

УДК–618.145-008.6-02:618.14-002.2]-07

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛЕНИЯХ МАТКИ

Е. Г. Кобаидзе, М. М. Падруль*

*Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Россия*

DISTURBANCE OF ENDOMETRIAL FUNCTION IN CHRONIC METRITIS

E. G. Kobaidze, M. M. Padrul*

*Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner,
Perm, Russian Federation*

Представлены современные клинико-морфологические, иммуногистохимические, гистероскопические критерии нарушения функции эндометрия при хроническом эндометрите. Обсуждается роль рецепторных нарушений в развитии хронического воспаления в слизистой оболочке матки. Приведены данные о механизмах нарушения процессов имплантации при хроническом воспалении эндометрия.

Ключевые слова. Хронический эндометрит, рецептивность, гормональная терапия.

In the review of literature, there are presented modern clinicomorphological, immunohistochemical, hysteroscopic criteria of endometrial function disturbance in chronic endometritis. The role of receptor disorders in development of chronic inflammation of endometrium is discussed. The data on mechanisms of implantation process disturbance in chronic endometritis are considered.

Key words. Chronic endometritis, receptivity, hormonal therapy.

В современных условиях возрастает число хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) со стертой симптоматикой. Это объясняется многими факторами, но прежде всего отсутствием четко выраженной острой стадии воспалительного заболевания, изменением свойств возбудителей, антибиотикорезистентностью, склонностью к длительному хроническому течению процесса. Отмечается несоответствие выраженности жалоб больных и данных гинекологического и ла-

бораторного исследований [9–12]. По мнению многих авторов, все чаще встречается атипичное течение ВЗОМТ, при котором не наблюдаются классические признаки воспаления, отсутствуют своевременная диагностика и прогнозирование заболевания [1, 2, 17, 21].

Хронический эндометрит (ХЭ) остается противоречивой проблемой в гинекологии и репродуктологии. По разным источникам, до 40 % пациенток с хроническим течением воспаления в матке обращаются к гинеколо-

© Кобаидзе Е. Г., Падруль М. М., 2014

e-mail: eka7i@yahoo.com

тел. 8 912 783-70-77

[Кобаидзе Е. Г. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Падруль М. М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии].

гу с разными, иногда даже нетипичными жалобами [18, 51]. В литературе отсутствует общепризнанный подход ко многим вопросам диагностики, лечения хронического эндометрита. Гипертрофическая форма данного заболевания изучалась многими исследователями, в том числе и в России, однако проблема «тонкого эндометрия», т. е. гипотрофической формы ХЭ, ее гормональной поддержки так и остается нерешенной [18–21].

Проблема бесплодного брака, связанная с ВЗОМТ, не вызывает сомнения. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков колеблется в широких пределах и не имеет тенденции к снижению. Эффективность проводимого лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) растет. Однако серьезной проблемой остается отсутствие имплантации из-за проблем с эндометрием: по разным данным, до 70 % неудач связано с его состоянием. По данным ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, у женщин с ХЭ почти в 50 % случаев диагностируют бесплодие, часто с преобладанием маточного фактора [4, 10, 12, 21, 23].

ХЭ, как правило, сопровождается выраженными морфологическими и функциональными изменениями, приводящими к нарушению пролиферации, циклической трансформации и рецепторной активности в тканях эндометрия [20, 23, 43]. Наличие хронической персистирующей инфекции может приводить к нарушению рецепторного аппарата в эндометрии, повышать или снижать пролиферативную активность клеток, усиливать неоангиогенез, активизировать процессы склероза [20, 22, 23, 43].

В литературе предложены различные схемы лечения ХЭ, но данные разноречивы, нет четких алгоритмов по подготовке пациенток с ХЭ, планирующих применить программы ВРТ, отсутствуют тактики ведения и схемы реабилитации больных, не планирующих беременность.

Сам феномен отрицательного влияния ХЭ на сниженную частоту имплантации эмбриона спорно объясняется в литературе. Существует предположение, что при толщине эндометрия менее 7 мм может страдать функциональный слой. Блостоциста в процессе имплантации близко соприкасается со спиральными артериями и находится в области высокой концентрации кислорода. В настоящее время получены данные, которые показывают, что культивирование эмбрионов происходит успешно при пониженных концентрациях кислорода. Это сопровождается большей выживаемостью бластоцист в маточной трубе и брюшной полости, где отмечены наиболее низкие концентрации кислорода. Этот феномен частично объясняет относительно высокую частоту возникновения у человека внематочной беременности [24, 32].

В гинекологии идет активное обсуждение разных клинико-морфологических вариантов ХЭ, изменения рецептивности ткани и иммунологических факторов. Уже не оспаривается тот факт, что ведущую роль в процессе имплантации занимает так называемая рецептивность эндометрия, т.е. способность последнего обеспечить необходимые этапы имплантации. В литературе встречается термин «окно имплантации», под которым понимают небольшой промежуток времени (обычно не более 24–48 ч), в течение которого человеческая бластоциста может внедриться в полость матки. В любое другое время эндометрий не является рецептивным, т.е. успешная имплантация эмбриона невозможна [7, 14, 26, 29, 47].

Изучение эндометрия в период имплантации началось более 60 лет назад, когда американские исследователи четко описали секреторные изменения, которые наиболее выражены на 7-й день лютеиновой фазы цикла [53, 57].

В результате различных опытов стало известно, что одно только гистологическое

исследование не дает представления о состоянии рецептивности эндометрия, оно, скорее всего, свидетельствует о произошедшей овуляции у пациентки в данном менструальном цикле. Имеются исследования, связанные с изучением рецепторов эстрогенов и прогестерона в клетках эпителия и стромы эндометрия в период имплантации. Было выяснено, что в начале секреторной фазы в клетках эпителия и стромы эндометрия наблюдается большое количество рецепторов эстрогенов и прогестерона, тогда как к 20–22-му дню цикла, т.е. ко времени имплантации, эти рецепторы в клетках эпителия полностью исчезают. Стоит отметить, что, согласно литературным данным, исчезновение рецепторов в клетках эпителия совпадает с самыми высокими уровнями эстрадиола и прогестерона в крови. Возможно, именно резкое снижение количества или чувствительности рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках эпителия вызывает появление на поверхности этих клеток интегринов, а также увеличивает чувствительность ткани к факторам роста, выделяемых клетками стромы эндометрия [33, 45, 58, 59]. Но все изложенные выше факты касаются только здорового эндометрия. Однако данные об изменениях в слизистой оболочке матки при хронических заболеваниях разной этиологической природы остаются разноречивы.

Наиболее хорошо изучен такой маркер состояния эндометрия, как появление на слизистой в середине лютеиновой фазы пиноподий. Физиологическое значение развития пиноподий до конца не понятно, однако есть ряд доказательств того, что именно на поверхности пиноподий происходят начальные этапы адгезии бластоцисты к рецептивному эндометрию [3, 17, 21, 52].

В литературе представлены исследования особенностей формирования пиноподий у пациенток с различными клиническими ситуациями. Например, в естественном менструальном цикле образование пиноподий

начинается с пятого дня после овуляции и максимальное их количество наблюдается на 7-й день, а при овариальной стимуляции – на 4-й день после назначения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) [24, 25, 27, 28]. В циклах гормонозаместительной терапии при ХЭ процесс развития пиноподий претерпевает ряд изменений, свидетельствующих о возможном смещении окна имплантации. Попытки внедрить исследование пиноподий в клиническую практику с целью оценки состояния эндометрия при хронических эндометритах невозможны и экономически не оправданны.

Некоторые исследователи рекомендовали в качестве маркера состояния эндометрия рассматривать появление белков интегринов; эти соединения способствуют прикреплению бластоцисты к поверхности эндометрия [17, 18, 19]. Было обнаружено, что экспрессия интегрин $\alpha\upsilon\beta3$ начинается в естественном цикле на 7-й день после максимального количества лютеинизирующего гормона (ЛГ), а в циклах с применением овариальной стимуляции экспрессия этого фактора адгезии начинается с 5-го дня после назначения ХГЧ [18, 28, 30]. Полагаем, что исследование данной методики разрешило бы много вопросов, возникающих при лечении больных с ХЭ, однако этот метод не получил должного внедрения в практическую деятельность по разным причинам.

Геномный подход, или геномика, при изучении состояния эндометрия вызывает все больший интерес. Проводится анализ экспрессии генов в различных тканях в норме и при патологии. В некоторых исследованиях было показано, что в период имплантации, в середине лютеиновой фазы цикла, отмечается повышенная экспрессия ряда генов, чья функция связана с метаболизмом клеток [25, 26, 39]. Материал биопсии изучается на предмет экспрессии 238 генов, выбранных путем тщательного анализа. Данный метод исследования на основе

генетического чипа получил название Endometriareceptivityarray (ERA) – исследование рецептивности эндометрия. Авторы данной методики утверждают, что их метод позволяет определить наличие рецептивности в конкретном образце эндометрия со специфичностью 0,88 и чувствительностью 0,99 [25, 40, 56]. Однако стоит отметить высокую экономическую стоимость данной методики для практического здравоохранения.

Еще один современный метод изучения эндометрия – исследование секрета слизистой (секретомика). Это методика электрофореза в полиакриламидном геле в двух проекциях и высокочувствительная жидкостная хроматография. Можно получить информацию о липидах, входящих в состав секрета эндометрия, в частности, о концентрации 9 липидов и простагландинов E2, F1 α и F2 α . Доля этих веществ значительно повышается в секрете эндометрия в период окна имплантации. Методика вызывает большой научный интерес, но требуются доказательства ее клинической значимости на практике [29, 30, 49, 59].

Приведенные выше литературные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на определенные успехи, к настоящему времени не существует общепринятого метода определения состояния эндометрия при ХЭ. В ежедневной клинической практике врачи так и пользуются простыми методами, такими как определение толщины эндометрия, гистологическое исследование биоптатов, определение гормонов, посев на микробный пейзаж и т.д.

Толщина эндометрия – один из наиболее важных факторов, отражающих его состояние. Однако стоит учитывать, что измерение толщины эндометрия при ХЭ может носить субъективный характер и не показывать объема ткани эндометрия в матке; на сегодняшний день доказано, что 3D-технологии могут более точно определять состояние эндометрия, чем простое измерение его толщины [7, 8, 26, 50].

Ряд исследователей важнейшим показателем считают эхографические особенности эндометрия. Например, одновременно с толщиной эндометрия проводится изучение трехслойного паттерна эндометрия [7, 8, 35]. Есть данные, что даже при толщине эндометрия менее 7 мм и наличии трехслойной структуры в 24,4 % случаев отмечалась частота наступления беременности и низкая частота выкидышей в первом триместре, тогда как при отсутствии трехслойности беременность не наступала [32, 35]. В практической деятельности врачи используют ряд факторов, определяющих параметры роста эндометрия.

Обсуждаются вопросы гормональной поддержки эндометрия при его недостаточной толщине у пациенток с хроническим воспалением матки разной этиологии. Минимальный период, за который рецептивный эндометрий может вырасти, составляет 5–7 дней, и продолжительное назначение гормональной поддержки, в частности эстрадиола, в течение 10–14 дней, по некоторым источникам, часто не является абсолютно необходимым. На практике продолжительность назначения эстрогенов может быть разной, однако надо учитывать возможность появления у ряда пациенток прорывных кровотечений при длительном применении эстрадиола, особенно в высоких дозах [13, 26, 41, 42].

В литературе нет однозначных данных об эффективности, виде, дозировке и способах введения эстрогена у пациенток с хроническим эндометритом. Часть авторов указывает, что при наиболее часто встречающемся пероральном пути применения эстрадиола наблюдается высокое соотношение E1/E2, и для обеспечения высокого уровня эстрадиола в сосудах, снабжающих матку, и непосредственно в эндометрии рекомендуют назначать высокие дозы этого гормона, что увеличивает риск возникновения кровотечений [20, 24, 34, 41].

Однако сложно учитывать время введения эстрогена при ХЭ, так как улучшаются ростовые возможности эндометрия при хроническом воспалении, что может спровоцировать активацию воспалительной реакции и очаговую гиперплазию ткани.

Использовать комбинированные пероральные контрацептивы в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) было предложено 80-е гг. XX в. Y. Gonen et al. в своей работе показали, что в циклах ЭКО спонтанный пик лютеинизирующего гормона не наблюдается в случае стимуляции суперовуляции после предварительной десенситизации гипофиза с помощью пероральных контрацептивов, в отличие от короткого протокола, в котором это осложнение встречалось с частотой до 19,5 %. Авторы сделали вывод, что пероральные контрацептивы могут использоваться для предотвращения спонтанного пика ЛГ в протоколах ЭКО с различными обоснованиями [3, 22].

Е. А. Калинина и др. показали, что применение циклической гормональной терапии с использованием препаратов эстрогена и прогестерона у пациенток со сниженным рецепторным статусом позволяет нормализовать структурно-функциональное состояние эндометрия. Целью исследования в работе была оценка морфологической характеристики, структурных особенностей поверхностного эпителия и состояния рецепторного статуса эндометрия у пациенток с неудачами имплантации в программах ЭКО, а также определение групп пациенток, которым целесообразно применение циклической гормональной терапии в качестве подготовки эндометрия. По данным авторов, основными прогностически благоприятными критериями наступления беременности в программе ЭКО являются соотношение прогестероновых и α -эстрогеновых рецепторов (ПР/Эр α), соответствующее морфологической структуре эндометрия, и количество клеток поверхностного эпителия в эндометрии

с наличием пиноподий ≥ 50 %, а наиболее неблагоприятным прогностическим признаком у них полагается персистирующая гиперэкспрессия Эр α в среднелютеиновую фазу менструального цикла [5, 6, 60].

Обсуждение гормональной поддержки эндометрия гестагенами при привычной потере беременности (обусловленной наличием хронического эндометрита) ведется как в российской, так и в зарубежной литературе. По данным российских ученых, у 50–70 % женщин с привычным невынашиванием беременности диагностируется хронический эндометрит [16, 19, 21, 23]. На этапе подготовки к беременности рекомендуют терапию гестагенами для уменьшения цитотоксичной активности НК-клеток в эндометрии и уменьшения уровня провоспалительных цитокинов [17, 21, 23].

Воспалительные заболевания органов малого таза приводят к нарушению иммунитета, проявляющемуся в снижении интерфероновой активности (системы интерферона); снижении активности естественных киллеров; уменьшении активности макрофагов; угнетении клеточного звена иммунитета в виде дисбаланса Т-клеточного звена иммунитета и поликлональной стимуляции и В-лимфоцитов; увеличении количества иммуноглобулинов всех классов, инфекционные агенты вызывают патологические изменения в местном иммунитете, которые проявляются: увеличением количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, преобладанием Т-клеточного звена иммунитета над Т₂, увеличением количества IgM, IgA, IgG, что способствует реакциям отторжения эмбриона [17, 21, 23, 44].

Таким образом, изменения в иммунной системе, функция которой заключается в распознавании и элиминации чужеродных антигенов, могут быть причиной неадекватного ответа матери на наступление и развитие беременности, что может приводить к бесплодию или невынашиванию [46, 47, 49].

Во многих работах показано, что для больных с хроническим эндометритом на фоне комплексной терапии назначение дидрогестерона (Дюфастон®) с иммуномодулирующей целью с 11-го по 25-й день цикла 3–6 цикла подряд дает положительный эффект. Главное достоинство этого препарата (Дюфастон®) – селективность, которая, с одной стороны, обеспечивает высокое сродство к рецепторам прогестерона и позволяет снизить дозировку, а с другой стороны, избавляет препарат от характерной для прогестерона способности связываться с рецепторами других стероидных гормонов. Дидрогестерон активно воздействует на прогестероновые рецепторы, усиливая синтез ПИБФ. В многих исследованиях было показано, как именно этот препарат модулирует продукцию цитокинов в лимфоцитах женщин с привычным невынашиванием, обеспечивая успешное протекание беременности. При нормализации уровня цитотоксичных клеток в периферической крови (CD56+, CD56+16+), снижении уровня γ -интерферона в сыворотке крови может быть разрешена беременность с продолжением приема дидрогестерона (Дюфастон®) [15, 16, 18, 21].

Однако актуальной проблемой является время введения гестагенов в программах ВРТ или в естественном цикле у пациентов с ХЭ. Хронический эндометрит (как гипертрофическая, так и гипотрофическая формы) не имеет общепринятого определения. В различных исследованиях говорится о разной толщине эндометрия, которую считают недостаточной для успешной имплантации. Так, исследователи E. Dix и J. H. Check считают, что тонким считается эндометрий, толщина которого менее 6 мм, и у пациенток с такими данными частота наступления беременности и родов составила 8,5 и 5,7 % соответственно [37, 38, 39].

Влияет ли толщина эндометрия при хронических эндометритах на частоту на-

ступления беременности? При ответе на этот вопрос у разных авторов данные отличаются. Например, часть исследователей на основе наблюдения за большой группой пациенток, включенных в программу донации ооцитов, показали, что толщина эндометрия реципиентов не влияет на частоту наступления беременности, и 6 мм может оказаться достаточным для благоприятного прогноза [36]. В другом исследовании были изучены характеристики роста эндометрия у 981 пациентки с бесплодием. Было показано, что у женщин с тонким эндометрием (менее 6,3 мм) наступление беременности и родов происходит значительно реже [36]. Проводились также исследования тонкого эндометрия, не отвечающего на стимуляцию. Было установлено, что у 13 из 1405 пациенток толщина эндометрия была менее 7 мм, несмотря на хороший «ответ» яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и высокий уровень эстрадиола в крови [57]. N. Noyes et al. сообщили, что у пациенток, участвующих в программе ЭКО, эндометрий 3 мм и менее встречается в 3,1 % случаев, тогда как эндометрий менее 7 мм – в 12,8 % [54, 55]. Надо отметить, что частота встречаемости тонкого эндометрия зависит от пороговой величины, которая определяет это понятие в конкретном исследовании.

Появление понятия «старение» эндометрия у человека и изучение его возможного отрицательного влияния на вероятность наступления беременности позволило по-новому взглянуть на изучение матки. Исследований в этом направлении пока мало, однако уже отмечено, что у пациенток с гиперэхогенным – солидным эндометрием беременность наступает реже.

Причиной хронического эндометрита часто является наличие в полости матки синехий, крайняя выраженность данного явления – синдром Ашермана. Сами спайки образуются преимущественно в результате выскабливаний полости матки, чаще

неоднократных, в том числе произведенных при ВРТ. Развитие атрофического эндометрия у молодых женщин также может быть связано с перенесенной лучевой и химиотерапией, но чаще всего, по данным разных исследователей, это перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, неадекватные лечение и реабилитация больных с острыми воспалениями матки [15, 17, 18].

Таким образом, информация о времени введения гестагенов, эстрогенов, дозе и длительности их использования варьируется у представителей разных научных школ. Труднорешаемой является задача прогнозирования снижения избыточной воспалительной реакции эндометрия с одновременным усилением его регенерации. Нарушения менструального цикла, связанные с недостаточной функцией эндометрия, представляют большую проблему гинекологической практики; разные формы хронического эндометрита до конца не изучены. Нет единого мнения о том, какие препараты и на каком этапе лечения ХЭ должны быть рекомендованы пациентам, как планирующим, так и не планирующим беременность. Является актуальной разработка альтернативных недорогих методов диагностики состояния эндометрия при ХЭ и лечения с учетом прогноза развития заболевания. В литературе описано несколько подходов к лечению воспалительных заболеваний эндометрия и недостаточности пролиферативной – секреторной фазы: антибактериальная терапия, иммунная терапия, физиотерапия, нетрадиционные методы и т.д., при этом многие авторы отмечают, что эффективность лечения ХЭ часто снижена по разным причинам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Добровольская Т. Б. Аутоиммунные нарушения у гинекологических больных с острыми и хроническими гнойными заболеваниями органов малого таза и их коррекция. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 5: 30–33.
2. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Горшillin А. В. Репродуктивный прогноз у больных с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза: проблемы и решения. Российский вестник акушера-гинеколога 2009; 2(9): 65–68.
3. Газиева И. А., Чистякова Г. Н., Данькова И. В., Селиванов О. Л. Иммунные механизмы регуляции формирования фетоплацентарного комплекса. Перинатология 2008; 52(12): 80–85.
4. Гинзбург Б. Г. Медико-демографические аспекты репродуктивных потерь. Проблемы репродукции 2010; 6: 39–43.
5. Дюжева Е. В., Калинин Е. А., Кузьмичев Л. Н., Коган Е. А. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ. Вестн. РУДН. Серия «Медицина»: акуш. и гин. 2009; 6: 98–104.
6. Калинин Е. А., Дюжева Е. В. Применение пероральных контрацептивов в программе экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология 2009; 2: 11–13.
7. Каменецкий Б. А. Применение ультразвукового сканирования эндометрия в программах вспомогательной репродукции. Проблемы репродукции 2001; 2: 33–38.
8. Корсаж В. С., Каменецкий Б. А., Михайлов А. В. Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО и ПЭ. Проблемы репродукции 2001; 3: 36–39.
9. Краснополянский В. И., Серова О. Ф., Туманова В., Зароченцева Н. В., Мельник Т. Н., Литовенко Л. Н., Поздякова Т. И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 5: 26–29.
10. Краснополянский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностики и лечебная тактика. Рос-

- сийский вестник акушера-гинеколога 2007; 5(7): 76–81.
11. Кулаков В. И., Анкирская А. С., Белобородов С. М. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: задачи, решения, ошибки. Гинекология: экстравыпуск: Экспертные рекомендации по антибиотикотерапии 2005; 3–5.
 12. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузьмичёв Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.: МИА 2008; 592.
 13. Левкович М. А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Российский вестник акушера-гинеколога 2008; 3: 37–40.
 14. Радзинский В. Е., Занертова Е. Ю. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2004; 4: 59–61.
 15. Сафронов И. Д., Кулешов В. М., Горбенко О. М., Шваюк А. П., Трунов А. Н. Влияние прогестагенов и токоферола на содержание цитокинов в крови при невынашивании беременности ранних сроков. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2010; 5(30): 76–80.
 16. Сидельникова В. М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре. Гинекология 2008; 10(6): 25–27.
 17. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х 2002; 304.
 18. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд. Доктор.Ру 2009; 6(50): 42–46.
 19. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога 2007; 2: 62–64.
 20. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство 2010; 536.
 21. Сухих Г. Т., Шуришалина А. В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медия 2010; 64.
 22. Татильская Н. И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2002; 2: 19–26.
 23. Шуришалина А. В. Роль хронического эндометрита в развитии патологии репродуктивной функции. Рос. мед. журн. 2007; 4: 25.
 24. Achilles S. L., Amortegui A. J., Wiesenfeld H. C. Endometrial plasma cells: do they indicate subclinical pelvic inflammatory disease? Sex. Transm. Dis. 2005; 32:185–188.
 25. Agadjjanova L., Stavreus-Evers A., Nikas Y. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. Fertil. and Steril. 2003; 79: 808–814.
 26. Amir W., Micha B., Ariel H., Liat L.G., Jeboshua D., Adrian S. Predicting. Factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. Fertil. Steril. 2007; 87: 799–804.
 27. Bentin-Ley U. Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation. Hum. Reprod. 2000;15: 67–73.
 28. Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation *in vitro*. Hum. Reprod. 1999; 14: 515–520.
 29. Berlanga O., Bradshaw H. B., Vilella-Mitjana F., Garrido-Gómez T., Simón C. How endometrial secretomics can help in predicting implantation. Placenta 2011; 32 (3): 271–275.

30. Casper R. F. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 519–521.
31. Carlino C., Stabile H., Morrone S., Bulla R., Soriani A., Agostinis C., Bossi F., Mocci C., Sarazani F., Tedesco F., Santoni A., Gismondi A. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood* 2008; 111(6): 3108–3115.
32. Chen S. L., Wu F. R., Luo C., Chen X., Shi X. Y., Zheng H. Y., Ni Y. P. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 24: 30.
33. Crum C. P., Hornstein M. D., Stewart E. A. Evaluation of cyclic endometrium and benign endometrial disorders. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology* 2006; 441–91.
34. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1989; 96(3): 275–280.
35. Devroey P., Bourgain C., Macklon N. S., Fauser B. C. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15: 84–90.
36. De Geyter C., Schmitter M., De Geyter M., Nieschlag E., Holzgreve W., Schneider H. P. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 106–113.
37. Dix E., Check J. H. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2010; 37: 15–16.
38. Duff P., Gibbs R. S., Blanco J. D., St Clair P. J. Endometrial culture techniques in puerperal patients. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 217–222.
39. Ekchert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathological syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(4): 690–695.
40. Garrido-Gómez T., Ruiz-Alonso M., Blesa D., Diaz-Gimeno P., Vilella F., Simón C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. *Fertil. Steril.* 2013; 99: 1078–1085.
41. Ghobara T., Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; Jan. 23 (1): CD003414.
42. Gonen Y., Jacobson W., Casper R. F. Gonadotropin suppression with oral contraceptives before in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1990; 53(2): 282–287.
43. Greenwood S. M., Moran J. J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol.* 1981; 58: 176–184.
44. Korn A. P., Nessel N., Padian N. Commonly used diagnostic criteria for pelvic inflammatory disease have poor sensitivity for plasma cell endometritis. *Sex. Transm. Dis.* 1995; 22(6): 335–341.
45. Krasnow J. S., Lessey B. A., Naus G., Hall L. L., Guzick D. S., Berga S. L. Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 332–336.
46. Lee S. K., Kim J. Y., Hur S. E., Kim C. J., Na B. J., Lee M., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17-producing T and regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod.* 2011; 26(11): 2964–2971.
47. Lessey B. Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity. *Human Reproduction* 1998; 13 (3): 247–258.
48. Lessey B., Ilesanmi A., Sun J. *et al.* Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1996; 35: 195–204.
49. Lessey B. A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (3): 522–529.

50. Merce L. T., Barco M. J., Bau S., Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to *in vitro* fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil. Steril.* 2008; 89: 111–117.
51. Myers E. R., Silva S., Barnhart K. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. *Fertil. and Steril.* 2004;82:1278-1282.
52. Nikas G. Cell-surface morphological events relevant to human implantation. *Hum. Reprod.* 1999; 14 (2): 7–44.
53. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology. *Semin. Reprod. Med.* 2000; 18: 229–236.
54. Noyes N., Liu H. C., Sultan K., Schattman G., Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 919–922.
55. Noyes R., Hertig A., Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1975; 122: 262–263.
56. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simón C. The genomics of the human endometrium. *Biochim. Biophys. Acta* 2012; 1822: 1931–1942.
57. Shufaro Y., Simon A., Laufer N., Fatum M. Thin unresponsive endometrium – a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2008; 25: 421–425.
58. Soares S. R., Velasco J. A., Fernandez M., Bosch E., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil. Steril.* 2008; 89:491–501.
59. Quinn C. E., Casper R. F. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Hum. Reprod. Update* 2009;15: 229–236.
60. Thomas K., Thomson A. J., Sephton V. The effect of gonadotrophic stimulation on integrin expression in the endometrium. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 63–68.

Материал поступил в редакцию 01.09.2014