебные эффекты, а также обеспечивает коррекцию гемодинамических нарушений.

Противовоспалительный эффект был достигнут за счет назначения на фоне стандартизированной антибактериальной и противовоспалительной фармакотерапии внутриматочных инстилляций антибактериальных препаратов. Введение препаратов в полость матки обеспечивает увеличение его концентрации непосредственно в очаге поражения, приводя к усилению противовоспалительного эффекта [22, 106, 108]. Такой эффект согласуется с данными Л. Г. Джинчарадзе и соавт. (2020), В. Л. Сабировой и Н. А. Илизаровой (2020), введивших в полость матки различные иммуномодуляторы, что обеспечило повышение процента наступления беременности [27, 102].

Противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий лечебные эффекты были получены за счет назначения МЛТ. Кроме того, назначение МЛТ обеспечило коррекцию гемодинамических нарушений. Многокомпонентный механизм лечебного действия МЛТ основан на симультанном воздействии лазерного излучения и магнитного поля, в результате чего происходит активация физико-химических процессов в тканях организма, приводящая к стимуляции митотических процессов, усилению обмена веществ в тканях и органах, повышению скорости крово- и лимфотока, активизации процессов репарации и регенерации [109, 125]. Это соотносится с данными Х. С. Амерхановой и соавт. (2019), Н. А. Буровой и соавт. (2016-2019), Л. Т. Гильмутдиновой и соавт. (2018-2019), Л. В. Цаллаговой и соавт. (2009), [4, 11, 18, 129].

Анализ динамики клинических проявлений показал, что после 1-го этапа восстановительного лечения более всего положительная динамика отмечалась у пациенток ОГ (нивелирование болей внизу живота констатировано у 69,2% ( $p < 0,01$ ) больных ОГ и 50% ( $p < 0,01$ ) – КГ. С такой же достоверностью была

выявлена положительная динамика и после 2-го этапа восстановительного лечения – в ОГ в 89,3% ( $p < 0,01$ ) случаев, в КГ – всего в 76,5% ( $p < 0,01$ ). Проведенный сравнительный анализ субъективных и объективных показателей по данным отдаленных наблюдений показал, что сохранность положительного лечебного эффекта разработанной авторской методики достоверно значимо ( $p < 0,01$ ) была выше в ОГ и объясняется дополнительным использованием ЛФФ, обладающих саногенетическими эффектами, на всех трех этапах восстановительного лечения.

Комплексная бальнеофизио- и антибактериальная терапия с использованием лекарственных внутриматочных инстилляций обеспечила элиминацию микробного компонента в более короткие сроки, при этом при анализе динамики микробиоценоза в аспирате из матки была отмечена статистически достоверная межгрупповая разница ( $p < 0,05$ ).

В-третьих, проведенные нами исследования продемонстрировали, что этапное применение технологий восстановительной медицины при ХЭ и репродуктивных нарушениях с включением на фоне стандартизированной антибактериальной и противовоспалительной фармакотерапии внутриматочных лекарственных инстилляций, последовательной и симультанной физиотерапии, природных лечебных факторов РСО-А существенно улучшают гинекологический статус, обеспечивают нивелирование болевого и противовоспалительного синдромов, положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики и иммунного статуса, нормализацию менструальной функции, нивелирование активности рецепторного аппарата эндометрия и предотвращение прогрессирования фибротического процесса, что, обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин.

Положительные сдвиги параметров регионарной гемодинамики у пациентов ОГ можно объяснить, с одной стороны назначением МЛТ, обеспечивающей активизацию процессов микроциркуляции за счет сочетанного воздействия магнитных полей и лазеротерапии, с другой, включением на 2-ом этапе ИНЭСП,

обладающего обезболивающим, противоотечным, противовоспалительным эффектами [31, 53, 54, 59, 94] и применением глинолечения на 3-ем этапе, что также способствовало улучшению процессов микроциркуляции и трофики.

Назначение ЛФФ на этапах восстановительного лечения, суммация и синергия их лечебных эффектов способствовали восстановлению толщины срединного М-эхо до 16-18 мм у 27,8% ( $p < 0,01$ ) наблюдаемых женщин ОГ, до 14 мм – у 38,9% ( $p < 0,01$ ), тогда как в КГ улучшение произошло у 18,4% ( $p < 0,05$ ) и 34,7% ( $p < 0,01$ ), соответственно, при межгрупповых различиях  $p < 0,01$ .

Оценка иммунного статуса после 2-го и, особенно, 3-го этапов восстановительного лечения продемонстрировала снижение цитокиновой активности: уровень провоспалительных цитокинов у пациенток ОГ достоверно значимо снизился на 40-50% ( $p < 0,01$ ), в КГ – отмечалась четкая тенденция к их снижению; уровень противовоспалительных цитокинов достоверно значимо повысился на 29,6% ( $p < 0,01$ ) и 14,1% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Такое улучшение иммунного статуса обусловлено, с одной стороны, включением ИНЭСП на 2-ом этапе, что способствовало нормализации клеточного и гуморального иммунитета, улучшению лимфооттока [37, 99, 114, 128], с другой, назначением аппликаций из глин-тереклитов РСО-А, обладающих позитивным влиянием на обменные процессы, кровообращение органов малого таза, иммунорезистентность и др. [43, 44, 45, 68, 131, 133].

Предотвращению прогрессирования фиброза в матке способствовало включение в программы восстановительного лечения на 1-ом этапе, с одной стороны, ферментного препарата Лонгидазы® (Longidaza®), с другой, – МЛТ. Антисклеротический эффект Лонгидазы® при лечении больных хроническим простатитом продемонстрирован в научных публикациях А. В. Зайцева и соавт. (2016), М. А. Мкртчяна и соавт. (2023) [35, 77]. По данным В. Н. Серова и соавт. (2018), применение МЛТ обеспечивает дефиброзирующий эффект за счет блокировки патологической регенерации ткани, приводя к снижению количества

интерстициальных коллагенов [109]. Антисклеротический эффект Лонгидазы® и МЛТ подтвержден снижением уровня оксипролина (маркера нарушений метаболизма соединительной ткани) в суточной моче на 22,9% ( $p < 0,05$ ). При этом в КГ отмечалась только тенденция к снижению уровня оксипролина за счет усиления процессов репарации и улучшения трофики тканей.

На наш взгляд, именно этапное назначение ЛФФ обеспечило нивелирование активности рецепторного аппарата эндометрия. Так, у пациенток ОГ, получавших трехэтапное восстановительное лечение, отмечалось достоверно более высокое снижение уровня экспрессии рецепторов ER и PR в строме и в железах эндометрия: в отдаленном периоде через 6 мес экспрессия ER в железах снизилась на 21,7% ( $p < 0,05$ ), в строме – на 12,9%; экспрессия PR в железах – на 27,0% ( $p < 0,01$ ) при повышении в строме на 7,3% с нарастанием положительного эффекта в сроки через 12 мес: на 28,7% ( $p < 0,01$ ), 24,0% ( $p < 0,01$ ), 49,8% ( $p < 0,01$ ) и 8,4%, соответственно. В КГ во всех случаях отмечалась только тенденция к улучшению аналогичных показателей.

В-четвертых, нами было констатировано, что эффективность разработанной программы восстановительного лечения у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями составляет 78,4%, а стандартизованной – 59,5% при значимом снижении рисков нежелательных побочных реакций. При этом подтвердились наши предположения о том, что комплексное применение внутриматочных инстилляций антибактериальных и ферментных препаратов, симультанной физиотерапии (МЛТ на надлобковую область и интравагинальная магнитно-лазерная электростимуляция) на фоне стандартизированной антибактериальной фармакотерапии формирует у пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями выраженные анальгезирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий лечебные эффекты, а также обеспечивает коррекцию гемодинамических нарушений, что приводит к более существенному улучшению клинико-функциональных и лабораторных показателей.

Данные катamnестического наблюдения в полной мере подтвердили целесообразность разработанной нами трехэтапной программы восстановительного лечения пациенток с ХЭ. Так, в ОГ восстановление менструального цикла в сроки через 12 мес отмечалось в 80% ( $p < 0,01$ ) случаев с сохранением положительного эффекта до 24 мес, когда нормальный цикл определялся в 71,4% ( $p < 0,01$ ) случаев, тогда как в КГ восстановление менструального цикла через 12 и 24 мес отмечалось у 36,4% ( $p < 0,05$ ) и 15,2%, соответственно. Соответственно, у пациенток ОГ применение ЛФФ на всех этапах лечения способствовало наступлению беременности в течение первого года в 36,8% случаев ( $p < 0,01$ ), в течение второго года – в 28,9% ( $p < 0,01$ ), тогда как в ГС аналогичные показатели составили 16,7% ( $p < 0,05$ ) и 11,1%, соответственно. Следует отметить, что в ОГ беременность закончилась своевременными физиологическими родами в 39,5% случаев, а в КГ своевременные роды отмечались всего в 8,3% случаев, при этом у 2 пациенток беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках (6-8 недель беременности), у 1 – внематочной беременностью.

О целесообразности разработанной нами технологии свидетельствует существенно меньшая положительная динамика у пациентов КГ, где использовалось лечение по стандартизированным методикам.

Результаты нашего исследования соответствуют полученным ранее данным М. М. Евсеевой (2008), М. В. Ипатовой и соавт. (2008-2015), Т. Б. Малановой и соавт. (2014), Е. С. Силантьевой (2008), А. В. Шуршалиной (2007) и др., которыми также был констатирован взаимопотенцирующий эффект фармакопрепаратов и ЛФФ, что, в целом, приводит к восстановлению репродуктивной функции [31, 38, 40, 69, 110, 143].

Таким образом, нами была разработана новая трехэтапная программа восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями: на 1-ом этапе использованы лечебные факторы, в большей степени направленные на элиминацию микробного компонента и подавление воспалительной реакции

(внутриматочные инстилляции и МЛТ с интравагинальной магнитолазерной электростимуляцией); на 2-м преимущественно – на активизацию процессов микроциркуляции, трофики и репарации (МЛТ и интравагинальная магнитолазерная электростимуляция, ИНЭСП); на 3-м – на улучшение иммунного статуса и морфо-функционального состояния эндометрия (глины-тереклиты РСО-А), что, в целом, обеспечило восстановление рецепции и, как следствие, репродуктивной функции. Показано, что эффективность повышается за счет выраженного синергического и/или компарантного влияния ЛФФ на важнейшие звенья патогенеза ХЭ и бесплодия.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость хроническим эндометритом в Республике Северная Осетия-Алания в 2021 году была 32,9 случаев на 1000 населения, при этом потребность в восстановительном лечении данной когорты женщин составила 31,5 случаев на 1000 населения.

2. Реализация 1-го этапа восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями с включением внутриматочных инстилляций лекарственных препаратов, магнитолазерной терапии и интравагинальной магнитолазерной электростимуляции, обладающих синдромно-патогенетическим действием на ведущие звенья заболевания, способствует нивелированию болевого и воспалительного синдромов ( $p < 0,05$ ), восстановлению микробиоценоза полости матки ( $p < 0,05$ ).

3. В ходе реализации 2-го этапа восстановительного лечения с включением магнитолазерной терапии, интравагинальной магнитолазерной электростимуляции и импульсного низкочастотного электростатического поля у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями отмечается нивелирование болевого и воспалительного синдромов ( $p < 0,05$ ), улучшение параметров регионарной гемодинамики ( $p < 0,05$ ) за счет суммации/синергии/компаратности лечебных эффектов используемых физических факторов.

4. На 3-ем этапе восстановительного лечения применение глинттереклитов Республики Северная Осетия-Алания у пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий и дефиброзирующий эффекты, о чем свидетельствует снижение цитокиновой активности ( $p < 0,01$ ), восстановление толщины эндометрия ( $p < 0,05$ ) и нивелирование гемодинамических нарушений ( $p < 0,05$ ).

5. Эффективность разработанной программы трехэтапного восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями составляет 78,4%, что статистически значимо выше (на 18,9% ( $p < 0,05$ )) по отношению к аналогичному показателю в контрольной группе при применении стандартизированной программы.

6. Трехэтапное назначение лечебных физических факторов при хроническом эндометрите с репродуктивными нарушениями обеспечивает снижение активности рецепторного аппарата эндометрия ( $p < 0,05$ ) и предотвращение прогрессирования фибротического процесса ( $p < 0,05$ ), что обуславливает восстановление репродуктивной функции у данной когорты женщин (физиологических/нормальных родов в 4,7 раз больше ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе при применении терапевтического стандарта).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В период прегравидарной подготовки пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями целесообразно проводить последовательное этапное восстановительное лечение с применением программы, включающей лечебные физические факторы РСО-А:

- на 1-ом этапе:

- стандартизированная фармакотерапия: антибактериальные препараты широкого спектра действия в течение 14 дней – Левофлоксацин из группы фторхинолонов, по 500 мг, перорально, 1 раз в день и Метронидазол (Metronidazole), по 500 мг, перорально, 2 раза в день;

- симультанная физиотерапия аппаратом КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» (Россия) – МЛТ проводится с использованием терапевтического датчика, расположенного над лоном; применяется непрерывный режим инфракрасного излучения (0,85 мкм), при мощности – 5 Вт, на частоте модуляции – 1000 Гц и магнитной индукции – 40 мТл; интравагинально осуществляют МЛТ на длине волны 0,85 мкм (полупроводниковый сектор) и 0,95 мкм (светодиодный спектр) при суммарной мощности – 7 мВт и магнитной индукции – 15 мТл совместно с электростимуляцией от того же внутривагинального датчика-электрода, асимметричными биполярными импульсами, в середине воздействия чередовали полярность (по 10 мин), при частоте – 100 Гц, пачками 10 с и интервалом – 1 с; процедуры проводились ежедневно, на курс лечения – № 10; общая продолжительность процедуры – 20 мин на сеанс;

- внутриматочное введение лекарственных препаратов – в полость матки вводят катетер-баллон Фолея, посредством которого больной ежедневно вводят антибактериальный препарат Цефтриаксон (Ceftriaxone) из группы цефалоспоринов, 1,0 г, а через 5 мин – 3,0 тыс.ед. ферментного препарата Лонгидазы® (Longidaza®), на ночь во влагалище вводят 1 таблетку Тержинана (Tergynan); на курс лечения – 6 ежедневных процедур;

- на 2-ом этапе:

- продолжение симультанной физиотерапии от аппарата «Андро-Гин»: терапевтическим датчиком МЛТ по той же методике; интравагинально процедуру проводят уретральным излучателем лазерным с электростимулятором, при этом полостной электрод вводят в задний свод влагалища до появления сопротивления тканей, воздействуют ассиметричными биополярными импульсами пачками с чередованием по 10 мин положительной и отрицательной полярности, частоту по мере стихания остроты процесса в каждую процедуру уменьшают на 10 Гц, доводя ее до 50 Гц; уменьшая длительность пачки каждую процедуру на 1 с, доводя до 5 с, при и интервале – 1 с; амплитуду определяют индивидуально, ориентируясь на безболезненность ощущений вибрации, распространяющейся внутрь и/или сокращений мышц передней брюшной стенки; общая продолжительность процедуры – 20 мин за сеанс; процедуры проводятся ежедневно; на курс лечения – № 8 процедур;

- импульсное низкочастотное электростатическое поле – воздействие осуществляют аппаратом «НIVAMAT-200» (Германия) ручным аппликатором (диаметром 95 мм) контактно на надлобковую область, при этом женщина сама удерживает в руке нейтральный электрод; при частоте пульсации – от 15 до 160 Гц; соотношении длительности импульса и паузы – 1:1 (режим 3); интенсивности – 50%, продолжительности – 15 минут; процедуры проводятся через день, на курс – 8 процедур;

- на 3-ем этапе:

- глинолечение сульфатными магниевыми-натриевыми лечебными глинами-тереклитами РС0-А: аппликации лечебной глины на трусиковую зону при температуре глины – 39-40°C, продолжительность воздействия – 15 мин, процедуры проводят 3 дня подряд с последующим днем отдыха, курс лечения – 8 процедур. На время менструаций курс глинолечения прерывают.

2. Разработанная методика этапного восстановительного лечения пациенток с ХЭ и репродуктивными нарушениями может широко использоваться в условиях женских консультаций/перинатальных центров для повышения эффективности результатов прегравидарной подготовки.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования представляются нам в разработке методологии оценки эффективности действия природных ЛФФ в соответствии с принципами персонализированной физиотерапии – определение индивидуальной чувствительности больных к ЛФФ в зависимости от показателей гено- и фенотипа пациенток, с целью повышения клинической эффективности проводимых терапевтических мероприятий.

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
ИЛ – интерлейкин  
ИНЭСР – импульсное низкочастотное электростатическое поле  
КГ – контрольная группа  
МЛТ – магнитно-лазерная терапия  
ОГ – основная группа  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ХВЗОРТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза  
ХЭ – хронический эндометрит  
ЦРШ – Цифровая рейтинговая шкала боли  
ЭГСГ – эхогистеросальпингография  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
Е2 – эстрадиол  
ER – эстрогеновые рецепторы  
HSCORE – Histochemical score  
LIF – фактор, ингибирующий лейкемию  
PR – рецепторы к прогестерону  
PI – пульсационный индекс  
RI – индекс резистентности  
S/D – систоло-диастолическое соотношение  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей  
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакимян, В. А. Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Краснодар, 2018. - 24 с.
2. Аганезов, С. С. Особенности эндометриальной экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия / С. С. Аганезов, В. Н. Эллиниди, А. В. Мороцкая, А. С. Артемьева, А. О. Нюганен, Н. В. Аганезова // Акушерство, Гинекология и Репродукция. - 2019. - Т. 13, № 2. - С. 85-94.
3. Алборов, Д. К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2018. - 24 с.
4. Амерханова, Х. С. Магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия в комплексном лечении трубно-перитонеальной формы бесплодия / Х. С. Амерханова, Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - Т. 26, № 4. - С. 58-61.
5. Аль-Замиль, М. Х. Результаты трансдермальной электронейростимуляции у больных с диабетической дистальной полинейропатией / М. Х. Аль-Замиль, Н. Г. Куликова // Физиотерапевт. - 2019. - № 2. - С. 9-16.
6. Архангельский, В. Н. Динамика рождаемости на Северном Кавказе: играет ли роль материнский капитал? / В. Н. Архангельский // Журнал исследований социальной политики. - 2019. - Т. 17, № 1. - С. 57-74.
7. Базанов, П. А. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом после лечения путем нормализации локальной экспрессии факторов врожденного

иммунитета / П. А. Базанов, И. А. Кузнецова, С. С. Павлухина, О. С. Горская, Н. Г. Митюшина // Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 26, № 5. - С. 86-90.

8. Башмакова, Н. В. Воздействие низкочастотного ультразвука на рецепторное поле эндометрия: возможности реабилитации после регрессирующей беременности / Н. В. Башмакова, О. А. Мелкозерова, Д. В. Погорелко, М. А. Чистяков // Проблемы репродукции. - 2014. - № 3. - С. 87-94.

9. Белокриницкая, Т. Е. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии гязями Мертвого моря у женщин с бесплодием / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Е. Ю. Глотова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 7. - С. 23-28.

10. Бурова, Н. А. Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов: Автореферат дисс. д-ра мед. наук. - Волгоград, 2020. - 44 с.

11. Бурова, Н. А. Динамика сывороточного уровня провоспалительных цитокинов у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на ранних сроках консервативного лечения / Н. А. Бурова, П. А. Солтыс, Н. А. Жаркин, М. С. Селихова, Н. И. Свиридова, Э. Б. Белан // Инфекция и иммунитет. - 2019. - Т. 9, № 3-4. - С. 612-616.

12. Бурова, Н. А. Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор) / Н. А. Бурова // Медицинский альманах. - 2016. - № 5 (45). - С. 76-79.

13. Вороная В. В. Оптимизация подготовки эндометрия в криопротоколах у пациенток с многократными неудачными имплантациями: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Симферополь; 2018. - 24 с.

14. Воспалительные болезни женских тазовых органов: Клинические рекомендации / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая, В. Ф. Беженарь, Л. В. Сутурина, О. С. Филиппов, Г. Е. Чернуха, А. А. Сметник, Г. И. Табеева, Т. В. Припутневич, Л. А. Любасовская, Н. Е.

Шабанова, М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова, Н. М. Тоноян, Т. А. Щукина, М. И. Ярмолинская / Клинические рекомендации / Москва, 2021. - 46 с.

15. Гайдарова, А. Х. Изменение состояния микроциркуляторного русла у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа / А. Х. Гайдарова, Н. В. Котенко, Д. Б. Кульчицкая, А. Ю. Сычева, Т. Ю. Тарасова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2015. - Т. 14, № 2. - С. 36-40.

16. Герфанова, Е. В. Оценка эффективности комбинированной терапии рака яичников по данным молекулярнобиологических маркеров воспаления и методов лучевой диагностики: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2021. - 24 с.

17. Гильмутдинова, Л.Т. Медицинская реабилитация пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших посттравматические стрессовые расстройства / Л. Т. Гильмутдинова, Г. Т. Ямилова, Д. Р. Исеева, Х. М. Мустафин, Б. Р. Гильмутдинов // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 7-4. - С. 667-670.

18. Гильмутдинова, Л. Т. Лазерная и аутоплазмотерапия при цервицитах / Л. Т. Гильмутдинова, Р. А. Гарифьянова, Б. Р. Гильмутдинов, С. А. Минибаева // Физиотерапевт. - 2018. - № 5. - С. 4-8.

19. Гильмутдинова, Л. Т. Магнитолазерная терапия матричным излучателем красного спектра пациенток с хроническим сальпингоофоритом / Л. Т. Гильмутдинова, И. Н. Даминов, Р. А. Гарифьянова, Б. Р. Гильмутдинов // Физиотерапевт. - 2019. - № 4. - С. 24-28.

20. Гильмутдинова, Л. Т. Немедикаментозные технологии в терапии женщин с цервикальным фактором вторичного бесплодия / Л. Т. Гильмутдинова, Р. А. Гарифьянова, И. Н. Даминов // Актуальные вопросы медицинской реабилитации, восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. - Самара: СамГМУ, 2015. - С. 41-42.

21. Гильмутдинова, Л. Т. Применение пелоидофонофореза при хроническом неспецифическом сальпингоофорите / Л. Т. Гильмутдинова, И. Н.

Даминов, Р. А. Гарифьянова, Б. Р. Гильмутдинов, С. А. Минибаева, Э. М. Назарова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1.

22. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский, И. Б. Манухин. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 1056 с.

23. Гинекология. Руководство к практическим занятиям: [учебное пособие] / В. Е. Радзинский. - 3-е изд. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

24. Гомболевская, Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде: Автореферат дисс. канд .мед. наук. - М., 2016. - 24 с.

25. Данусевич, И. Н. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями / И. Н. Данусевич, Е. И. Иванова, И. М. Михалевич // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. - № 2 (5). - С. 15-20.

26. Демографический ежегодник России. 2021: Стат.сб./ Д 31 Росстат. - М., 2021. - 256 с.

27. Джинчарадзе, Л. Г. Внутриматочное введение гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора у пациенток с «тонким» эндометрием в программах криопереноса размороженных эмбрионов / Л. Г. Джинчарадзе, А. Н. Абубакиров, Н. Г. Мишиева // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 8. - С. 106-110.

28. Джамалудинова, А. Ф. Репродуктивное здоровье населения России / А. Ф. Джамалудинова, М. М. Гонян // Молодой ученый. - 2017. - № 14.2. - С. 10-13.

29. Дикке, Г. Б. Применение лечебных грязей Мертвого моря у женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне хронического эндометрита / Г. Б. Дикке // Медицинский совет. - 2015. - № 5. - С. 124-127.

30. Дудниченко, Т. А. Хронический эндометрит – проблема неудавшихся попыток ЭКО: комплексное лечение и профилактика / Т. А. Дудниченко, Ж. Г.

Пухавская, С. М. Кёр, П. М. Ахмедова, А. Р. Гильмулина, Б. А. Солтанахмедова // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 4-1. - С. 23-26.

31. Евсеева, М. М. Хронический сальпингоофорит: клинико-физиологическое обоснование лечебного применения импульсного электростатического поля низкой частоты / М. М. Евсеева, В. Н. Серов, Н. М. Ткаченко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2006. - № 1. - С. 21-24.

32. Ефименко, Н. В. Санаторно-курортный этап реабилитации больных с распространенными социально значимыми и профессиональными заболеваниями / Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова // Цитокины и воспаление. - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 94-95.

33. Женское бесплодие: Клинические рекомендации / В. С. Корсак, Н. В. Долгушина, И. Е. Корнеева, Ю. А. Колода, А. А. Смирнова, М. Б. Аншина, А. М. Гзгзян, Э. В. Исакова, Е. А. Калинина, И. Ю. Коган, Т. А. Назаренко, С. Г. Перминова, Е. Б. Рудакова, В. А. Савина, А. Г. Сыркашева, Н. И. Тапильская, М. А. Шахова, М. И. Ярмолинская, Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова, В. Ф. Беженарь, Т. Е. Белокриницкая, А. С. Калугина, К. В. Краснопольская, В. А. Крутова, А. И. Малышкина, И. В. Моисеева, С. А. Нередько, В. Н. Серов, Л. В. Сутурина, О. С. Филиппов / Клинические рекомендации / Москва, 2021. - 50 с.

34. Зайцева, Т. Н. Низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении сколиоза у детей: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2018. - 24 с.

35. Зайцев, А. В. Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом / А. В. Зайцев, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева, Д. Ю. Пушкарь // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. - Т. 15, № 3. - С. 53-60.

36. Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46. - М., 2021. - 171 с.

37. Иванова, Д. А. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой / Д. А. Иванова, М. А. Хан, Н. А. Лян, Н. А. Микитченко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2015. - № 4. - С. 30-35.
38. Ипатова, М. В. Восстановительное физиолечение детей и подростков с гинекологической патологией: Дисс. д-ра мед. наук. - М., 2010. - 234 с.
39. Ипатова, М. В. Современная физиотерапия в профилактике и лечении осложнений после искусственного прерывания беременности в I триместре / М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова, Ю. В. Кубицкая // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 81-84.
40. Ипатова, М. В. Медицинская реабилитация женщин с гинекологическими заболеваниями в условиях санатория / М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова, И. М. Медведева // Матер. XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя-2020». - М., 2020. - С. 90.
41. Кабулова, И. В. Эффективность современных физических факторов и бальнеотерапии в послеоперационной реабилитации больных с трубно-перитонеальным бесплодием: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2009. - 23 с.
42. Казарян, Г. Г. Комплексная ультразвуковая диагностика хронического эндометрита: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2021. - 24 с.
43. Кайсинова, А. С. Бальнеотерапевтические факторы Республики Северная Осетия - Алания / А. С. Кайсинова, Б. А. Гусова, Л. М. Мирзаева // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. - 2020. - № 6. - С. 391-394.
44. Кайсинова, А. С. Бальнеологическая ценность сероводородных источников курорта Тамиск Республики Северная Осетия - Алания / А. С. Кайсинова, З. Р. Майрансаев, А. И. Русак, Т. Т. Козаева, В. В. Козлова, З. Р. Цагараева, С. Р. Данилов // Курортная медицина. - 2018. - № 4. - С. 13-19.

45. Кайсинова, А. С. Глинолечение: лечебные глины Северной Осетии / А. С. Кайсинова, Л. Б. Мальчуковский, А. И. Русак, Б. А. Гусова, Н. Б. Гуриева, З. Р. Майрансаев // Курортная медицина. - 2019. - № 4. - С. 4-9.
46. Капралова, Т. С. Хронический эндометрит в клинике женского бесплодия / Т. С. Капралова, Р. Р. Латфуллина // Сборник статей XII Международного научно-исследовательского конкурса «Лучшая студенческая статья». - Пенза, 2022. - С. 229-232.
47. Карахалис, Л. Ю. Ведение пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита / Л. Ю. Карахалис, Т. С. Кононенко, А. Р. Жигаленко, М. А. Пенжоян // Медицинский Совет. - 2022. - Т. 16. - С. 67-72.
48. Карахалис, Л. Ю. Коррекция микробиоты влагалища при сочетанной патологии / Л. Ю. Карахалис, Ю. С. Пономаренко, В. С. Петренко [и соавт.] // Акушерство и гинекология. - 2020. - №. 12. - С. 58-64.
49. Каткова, Н. Ю. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии / Н. Ю. Каткова, Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина [и соавт.]. // Современные технологии в медицине. - 2016. - № 4. - С. 15-21.
50. Квашнина, Е. В. Роль мио-инозитола в подготовке женщин к программам вспомогательных репродуктивных технологий / Е. В. Квашнина, Т. В. Гвоздикова, А. Ю. Дружинина [и соавт.] // Акушерство и Гинекология. - 2020. - № 11. - С. 139-146.
51. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак [Электронный ресурс] : руководство / ред.: В. Е. Радзинский, Е. В. Ших. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1008 с.
52. Колесниченко, А. А. Хронический эндометрит и невынашивание беременности / А. А. Колесниченко, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2019. - № 10-2. - С. 313-317.
53. Корчажкина, Н. Б. Влияние широкополосной электромагнитной терапии и низкочастотного переменного электростатического поля на

выраженность эндогенной интоксикации у больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области / Н. Б. Корчажкина, В. С. Ржевский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2022. - Т. 99, № 3-2. - С. 107-108.

54. Корчажкина, Н. Б. Эффективность методик ранней реабилитации в программах ускоренного выздоровления больных после хирургических вмешательств / Н. Б. Корчажкина, А. А. Михайлова, С. А. Ковалев, В. В. Портнов, В. С. Ржевский // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2019. - Т. 18, № 6. - С. 408-411.

55. Кречетова Л. В. Состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 / Л. В. Кречетова, Е. В. Инвиева, В. Ф. Садыков, В. В. Вторушина, Т. Ю. Иванец, Д. Н. Силачев, А. в. Перегов, Н. В. Долгушина, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 8. - С. 75-85.

56. Кузовлева, Е. В. Современные методы физиотерапии в клинической практике санаториев / Е. В. Кузовлева, А. Г. Куликов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 2-2. - С. 95.

57. Кузовлева, Е. В. Актуальные аспекты применения низкочастотного электростатического поля в клинической практике / Е. В. Кузовлева, А. Г. Куликов, Т. Н. Зайцева // Терапевт. - 2017. - № 7. - С. 20-36.

58. Кузьмина, М. А. Комплексная восстановительная немедикаментозная терапия в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза и синдромом тазовой боли / М. А. Кузьмина, М. В. Ипатова // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 4. - С. 36-39.

59. Куликов, А. Г. Применение низкочастотного электростатического поля в клинической практике / А. Г. Куликов, Е. В. Кузовлева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2013. - Т. 12. - №4. - С. 44-53.

60. Куликова, Н. Г. К вопросу о применении комбинированной лазерной терапии разной длины волны в раннем послеоперационном периоде / Н. Г. Куликова, Е. В. Нестерова, А. С. Ткаченко, З. Г. Жилоков // Вопросы

курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2021. - Т. 98, № 3-2. - С. 109.

61. Курцер, М. А. Распространенность хронического эндометрита у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей в проекции рубца на матке после кесарева сечения / М. А. Курцер, Н. М. Егикян, Н. А. Савельева, О. В. Синицина, Л. А. Шестакова // Гинекология. - 2022. - Т. 24, № 2. - С. 88-94.

62. Ладанов, Р. С. Эффективность применения обогащенных сероводородом иловых грязей Имеретинского месторождения курорта Сочи при восстановительном лечении пациенток с хроническими воспалительными болезнями женских тазовых органов: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Сочи, 2008. - 24 с.

63. Левиашвили, М. М. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия / М. М. Левиашвили, Н. Г. Мишиева, Т. А. Назаренко, Е. А. Коган // Проблемы репродукции. - 2012. - № 3. - С. 17-21.

64. Ли, К. Э. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля в восстановительном лечении больных хроническим бактериальным простатитом: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2009. - 23 с.

65. Лихачева, В. В. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В. В. Лихачева, В. Н. Зорина, Я. Н. Третьякова, Л. Г. Баженова, Т. В. Третьякова, Н. В. Ренге // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 4. - С. 25-32.

66. Лызикова, Ю. А. Выбор тактики лечения хронического эндометрита на основании иммуногистохимического и микробиологического исследований эндометрия / Ю. А. Лызикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019. - Т. 18, № 2. - С. 122-127.

67. Лызикова, Ю. А. Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом / Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - Т. 15. - С. 2-5.

68. Майсурадзе, Л. В. Комплексное лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с применением природных лечебных факторов Республики Северная Осетия-Алания // Л. В. Майсурадзе, С. В. Хутиева, Л. В. Цаллагова, А. Г. Кисиев, К. М. Галуаева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2022. - Т. 99, № 3-2. - С. 125-126.

69. Маланова, Т. Б. Медицинская реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре / Т. Б. Маланова, М. В. Ипатова, А. А. Куземин, Е. А. Горбунова, Ю. В. Кубицкая, И. А. Аполихина // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 10. - С. 81-86.

70. Манухин, И. Б. Хронический эндометрит и невынашивание беременности / И. Б. Манухин, Н. А. Семенцова, Ю. Ю. Митрофанова, Л. Ю. Лившиц // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. - 2018. - № 7. - С. 68-72.

71. Маринкин, И. О. Ультразвуковые параметры оценки эффективности пелоидов озера Карачи в лечении хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста / И. О. Маринкин, Н. В. Трунченко, К. Ю. Макаров, Р. Р. Ибрагимов, Ю. В. Серяпина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2017. - № 3. - С. 47-59.

72. Мартынова, М. В. Роль программирования индуцированного цикла в повышении эффективности лечения бесплодия в протоколах с антагонистами гонадотропин релизинггормона: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2020. - 24 с.

73. Медведева, И. М. Санаторно-курортный этап в подготовке пациенток к программе вспомогательных репродуктивных технологий / И. М. Медведева, М. В. Ипатова, Т. Б. Маланова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2020. - Т. 97, № 6-2. - С. 77.

74. Мелкозерова, О. А. Новые аспекты диагностики рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами / О. А.

Мелкозерова, Н. В. Башмакова, Г. Н. Чистякова, А. А. Михельсон, И. Д. Щедрина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - С. 73-82.

75. Методики применения сульфатных магниевых-натриевых лечебных глин Республики Северная Осетия - Алания при хронических неинфекционных заболеваниях: Методические рекомендации / А. С. Кайсинова, Л. М. Басиева, Л. В. Цаллагова. - Ессентуки, 2019. - 26 с.

76. Михалева, Л. М. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л. М. Михалева, А. А. Соломатина, Т. Н. Хованская, Л. Б. Чабиева, Н. А. Грачева, Л. В. Чиграй, С. А. Михалев // Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 26, № 3. - С. 68-75.

77. Мкртчян, М. А. Снижение цитокиновой активности под воздействием комплексной бальнеофизио- и ферментотерапии лонгидазой у пациентов с хроническим простатитом / М. А. Мкртчян, А. С. Кайсинова, Р. М. Маллаева, А. М. Мкртчян, К. Э. Емжуев // Курортная медицина. - 2023. - № 1. - С. 79-84.

78. Ниаури, Д. А. Факторы роста как прогностические критерии наступления беременности в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган, Л. Х. Джемлиханова, И. О. Крихели, И. Д. Федорова, Е. А. Лесик, Ю. Н. Шарфи, Е. М. Шильникова, А. В. Селютин, С. А. Сельков // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 10. - С. 24-28.

79. Оздоева, И. М.-Б. Хронический эндометрит: изменения основных звеньев иммунитета / И. М.-Б. Оздоева, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2020. - № 4. - С. 26-30.

80. Олейник, В. Ю. Хронический эндометрит в срезе ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / В. Ю. Олейник // Международный журнал экспериментального образования. - 2016. - № 5-1. - С. 67-69.

81. Оразов, М. Р. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, С. В. Волкова, М. Б. Хамошина, Л. М. Михалева, М. з. Абитова, В. Б. Шустова // Гинекология. - 2020. - Т. 22, № 3. - С. 15-20.

82. Оранский, И. Е. Вопросы стратегии адаптации, тактики лечения, гармонизации биоритмов в курортной медицине / И. Е. Оранский, А. А. Федоров, А. Н. Разумов // Курортная медицина. - 2015. - № 4. - С. 94-97.

83. Оранский, И. Е. Суточная вариабельность частотных характеристик электромагнитного поля биологически активных точек как маркер при назначении физиотерапии / И. Е. Оранский, В. Ю. Гуляев, А. А. Федоров, Е. Е. Веселкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1996. - № 4. - С. 6-8.

84. Оранский, И. Е. Системный подход к сохранению здоровья работников промышленных предприятий / И. Е. Оранский, А. Н. Разумов, А. А. Федоров // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 4. - С. 20-23.

85. Ордянц, И. М. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности / И. М. Ордянц, Е. А. Коган, С. С. Барабашева, О. К. Молчанова // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 12. - С. 186-193.

86. Папышева, Е. И. Значимость прегравидарной подготовки в повышении эффективности экстракорпорального оплодотворения / Е. И. Папышева, А. Г. Коноплянников, Е. Я. Караганова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - Т. 19, № 5. - С. 29-37.

87. Пасман, Н. М. Комбинированное лечение пациенток с хроническим эндометритом с применением иммунологических технологий и фотодинамической терапии // Н. М. Пасман, Е. В. Корнеева, С. Д. Никонов // Научные материалы конгресса, программа и каталог IV Международного конгресса «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». - Новосибирск, 2019. - С. 138-141.

88. Пауков, В. С. Морфологические особенности хронического эндометрита / В. С. Пауков, Е. М. Демидова, А.В. Кузнецова // Архив патологии. - 2001. - Т. 63, № 5. - С. 8-13.

89. Петров, Ю. А. Актуальные нюансы патогенеза хронического эндометрита / Ю. А. Петров, А. Г. Алехина, А. Е. Блесманович // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6.

90. Петров, Ю. А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 4. - С. 9-12.

91. Плясунова, М. П. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: динамика активности воспалительного процесса / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова, А. А. Феоктистов, В. И. Шардаков // Медицинская иммунология. - 2014. - Т. 16, № 6. - С. 587-592.

92. Погорелко, Д. В. Комплексный подход ведения пациенток после прерывания неразвивающейся беременности: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Омск, 2016. - 24 с.

93. Прилипко, Н. С. Методика определения потребности взрослого населения в медицинской реабилитации / Н. С. Прилипко, М. Н. Бантьева, Е. Л. Поважная // Менеджер здравоохранения. - 2013. - № 6. - С. 41-53.

94. Применение общей магнитотерапии и низкочастотного переменного электростатического поля в программах медицинской реабилитации пациенток раком молочной железы в послеоперационном периоде: учебное пособие / М. Ю. Герасименко, И. В. Поддубная, И. С. Евстигнеева; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». - М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2022. - 68 с.

95. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит: Современные аспекты / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Кубанский научный медицинский вестник. - 2017. - Т. 24, № 5. - С. 69-74.

96. Радзинский, В. Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93, №1. - С. 72-76.

97. Радзинский, В. Е. Нарушения экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в период окна имплантации в эндометрии женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом / В. Е. Радзинский, М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, С. В. Волкова, Т. Н. Хованская, В. Б. Шустова // Доктор.Ру. - 2021. - Т. 20, № 6. - С. 53-56.

98. Радзинский, В. Е. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите / В. Е. Радзинский, М. Р. Оразов, Л. Р. Токтар, Л. М. Михалева, П. А. Семенов, Р. Е. Орехов, Е. В. Лагутина, Е. С. Силантьева // Гинекология. - 2020. - Т. 22, № 6. - С. 93-100.

99. Разумов, А. Н. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля в педиатрии / А. Н. Разумов, И. В. Погонченкова, М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2019. - Т. 96, № 1. - С. 55-62.

100. Ремнёва, О. В. Хронический эндометрит и инфертильность: коррекция природными физическими факторами Алтая / О. В. Ремнёва, О. А. Бельницкая, А. Е. Чернова, С. Д. Яворская // Мать и дитя в Кузбассе. - 2022. - № 3. - С. 78-83.

101. Реабилитация в гинекологической и акушерской практике методами физиотерапии и рефлексотерапии // Н. Г. Куликова, М. Х. Аль-Замиль, А. С. Ткаченко, Ю. В. Кубицкая, Т. Б. Маланова, М. В. Ипатова. - М., 2023. - 248 с.

102. Сабирова, В. Л. Новый подход в обследовании и лечении хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения / В. Л. Сабирова, Н. А. Илизарова // Медицинский совет. - 2020. - № 11. - С. 178-185.

103. Савельева, Г. М. Гинекология : национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1008 с.

104. Савельева, Г. М. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки / Г. М. Савельева, С. А. Михалев, А. Г.

Коноплянников, Л. М. Михалева, И. И. Бабиченко, М. Н. Болтовская // Клиническая практика. - 2018. - Т. 9, № 2. - С. 36-41.

105. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство / Под ред. А. Н. Разумова, В. И. Стародубова, Г. Н. Пономаренко. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 752 с.

106. Селезнева, Т. А. Комбинированное лечение больных с хроническим эндометритом / Т. А. Селезнева, О. В. Аболонина, С. В. Стывбун, Е. В. Коробкова, В. А. Кучеров // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 5. - С. 50-54.

107. Серебренникова, К. Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / К. Г. Серебренникова, Н. А. Арутюнян, А. И. Алехин // Гинекология. - 2018. - Т. 20, № 6. - С. 53-59.

108. Серов, В. Н. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1008 с.

109. Серов, В. Н. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов, С. В. Москвин, А. А. Кожин, В. В. Жуков. - М.Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. - 248 с.

110. Силантьева, Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореферат дисс. доктора мед. наук. - М., 2008. - 44 с.

111. Сизякина, Л. П. Место иммунокорректирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего эндометрита / Л. П. Сизякина, Н. Г. Алубаева // Гинекология. - 2011. - Т. 68, № 9. - С. 21-27.

112. Скоропацкая О. А. Оптимизация терапии хронического эндометрита у инфертильных пациенток с использованием пролонгированного курса амплипульстерапии на реабилитационном этапе: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Барнаул, 2018. - 24 с.

113. Соломкина, Н. Ю. Значение физиотерапии и санаторно-курортного лечения девочек с альгодисменореей и коморбидной патологией / Н. Ю.

Соломкина, Ю. А. Гуркин, В. Г. Баласанян, Е. Ю. Пикалева, В. Ю. Плисецкая, Т. В. Стрелкова, А. А. Потапчук, Т. А. Евдокимова, Н. В. Черныш // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2020. - Т. 97, № 6-2. - С. 117-118.

114. Старосветская, О. А. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля у больных нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - М., 2013. - 24 с.

115. Статистический ежегодник Республики Северная Осетия-Алания. 2019 [Электронный ресурс] : статистический материал / Управление Федеральной службы государственной статистики по Северо-Кавказскому федеральному округу. - Электрон. текстовые дан. - Владикавказ : Отдел государственной статистики в РСО-Алания, 2019. - 318 с.

116. Стефанян, Н. А. Эффективность применения физиотерапевтических методов лечения при хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2005. - 24 с.

117. Стругацкий, В. М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура) / В. М. Стругацкий, Т. Б. Маланова, К. Н. Арсланян. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 208 с.

118. Тапильская, Н. И. Опыт лечения хронического эндометрита / Н. И. Тапильская, А. М. Савичева, К. В. Шалепо, А. А. Копылова // Гинекология. - 2020. - Т. 22, № 4. - С. 68-70.

119. Ткаченко, Л. В. Оценка цитокинового статуса у пациенток с хроническим эндометритом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Н. А. Жаркин, Н. А. Бурова, Э. Б. Белан // Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10, № 4. - С. 762-768.

120. Ткаченко, Л. В. Способ лечения хронического эндометрита / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова. – Патент на изобретение RU 2607590С2. Приоритетная справка RU 20151228833А.

121. Трунченко, Н. В. Индукция регенерации тонкого эндометрия при хроническом эндометрите применением пелоидов озера Карачи: Автореферат дисс. канд мед. наук. - Челябинск, 2019. - 24 с.

122. Улащик, В. С. Сочетанная физиотерапия: общие сведения, взаимодействие физических факторов / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2016. - Т. 93, № 6. - С. 4-11.

123. Унанян, А. Л. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. - Т. 3, № 3. - С. 141-148.

124. Федоров, А. А. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении остеоартроза у рабочих, подвергающихся воздействию неорганических соединений фтора / А. А. Федоров, Е. В. Рябко, А. С. Громов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2010. - № 4. - С. 10-12.

125. Федоров, А. А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом / А. А. Федоров, Е. П. Кашанская // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2009. - № 2. - С. 19-21.

126. Федоров, А. А. Пелоидотерапия при хроническом панкреатите / А. А. Федоров, И. Е. Оранский, В. Ю. Гуляев // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 1993. - № 6. - С. 22-25.

127. Хамошина, М. Б. Репродуктивное здоровье молодых женщин: проблемы, перспективы и пути решения / М. Б. Хамошина, Г. Б. Дикке, Ю. А. Бриль, М. Г. Лебедева // StatusPraesens. - 2017. - № 7. - С. 100-110.

128. Хан, М. А. Немедикаментозные технологии медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой / М. А. Хан, Н. А. Лян, И. М. Чукина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2014. - Т. 93, № 3. - С. 100-106.

129. Цаллагова, Л. В. Немедикаментозные технологии восстановления репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова, Л. М. Мирзаева, И. В. Кабулова. - Владикавказ: 2009. - 147 с.

130. Цаллагова, Л. В. Современные аспекты метроэндометрита после кесарева сечения/ Л. В. Цаллагова, Л. С. Попова, Т. З. Шогенова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2009. - Т. 25, № 1 (1). - С. 859.

131. Цаллагова, Л. В. Эффективность применения глин-тереклитов в лечении хронических неспецифических воспалительных заболеваний придатков матки / Л. В. Цаллагова, Л. В. Майсурадзе, Л. М. Басиева // Курортная медицина. - 2019. - № 4. - С. 49-53.

132. Цаллагова, Л. В. Использование курортных и физических факторов в прегравидарном периоде у женщин с нарушениями репродуктивной функции / Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова, И. С. Золоева, Д. К. Алборов // Курортная медицина. - 2014. - № 2. - С. 46-50.

133. Цаллагова, Л. М. Медикаментозная реабилитация женщин с нарушением репродуктивной функции с применением природных лечебных факторов Республики Северная Осетия-Алания / Л. В. Цаллагова, Л. М. Басиева, Д. К. Алборов // Современные вопросы биомедицины. - 2019. - Т. 3, № 2 (7). - С. 3-5.

134. Цуригова, З. А. Использование грязи «Тинакская» в медицине (обзор литературы) / З. А. Цуригова, О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Исследования и практика в медицине. - 2015. - Т. 2, № 4. - С. 123-127.

135. Черевашенко, Л. А. Эффективность использования физических лечебных факторов в амбулаторной медицинской реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / Л. А. Черевашенко, Д. И. Великанов, А. С.

Цогоев, А. А. Серебряков, Ю. В. Бобрик, И. И. Гайдамака, А. А. Столяров // Азербайджанский медицинский журнал. - 2021. - № 4. - С. 177-185.

136. Черващенко, Л. А. Опыт применения йодобромных ванн и импульсного низкочастотного электростатического поля в санаторно-курортной реабилитации больных с хронической ишемией головного мозга / Л. А. Черващенко, А. А. Серебряков, Н. Н. Куликов, А. Т. Терешин, И. А. Черващенко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2018. - № 5. - С. 212-221.

137. Черномазов, С. В. Научное обоснование применения сочетанной пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с обострением хронических воспалительных заболеваний матки и придатков в условиях стационара: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Пятигорск, 2018. - 24 с.

138. Чуприненко, Л. М. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия / Л. М. Чуприненко, А. А. Славинский, Е. С. Севостьянова, А. А. Вережкин, В. Л. Друшевская, В. С. Котов, В. А. Крутова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2020. - Т. 27, № 1. - С. 85-95.

139. Шамилова, А. М. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики / А. М. Шамилова, И. Ю. Ильина, Е. И. Боровкова, Ю. Э. Доброхотова // РМЖ. Мать и дитя. - 2021. - № 4 (3). - С. 243-249.

140. Шараев, П. Н. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабораторное дело. - 1986. - № 1. - С. 379-381.

141. Шарипова, Р. И. Клиническое значение морфофункциональных изменений в оценке степени дисфункции эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями: Автореферат дисс. канд. мед. наук. - Казань, 2021. - 23 с.

142. Шумейкина, А. О. Хронический эндометрит как наиболее частая патология эндометрия при синдроме поликистозных яичников / А. О. Шумейкина // Мечниковские чтения-2022: материалы Всероссийской научно-практической

студенческой конференции с международным участием. - СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022. - С. 36-37.

143. Шуршалина, А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А. В. Шуршалина, Т. А. Демура // *Акушерство и гинекология*. - 2011. - № 7 (2). - С. 9-13.

144. Яковлева, О. В. Подходы к реабилитации женщин с хроническим эндометритом после ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / О. В. Яковлева // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. - 2016. - № 4-3. - С. 578-581.

145. Яковчук Е. К. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию / Е. К. Яковчук, А. Н. Сулима, А. Н. Рыбалка, М. А. Дижан, С. С. Аникин, С. А. Симачева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2016. - Т. 16, № 5. - С. 37-41.

146. Almeida, C. C. Transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential current demonstrate similar effects in relieving acute and chronic pain: a systematic review with meta-analysis / C. C. Almeida, V. Z. M. da Silva Maldaner, G. Cipriano Junior, R. Liebano, J. L. Q. Durigan // *Brazilian Journal of Physical Therapy*. - 2018. - Vol. 22, No 5. - P. 347-354.

147. Averyanova, M. V. Sex hormones and immune system: menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic / M. V. Averyanova, P. A. Vishnyakova, S. V. Yureneva, O. Yakushevskaya, T. Fatkhudinov, A. Elchaninov, G. Sukhikh // *Frontiers in Immunology*. - 2022. - Vol. 13, No AUG. - P. 928.

148. Bouet, P. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. Bouet, H. Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, I. Kadoch, C. Sylvestre // *Fertil. Steril*. - 2016. - Vol. 105, No 1. - P. 106-110.

149. Carp, H. J. A. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss / H. J. A. Carp, C. Selmi, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* - 2012. - Vol. 38, No 2-3. - P. 266-274.
150. Carr, B. R. *Essential reproductive medicine* / B. R. Carr, R. E. Blackwell, R. Azziz. - McGraw-Hill Medical, 2015. - 542 p.
151. Cicinelli, E. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception / E. Cicinelli, M. Matteo, G. Trojano, P. C. Mitolo, R. Tinelli, A. Vitagliano, F. M. Crupano, A. Lepera, G. Miragliotta, L. Resta // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2018. - Vol. 79, No 1. - P. 127-131.
152. Cicinelli, E. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro, A. Vimercati, M. Marinaccio, P. C. Mitola, L. Resta, D. de Ziegler // *Fertil. Steril.* - 2017. - Vol. 108, No 2. - P. 289-295.
153. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Hum. Reprod.* - 2015. - Vol. 30, No 2. - P. 323-330.
154. Cheng, X. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis / X. Cheng, Z. Huang, Z. Xiao, Y. Bai // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2022. - Vol. 39, No 8. - P. 1797-1813.
155. Darici E. Should we stop screening for chronic endometritis? / E. Darici, C. Blockeel, S. Mackens // *Published.* - 2022. - Vol. 15. - P. 7-8.
156. Di Spiezio Sardo, A. Chronic endometritis. In: *Genital Infections and Infertility* / A. Di Spiezio Sardo, F. Palma, G. Calagna, B. Zizolfi, G. Bifulco // *InTech.* - 2016. - No 3. - P. 39-44.
157. Dorostghoal, M. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility / M. Dorostghoal, H.

O. Ghaffari, F. Moramezi, N. Keikhah // *Int. J. Fertil Steril.* - 2018. - Vol. 12, No 1. - P. 37-42.

158. Duarte, R. A review of antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease / R. Duarte, D. Fuhrich, J. D. Ross // *Int. J. Antimicrob Agents.* - 2015. - Vol. 46 (3). - P. 272-277.

159. Elweza, A. E. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro / A. E. Elweza, M. A. Ezz, T. J. Acosta, A. K. Talukder, T. Shimizu, H. Hayakawa, M. Shimada, K. Imakawa, A. H. Zaghoul, A. Miyamoto // *Molecular Reproduction and Development.* - 2018. - Vol. 85 (3). - P. 215-226.

160. Espinós, J. J. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis / J. J. Espinós, F. Fabregues, J. Fontes, J. A. García-Velasco, J. Llacer, A. Reguena, M. A. Checa, J. Bellver // *Reprod. Biomed. Online.* - 2021. - Vol. 42, No 5. - P. 939-951.

161. Gomez-Lopez, N. Interleukin-6 controls uterine Th9 cells and CD8+ T regulatory cells to accelerate parturition in mice / N. Gomez-Lopez, D. M. Olson, S. A. Robertson // *Immunol. Biol.* - 2015. - Vol. 26. - P. 35-37.

162. Graesslin, O. Pelvic inflammatory diseases: guidelines for clinical practice – method and organization / O. Graesslin // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* - 2012. - Vol. 41, No 8. - P. 833-834.

163. Huang, C. Increased Kruppel-like factor 12 impairs embryo attachment via downregulation of leukemia inhibitory factor in women with recurrent implantation failure / C. Huang, H. Sun, Z. Wang, Y. Liu, Xi Cheng, J. Liu, R. Jiang, X. Zhang, X. Zhen, J. Zhou, L. Chen, L. Ding, G. Yan, Y. Jiang // *Cell, Death, Discov.* - 2018. - Vol. 6. - P. 4-23.

164. Ju, J. Toll-like receptor-4 pathway is required for the pathogenesis of human chronic endometritis / J. Ju, L. Li, J. Xie, Y. Wu, W. Li // *Exp Ther Med.* - 2014. - Vol. 8 (6). - P. 1896-1900.

165. Kasius, J. C. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. D. Sie-Go // *Hum Reprod.* - 2012. - Vol. 27, No 1. - P. 153-158.

166. Karizbodagh, M. P. Implantation window and angiogenesis / M. P. Karizbodagh, B. Rashidi, A. Sahebkar [et al.] // *J. Cell. Biochem.* - 2017. - Vol. 118, No 12. - P. 4141-4151.

167. Khan, Kh. Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis / Kh. Khan, A. Fujishita, K. Ogawa, A. Koshiba, T. Mori, K. Itoh, M. Nakashima, J. Kitawaki // *First published.* - 2021. - Vol. 15. - P. 124-128.

168. Kimura, F. Chronic endometritis and its effect on reproduction / F. Kimura, A. Takebayashi, M. Ishida, A. Nakamura, J. Kitazawa, A. Morimune, K. Hirata, A. Takahashi, S. Tsuji, A. Takashima, T. Amano, S. Tsuji, T. Ono, S. Kaku, K. Kasahara, S. Moritani, R. Kushima, T. Murakami // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2019. - Vol. 45, No 5. - P. 951-960.

169. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // *Fertil. Steril.* - 2011. - Vol. 95, No 3. - P. 1156-1158.

170. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *American journal of reproductive immunology.* - 2011. - Vol. 66, No 5. - P. 410-415.

171. Kitaya R. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment / R. Kitaya, S. Tanaka, Y. Sakuraba, T. Ishikawa // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2022. - Vol. 39, No 8. - P. 1839-1848.

172. Kushnir, V. A. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis / V. A. Kushnir, S. Solouki, T. Sarig-Meth // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2016. - Vol. 75, No 6. - P. 672-677.

173. Li, J. The association of chronic endometritis with mid-trimester loss due to cervical incompetence and the outcome of laparoscopic cervical cerclage / J. Li, D.

Song, X. Feng, X. Huang, E. Xia, T. Li // Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2021. - Vol. 304. - P. 1345-1351.

174. Liu, Y. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure / Y. Liu, X. Chen, J. Huang, Ch. Ch. Wang, M-Yu. Yu, S. Laird, T-Ch. Li // Fertil. Steril. - 2018. - Vol. 109. - P. 832-839.

175. Luorno, M. J. Effects of D-chiro-inositol in leanwomen with the polycystic ovary syndrome / M. J. Luorno, D. J. Jakubowicz, J. P. Baillargeon, P. Dillon, R. D. Gunn, G. Allan, J. E. Nestler // Endocrine practice. - 2002. - Vol. 8, No 6. - P. 417-423.

176. Moreno, I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / I. Moreno, I. Garcia-Grau, M. Gonzalez-Monfort, M. Gonzalez-Monfort, D. Bau, F. Vilella, D. De Ziegler, L. Resta, D. Valbuena, C. Simon // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2018. - Vol. 218, No 6. - P. 602-616.

177. Murtinger, M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify / M. Murtinger, B. Wirleitner, D. Spitzer, H. Bralo, S. Miglar, M. Shuff // Hum Reprod Open. - 2022. - Vol. 3. - P. 243-248.

178. Nagappan R. COVID-19 antibody skreening with SARS-COV-2 red cell kodecytes using routine serologic diagnostic platforms / R. Nagappan, E. C. Williams, H. Perry, E. C. Williams, I. Ryzhov, A. Tuzikov, O. Galanina, N. Shilova, G. Sukhikh, H. Perry, N. V. Bovin, S. M. Henry // Transfusion. - 2021. - Vol, 61, No4. - P. 1171-1180.

179. Nestler, J. E. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome / J. E. Nestler, D. J. Jakubowicz, P. Reamer, R. D. Gunn, G. Allan // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol. 340 (17). - P. 1314-1320.

180. Nishiyama, R. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / R. Nishiyama, Y. Takaya, T. Ishikawa // Am. J. Reprod. Immunol. - 2016. - Vol. 75, No 1. - P. 13-22.

181. Orishchak, I. K. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women / I. K. Orishchak, O. M. Makarchuk, N. I. Henyk, O. M. Ostrovska, H. M. Havryliuk // *J. Med. Life.* - 2022. - Vol. 15, No 3. - P. 397-404.
182. Park H. J., Kim Y. S., Yoon T. K., Lee W. S. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. S. Lee // *Clin. Exp. Reprod. Med.* - 2016. - Vol. 43, No 4. - P. 185-192.
183. Pirtea, P. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis / P. Pirtea, E. Cicinelli, R. De Nola, D. de Ziegler, J. M. Ayoubi // *Fertil Steril.* - 2021. - Vol. 115 (3). - P. 546-560.
184. Pitsos, M. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis / M. Pitsos, J. Skurnick, D. Heller // *J. Reprod. Med.* - 2009. - Vol. 54, No 6. - P. 373-377.
185. Puente, E. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges / E. Puente, L. Alonso, A. S. Laganà, F. Gezzi, I. Casarin, J. Carugno // *Int. J. Fertil. Steril.* - 2020. - Vol. 13, No 4. - P. 250-256.
186. Qiao, X. Existence of chronic endometritis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis / X. Qiao, L. Wu, D. Liu, T. Pei, W. Huang // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2022. - Vol. 3. - C. 78-81.
187. Ryzhov I. M. SARS-COV-2 peptide bioconjugates designed for antibody diagnostigs / I. M. Ryzhov, A. B. Tuzikov, A. V. Nizovtsev, L. K. Baidakova, O. E. Galanina, N. V. Shilova, M. M. Ziganshina, N. V. Dolgushina, G. R. Bayramova, G. T. Sukhikh, E. C. Williams, R. Nagappan, S. M. Henry, N. V. Bovin // *Bioconjugate Chemistry.* - 2021. - Vol. 32, No 8. - P. 1606-1616.
188. Singh, N. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review / N. Singh, A. Sethi // *JBRA Assist Reprod.* - 2022. - Vol. 26, No 3. - P. 538-546.

189. Schindler, A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium / A. E. Schindler // *Maturitas*. - 2009. - Vol. 65, No 1. - P. 3-11.
190. Sklyarova, V. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health / V. Sklyarova, I. Kyshakevych, P. Volovsky, P. Sklyarov // *Georgian Medical News*. - 2020. - Vol. 3. - P. 128-133.
191. Swidsinski, A. Infection through structured polymicrobial gardnerella biofilms (STPM-GB) / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, S. Swidsinski, Y. Dörffel // *Акушерство. Гинекология. Генетика*. - 2016. - No 2-4. - С. 51-73.
192. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis / C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, V. Pinto, R. Tinelli, C. Sabba, M. Fanelli, E. Cicinelli // *Fertility and sterility*. - 2014. - Vol. 101, No 1. - P. 242-247.
193. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity / S. L. Young // *Reproductive biomedicine*. - 2013. - Vol. 27, No 5. - P. 497-505.
194. Vitagliano, A. Chronic endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Vitagliano, A. S. Laganà, D. De Ziegler, R. Cicinelli, C. T. Santarsiero, G. Buzzaccarini, V. Chiantera, E. Cicinelli, M. Marinaccio // *Diagnostics (Basel)*. - 2022. - Vol. 18, No 12. - P. 2250.
195. Wang, S. Investigation of the Relationship between Chronic Endometritis Manifestations under Hysteroscope and CD138 Expression / S. Wang, F. Li, W. Zhang, X. Sui, C. Hao // *Appl. Bionics. Biomech*. - 2022. - Vol. 22. - P. 832.
196. Wetendorf, M. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment // M. Wetendorf, S. P. Wu, X. Wang, Ch. J. Creighton, T. Wang, R. B. Lanz, L. Blok, S.

Y. Tsai, M.-J. Tsai, J. P. Lydon, F. J. DeMayo // Biol. Reprod. - 2017. - Vol. 96, No 2. - P. 313-326.

197. Wu, F. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window / F. Wu, X. Chen, Y. Liu, B. Liang, H. Xu, T. Chiu, Ch. Ch. Wang // Reprod Biol. Endocrinol. - 2018. - Vol. 16, No 1. - P. 60.

198. Xiang, R. Chronic endometritis positively correlates with the aggravation of intrauterine adhesions but has limited effects on reproductive prognosis with antibiotic application / R. Xiang, M. Li, Z. Gu, H. Liu, H. Zeng, J. Peng // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2022. - Vol. 1. - P. 231-235.