

**Козаченко
Ирена Феликсовна**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МАТКИ
В СОЧЕТАНИИ С БЕСПЛОДИЕМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ
ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

академик РАН, д.м.н., профессор

Адамян Лейла Владимировна

Официальные оппоненты:

Мальшкина Анна Ивановна - д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Ярмолинская Мария Игоревна - д.м.н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта"

Кира Евгений Федорович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Защита состоится «22» июня 2021 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Kozachenko%20I.F.-dissertation_2021_1.pdf

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С разработкой и внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), основанных на экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и переносе в полость матки эмбрионов (ПЭ), большинство пациентов с бесплодием имеют возможность реализовать репродуктивную функцию практически при любой форме бесплодия. Усовершенствование схем контролируемой стимуляции функции яичников и ряда других методик, используемых при проведении ВРТ, не привели к значимому улучшению частоты наступления беременности в программах ВРТ, составляя в среднем 30% из расчёта на один перенос эмбриона (Корнеева И.Е., 2010, Корсак В.С., 2019, Мартынова А.Е., 2013).

За последнее время отмечена стойкая тенденция к более позднему деторождению среди пациенток репродуктивного возраста, что приводит к увеличению частоты различной гинекологической патологии у данной категории пациенток (Адамян Л.В., 2015).

Согласно эпидемиологическим исследованиям в структуре форм бесплодия маточная форма занимает около 50% (Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., 2010). Патологические процессы, поражающие матку как орган-мишень, обусловлены воздействием ряда факторов: инфекционного - с развитием хронического эндометрита; дисгормонального - с возникновением гиперпластических процессов, миомы матки, аденомиоза; комбинированные - с образованием полипов эндометрия и синехий полости матки (Дюжева Е.В., 2011).

Аденомиоз (АМ) является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, его частота, по данным ряда авторов, достигает 50% (Авакимян В.А., 2018, Джамалутдинова К.М., 2017, Цхай В.Б., 2016, Малышкина А.И., 2020). Изучению вопросов клинической картины аденомиоза, ведения больных, патогенеза заболевания посвящено множество работ на протяжении многих лет (Ярмолинская М.И., 2020), однако большинство аспектов данной проблемы остаются малоизученными. Частота восстановления репродуктивной функции составляет менее 20%, в том числе

при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (Михнина Е.А., 2006, Vozdag G.,2008, Emmanuel I., 2019, Rocha T.P., 2018). В многих работах отмечено достоверное снижение фертильности женщин с АМ, однако влияние различных стадий АМ на результативность ЭКО носит противоречивый характер, как и оценка возможного влияния АМ на имплантационный потенциал эндометрия (Vercellini P. 2006, Donnez J., 2018, Орøien Н.К., 2011, Арутюнян Н.А., 2016). Преодолеть бесплодие не удастся в 48% случаев при оперативном и гормональном лечении. Возникающие при АМ изменения нормальной архитектоники и функционирования миометрия, а также перистальтической способности матки предположительно приводят к бесплодию, необходимо также заметить, что при аденомиозе отмечается нарушенная децидуализация, приводящая также к снижению рецептивности эндометрия (Джамалутдинова К.М.,2019, Gordts S.,2018, Harada T., 2016).

В репродуктивном возрасте миома матки (ММ) встречается у 30–35% пациенток (Вуян Е., 2019, Малышкина А.И., 2020). Первичное бесплодие выявляется у 20-25%, вторичное – у 35-50% пациенток с миомой матки, частота невынашивания беременности в 2-3 раза выше по сравнению с женщинами без миомы (Адамян Л.В., 2018). Имеются доказательства снижения частоты наступления беременности при наличии субмукозной миомы и межмышечных миоматозных узлов с центрипетальным ростом и деформацией полости матки. В то же время данные литературы относительно влияния миом матки другой локализации на результаты ВРТ носят противоречивый характер (Адамян Л.В. и соавт., 2018, Кира Е.Ф., 2011, Коган И.Ю. и соавт., 2012, Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., 2012, Радзинский В.Е., 2014, Толибова Г.Х., 2018, Хорольский В.А., 2016, Cicinelli E., 2016, Siristatidis C., 2016). Деформация полости матки и изменение функциональных свойств эндометрия, характерных для подслизистой миомы, ассоциированы с нарушением имплантационной способности эндометрия и/или невозможности процессов плацентации. При интрамуральных миоматозных узлах нарушается характер перистальтических сокращений матки, необходимых для имплантационных процессов (Olive D.L., 2011). Имеются данные, что при ММ активируются несколько факторов роста, приводящих к нарушению

рецептивности эндометрия и неполноценности его секреторной трансформации, что может быть причиной бесплодия или репродуктивных потерь (Хорольский В.А., 2016, Siristatidis С., 2016).

Пороки развития внутренних половых органов наблюдаются у 6,7% женщин репродуктивного возраста, у женщин с бесплодием частота выявления пороков развития составляет 8%, у пациенток с привычными потерями беременности - 12,6-18,2% (Фархат К.Н., 2016, Coomarasamy А.,2011, Grimbizis G.,2013). Основные причины нарушений репродуктивной функции вызваны нарушением анатомического строения матки, измененным маточно-плацентарным кровотоком и истмико-цервикальной недостаточностью.

Различная внутриматочная патология выявляется у 25% пациенток с бесплодием (Fatemi Н.М., 2013). В 18-50% случаев повторных безуспешных программ ВРТ имеется своевременно не диагностированная внутриматочная патология (Усольцева, Е.О., 2017). В последние годы при 2 и более неэффективных попытках ЭКО рекомендовано проведение гистероскопии (Gianaroli L., 2012). В программе ЭКО частота наступления беременности после полипэктомии увеличивается до 51%, после миомэктомии до 63%, после рассечения синехий до 51% (Fatemi Н.М., 2010, Усольцева Е.О., 2017, Локшин В.Н., 2018, Хириева П.М., 2017, Bosteels J., 2018, Di Spiezio S.A., 2016).

По мнению Назаренко Т.А. (2016г.) эффективность программы ВРТ зависит от ряда факторов, наиболее значимыми из которых являются качество ооцитов и эмбрионов, полученных для оплодотворения, а также готовность эндометрия к имплантации бластоцисты (Корсак В.С., 2019, Ниаури Д.А., 2014), при этом качество эмбрионов напрямую зависит от возраста пациентки и генетических факторов, а на состояние эндометрия существенно воздействуют гинекологические заболевания (Крстич Е.В.,2010, Толибова Г.Х.,2018, Ярмолинская М.И., 2017).

В последнее время увеличивается количество исследований по изучению эндометрия в период имплантационного окна и идентификации новых сигнальных молекул, ответственных за имплантацию бластоцисты (Крылова Ю.С.,2013). Благодаря этим исследованиям представления о

механизмах имплантации значительно расширились, выявлены многие пептидные молекулы, продуцируемые локально в репродуктивной системе клетками нейроиммуноэндокринной системы.

Таким образом, структура гинекологической патологии в последние годы не изменилась, при этом патологическое воздействие гинекологических заболеваний на эндометрий осуществляется по нескольким патогенетическим путям и их сочетаниям, что приводит к нарушению его морфологического строения и функциональной активности. В настоящее время остаётся актуальным дальнейшее изучение вопросов комплексного лечения больных бесплодием с сочетанными гинекологическими заболеваниями перед проведением программ ВРТ.

Степень разработанности темы исследования

Успешность программы экстракорпорального оплодотворения напрямую зависит от возраста пациентки, сохранности овариального резерва, причины бесплодия, наличия сопутствующих гинекологических заболеваний, своевременного обнаружения внутриматочной патологии, морфологического и рецепторного состояния эндометрия в период «окна имплантации» (Корсак В.С., 2017, Малышкина А.И., 2019, Краснопольская К.В., 2017, Гзгзян А.М., 2017, Назаренко Т.А., 2016, Poli M., 2015). Постоянное совершенствование используемых препаратов при стимуляции овуляции, все большая персонализация лечебных протоколов, разработка новых методов культивирования полученных эмбрионов позволяют увеличить процент успеха в терапии бесплодия, однако, это не решает полностью проблем негативных исходов программ ВРТ.

Развитие и широкое внедрение иммуногистохимических методов открыло новые перспективы в разработке клинически значимых биомаркеров восприимчивости эндометрия. Несмотря на большое количество исследований, посвященных определению биологически активных веществ, участвующих в процессе имплантации и возможности их использования для клинического применения, данные о влиянии доброкачественных заболеваний матки на рецептивность эндометрия носят разноречивый характер или отсутствуют. Несмотря на большое количество известных потенциальных

маркеров рецептивности эндометрия, на сегодняшний день не верифицирован идеальный фактор, определяющий способность к зачатию (Крылова Ю.С., 2013, Толибова Г.Х., 2015).

Цель исследования:

повышение эффективности лечения гинекологических больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при подготовке к программам экстракорпорального оплодотворения с учётом рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamнестические данные больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, готовящихся к проведению программам ВРТ.
2. Оценить состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием до хирургического лечения.
3. Определить морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, внутриматочная патология) включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров NOXA10, NOXA11, лейкемия ингибирующего фактора (LIF), интегрина, клаудина-5 в эндометриальных эпителиальных, стромальных клетках и эндотелии в период окна имплантации до и после оперативного лечения.
4. Провести сравнительный анализ экспрессии маркеров рецептивности эндометрия в период окна имплантации у женщин с доброкачественными заболеваниями матки до и после операции, а также с группой контроля без патологии эндо- и миометрия.
5. Оценить результаты лечения бесплодия методами ВРТ у женщин после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки.
6. Определить факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

7. Провести сравнительный анализ исходов программы ВРТ в группах пациенток после операций по поводу доброкачественных заболеваний матки и пациенток без патологии миометрия в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия.
8. Разработать алгоритм лечения и реабилитации больных бесплодием в сочетании с различной гинекологической патологией, требующей хирургического лечения.

Научная новизна

Впервые на основании большого клинического материала оценена роль хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки у больных бесплодием в повышении результативности программ ВРТ.

Изучено состояние рецептивности эндометрия с определением экспрессии различных маркеров при доброкачественных заболеваниях матки у больных бесплодием до и после хирургического лечения перед проведением программ ВРТ. Определено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, внутриматочная патология) включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров HOXA10, HOXA11, лейкоингибирующего фактора (LIF), интегрина, клаудина-5 в эндометриальных эпителиальных, стромальных клетках и эндотелии в период окна имплантации до и после оперативного лечения.

Впервые проведена сравнительная оценка результативности программы ВРТ у пациенток после хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний матки и без патологии эндо-и миометрия на основании изучения рецептивного профиля эндометрия с использованием расширенной панели маркеров рецептивности эндометрия.

Практическая значимость

В ходе исследования доказана значимая роль хирургического этапа в подготовке больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием к проведению программ ВРТ и повышению эффективности лечения.

Результаты проведенного комплексного обследования с использованием иммуногистохимических методов оценки рецептивности эндометрия подтверждают необходимость проведения оперативного лечения пациенткам с различными доброкачественными заболеваниями матки, направленного на сохранение и восстановление репродуктивной функции, коррекцию сопутствующей гинекологической патологии, уменьшение репродуктивных потерь.

Выявлены особенности рецептивности эндометрия у женщин с различными доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием, оценено их влияние на исходы программ ВРТ.

Определены факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

В результате проведенного исследования разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм лечения и реабилитации больных бесплодием в сочетании с доброкачественными заболеваниями матки, требующих хирургического лечения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки у больных бесплодием достоверно способствует увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ в полтора раза, увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в два раза и уменьшению частоты репродуктивных потерь в два раза.
2. Общими факторами риска неэффективных программ ВРТ у пациенток с доброкачественных заболеваний матки и бесплодием на фоне являются возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. Наиболее значимыми факторами риска неэффективных программ ВРТ при аденомиозе являются диффузная форма аденомиоза и отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде; при миоме матки – наличие эмболизации маточных артерий и фокусированной ультразвуковой аблации в анамнезе; при пороках развития – наружный генитальный эндометриоз; при

внутриматочной патологии - наличие трёх и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе без восстановительного лечения.

3. Доброкачественные заболевания матки оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия, что выражается в умеренной экспрессии прогестероновых рецепторов, в преимущественно низком уровне стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), в среднем уровне экспрессии лейкемия ингибирующего фактора (LIF), низком и среднем уровне экспрессии интегрин, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), умеренной экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP2 и низкой экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP9, слабой экспрессии генов гомеобокса NOXA10 и NOXA 11. После комплексного лечения отмечено достоверное улучшение рецептивности эндометрия: увеличение уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, нормализация уровня стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), увеличение уровня экспрессии рецептора лейкемия ингибирующего фактора (LIFR), интегрин, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A).

4. Успешная имплантация в программах ВРТ у больных доброкачественными заболеваниями матки после проведённого лечения ассоциировалась с лучшими показателями рецептивности эндометрия – более высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов, низким уровнем эстрогеновых рецепторов, нормальным уровнем стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), высоким уровнем лейкемия ингибирующего фактора (LIF) и его рецептора (LIFR), высоким уровнем интегрин, в преимущественно низкой экспрессии клаудина, более высоким уровнем экспрессии генов гомеобокса NOXA10 и NOXA 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неэффективных программах ВРТ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно осуществлен выбор тематики научной работы, формировании дизайна исследования, самостоятельно определены цель и задачи исследования, осуществлен отбор пациентов согласно дизайну исследования, обобщены, проанализированы полученные данные и проведена их статистическая обработка, публикация основных результатов

исследования. Автор лично участвовала в обследовании, хирургическом лечении больных, послеоперационном ведении и мониторинге результатов восстановления репродуктивной функции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, применением современных методов обследования и статистической обработки данных.

Апробация работы

Материалы исследования доложены и обсуждены на заседании межклинической конференции отделений оперативной гинекологии и вспомогательных технологий в лечении бесплодия (17 апреля 2020 года) и апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГиП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России (25 июня 2020), основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских конференциях: Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, Россия, 2014-2020), Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2014-2021), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, Россия, 2014-2019), IX Международном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии» (Санкт-Петербург, Россия 2018), Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (2017), The World Congress of Gynecological endocrinology (Италия, 2014-2018), The AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology (США, 2015-2019), the ESGE Annual Congress (2015,2018,2019), 31st European Congress of Pathology (Ницца, Франция, 2019), World Congress of the Academy of Human Reproduction (2017, 2019), World Congress COGI (2014, 2018).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГиП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты диссертационной работы используются в материалах семинаров, лекций.

По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, в рецензируемых научных изданиях - 18.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 325 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 96 таблиц, 12 рисунков. Список литературы включает 378 источников, из них 114 отечественных и 264 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью и задачами исследования было проведено обследование и хирургическое лечение 1466 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями матки и трубно-перитонеальным фактором бесплодия (350 пациенток с аденомиозом, 510 – с миомой матки, 255 – с пороками развития матки и 351 с внутриматочной патологией) перед проведением программы ЭКО в гинекологическом отделении оперативной гинекологии (зав. отделением – академик РАН, д.м.н., профессор Адамян Л.В.) ФГБУ «НМИЦ АГиП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.). 53 пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без сопутствующей патологии эндо- и миометрия по данным обследования были включены в контрольную группы при иммуногистохимическом исследовании рецептивности эндометрия.

Критерии включения в основные группы: возраст 18-45 лет, сохраненный овариальный резерв, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия длительностью более 1 года. Критерии включения для контрольной группы: возраст 18-45 лет, сохраненный овариальный резерв, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия длительностью более 1 года, отсутствие патологии эндо- и миометрия и наружного генитального эндометриоза. Критерии включения при изучении рецептивности эндометрия: отсутствие гормонального лечения за 3 месяца до проведения биопсии, наличие эндометрия средней стадии фазы секреции без признаков воспалительного процесса и фиброза, отсутствие наружного генитального эндометриоза по данным обследования и хирургического лечения, отсутствие деформации полости матки при гистероскопии и/или вскрытия полости матки в ходе оперативного лечения.

Проведен сбор анамнестических данных пациенток и стандартные лабораторные методы исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (зав. отделением – д.м.н., проф. А.И. Гус). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – к.м.н. В.Г. Быченко).

Пациенткам, которые были включены в исследование, было проведено лечение бесплодия в протоколе ЭКО с контролируемой стимуляцией яичников и переносом в полость матки эмбрионов или в цикле с переносом в полость матки ранее криоконсервированных эмбрионов (криопротокол) в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова (зав. отделением – д.м.н., профессор Калинина Е.А.). Все пациентки соответствовали основным критериям включения (возраст 18-40 лет, нормальный овариальный резерв, трубно-перитонеальный фактор бесплодия, информированное согласие на участие в исследовании). Перед проведением программы ЭКО проводилось обследование в соответствии с Приказом МЗ РФ №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования (ИГХ) эндометрия были проведены в патологоанатомическом отделении (зав. отделением - д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Гистологическое исследование проводилось в соответствии с общепризнанными критериям, предложенными Mazur и Kurman (2005), на основании которых были отобраны образцы, содержащие эндометрий средней стадии фазы секреции без признаков воспалительного процесса и фиброза. ИГХ выполнялось по стандартной методике (Франк Г.А., 2011) на пайпель-биоптатах эндометрия с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция), взятые в период «окна имплантации» (6-8-й день после овуляции по данным УЗИ) в циклах до оперативного лечения и перед проведением программы ЭКО, с использованием моноклональных антител к ER, PgR, LIF, LIFR, Integrin $\alpha V/\beta 3$, VEGFA, Claudin5, HOXA10, HOXA11, MMP9, MMP2. Оценку экспрессии ER и PgR осуществляли с помощью шкалы HistoScore. Стромальный прогестерон-эстрогеновый индекс (СПЭИ) высчитывали как отношение экспрессии прогестероновых рецепторов к экспрессии эстрогеновых рецепторов в эндометриальной строме. Результаты ИГХ реакции для других маркеров оценивали полуколичественным методом в баллах по общепринятой методике (Schledere M., 2014).

Статистический анализ полученных данных производили с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica 10.0 (США) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При общей оценке клинико-anamnestических данных нами отмечено следующее: средний возраст пациенток составил 35 лет, большинство пациенток находились в старшем репродуктивном возрасте (рисунок 1). Средний возраст больных аденомиозом составил $37,1 \pm 0,6$ лет, миомой матки - $36,2 \pm 5,68$ года, пороками развития - $31,2 \pm 5,4$ лет, внутриматочной патологией - $32,0 \pm 0,7$ года, в контрольной группе - $34,81 \pm 3,04$ года.

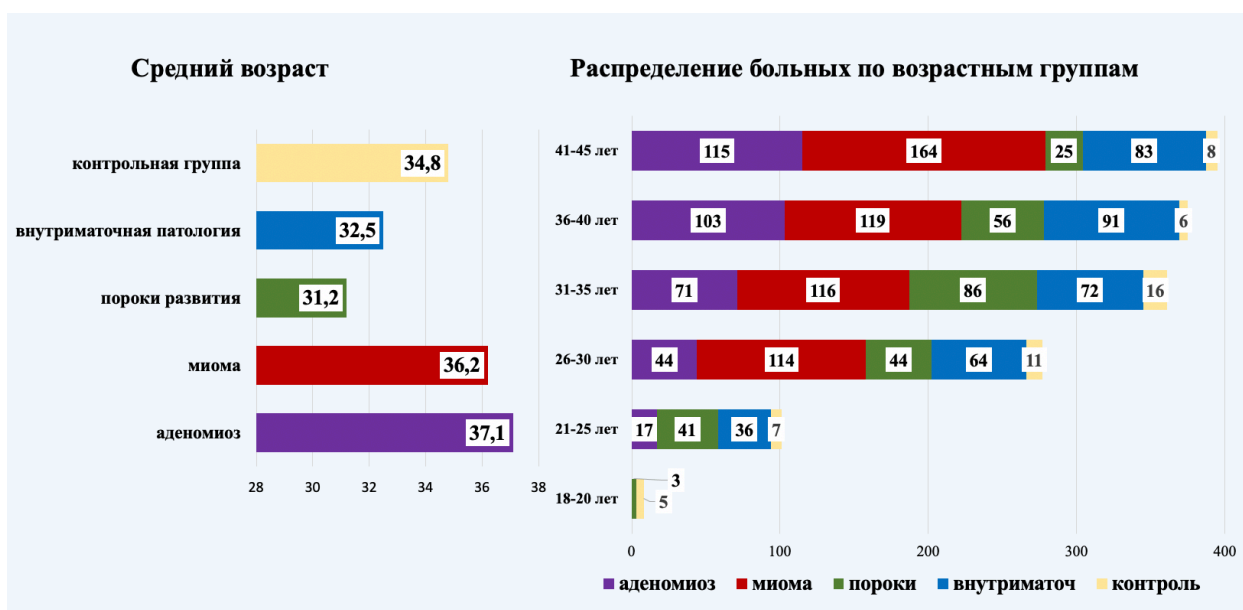


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту.

Основными жалобами были бесплодие - 100%, изменение характера менструации - 56%, невынашивание беременности – 41 %, боли в нижних отделах живота – 31% случаев (рисунок 2).

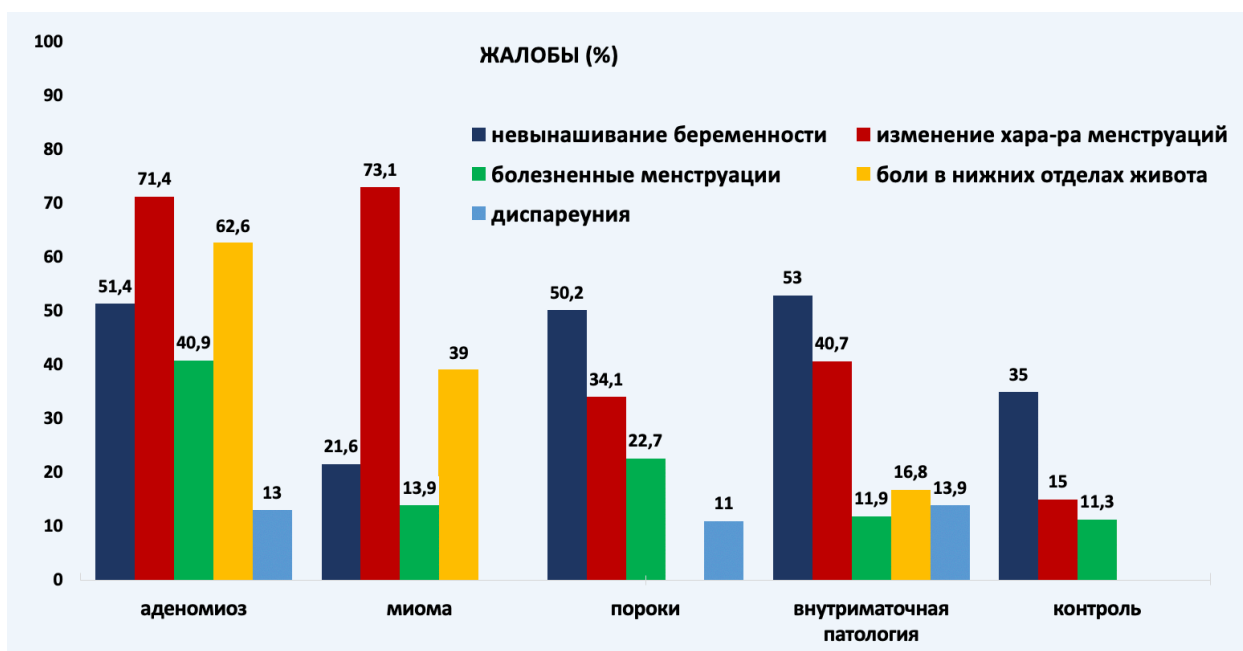


Рисунок 2. Основные жалобы обследованных больных.

Отмечается высокая частота перенесенных гинекологических заболеваний, наиболее часто имелись указания на наличие НГЭ (33%), хронического эндометрита (33%) и патологии эндометрия (29%) (Рисунок 3).

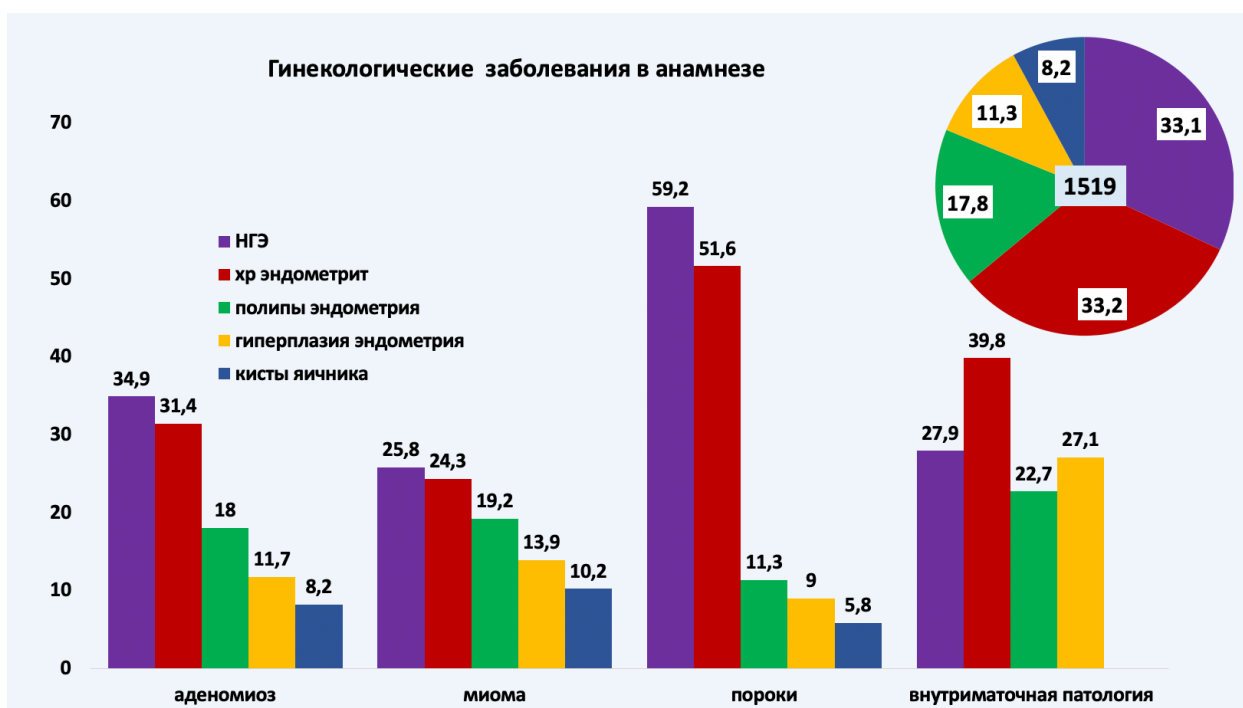


Рисунок 3. Гинекологические заболевания в анамнезе.

Схожие данные относительно частоты сочетания различных гинекологических заболеваний были получены при проведении других исследований (Джамалутдинова К.М., 2019, Усольцева Е.О., 2017, Толибова Г.Х., 2018, Shrestha A., 2012, Soave I., 2018, Tan J., 2018).

Среди обследованных пациенток превалировала доля пациенток с вторичным бесплодием (57-72%), в среднем каждая третья пациентка прибегала к использованию методов ВРТ (12,6-59,8%). Средняя длительность бесплодия составляла более 3,5 лет. Отмечена высокая частота бесплодия более 5 лет в группе больных аденомиозом - 57,7%, миомой матки - 30%, пороками развития матки – 21,1%, внутриматочной патологией - 42%, в контрольной группе – 26% случаев. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов (Gordts S., 2018, Harada T., 2016, Адамян Л.В. и соавт. 2018, Вуян Е., 2019, Фархат К.Н., 2017, Усольцева Е.О., 2017). Данные по репродуктивной функции до операции представлены на рисунке 4.

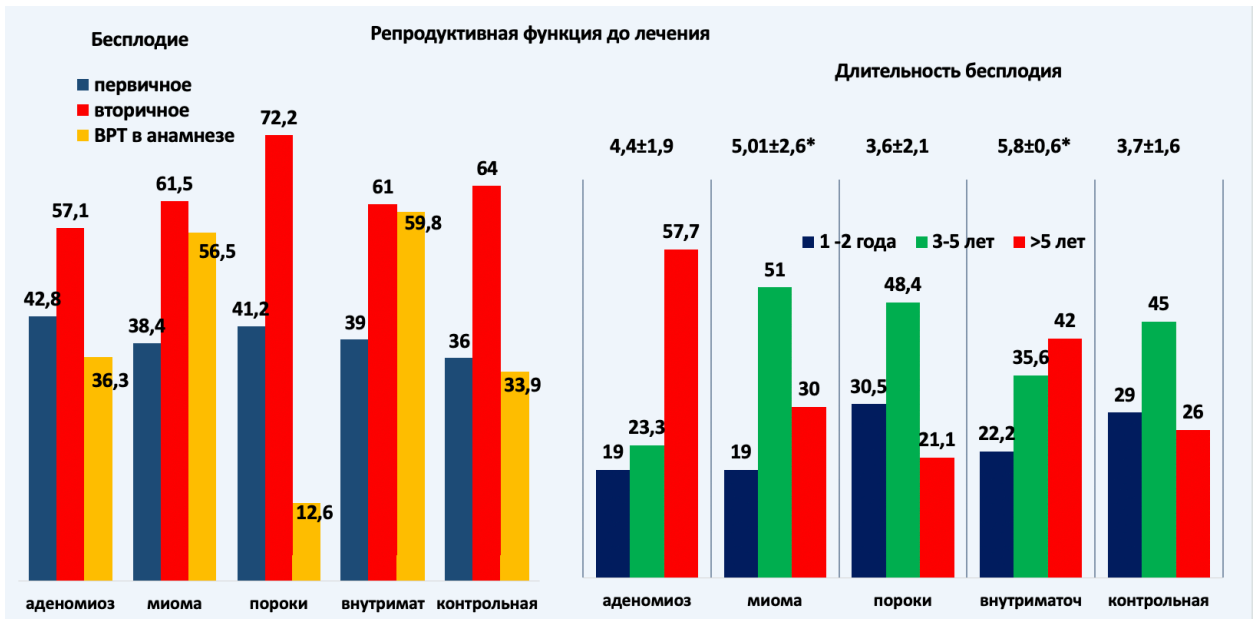


Рисунок 4. Репродуктивная функция до лечения.

При оценке исходов ранее наступивших беременностей отмечено достоверное преобладание числа случаев неблагоприятных исходов беременностей (аборты, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности) по сравнению с числом родов ($p < 0,05$).

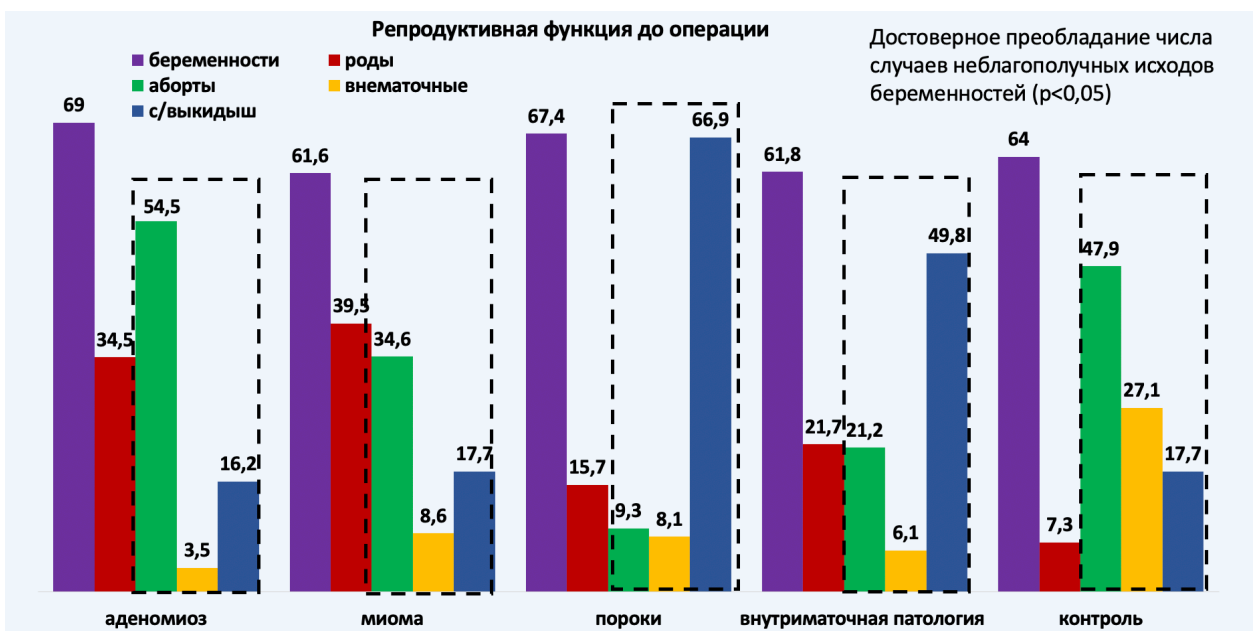


Рисунок 5. Исходы ранее наступивших беременностей.

Анализ структуры ранее перенесенных оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний (рисунок 6) показал, что чаще выполнялись гистероскопии и РДВ эндометрия и эндоцервикса во всех группах (25-63,5%), тубэктомии (36-62%), иссечение и коагуляция очагов НГЭ (5,7-27,7%). Операции по поводу миомы отметили 19,7% женщин с миомой

матки: миомэктомия была выполнена у 13% пациенток, ЭМА – у 3,7%, ФУЗ-абляция – у 2,9%. Полученные нами данные согласуются с данным других авторов (Abbott JA., 2016, Parazzini F, 2009, Усольцева Е.О., 2017.).

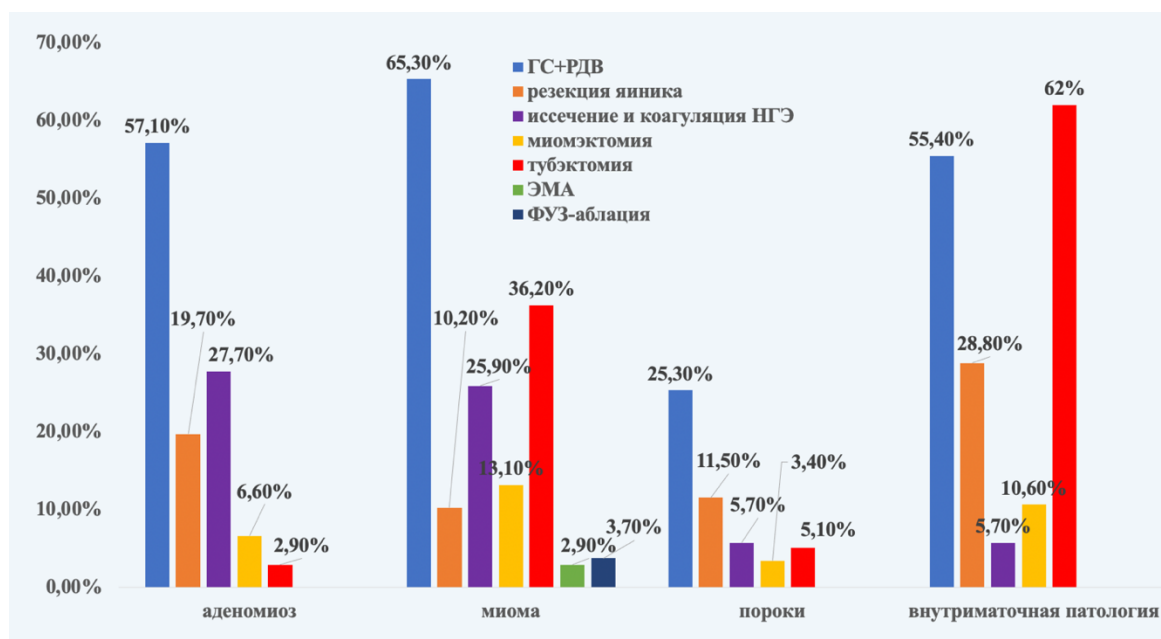


Рисунок 6. Гинекологические операции в анамнезе.

Результаты лечения и восстановление репродуктивной функции больных аденомиозом (АМ)

Пациентки с АМ были разделены на две группы. Первую (1) группу составили 150 пациенток с диффузно-узловой формой АМ, вторую (2) группу - 200 пациенток с узловой формой АМ. Морфологическая форма АМ, характер жалоб и сопутствующих патологических симптомов, а также наличие нарушений репродуктивной функции определяют тактику лечения (Шкляр А.А., 2015). Показаниями к оперативному лечению были обильные менструации, приводящие к анемии, выраженный болевой синдром, отсутствие эффекта от ранее проведенной консервативной терапии, отсутствие наступления беременности, наличие противопоказаний для использования методов ВРТ, неэффективные попытки ЭКО в анамнезе.

Органосохраняющее хирургическое лечение было проведено 305(87%) женщинам с нереализованной репродуктивной функцией, настаивающих на сохранении матки: в 1 группе – 125 пациенткам (41%), во 2 группе – 180 (59%). При узловой форме АМ выполнялось иссечение узлов, а при диффузно-узловой форме - максимально возможное иссечение миометрия, поражённого

аденомиозом, с использованием моно – и биполярных электрохирургических инструментов, с последующим восстановлением целостности стенки матки в два ряда с использованием современных шовных материалов с длительным сроком рассасывания.

“Изолированный” АМ был отмечен у 20,9% пациенток, статистически значимо реже НГЭ наблюдался в первой группе, чем во второй (30,5% и 46,6% больных, соответственно $p < 0,05$), эндометриоидные кисты яичников были обнаружены у 13% 1 группы и 8,8% 2 группы. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей (Унанян А.Л., 2017, Di Donato N., 2014, Nabiba M., 2016, Leyendecker G., 2015).

После органосохраняющего хирургического лечения пациенткам назначались препараты аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг) от 3 до 6 месяцев или диеногест в дозе 2 мг в течение 6 месяцев. Вопросам выбора и длительности гормонотерапии после органосохраняющих операций при аденомиозе, в том числе перед проведением программы ВРТ, посвящено множество работ (Alvi FA., 2017, Borini A, Coticchio G., 2020, Chen M, Luo L., 2020, Cope AG., 2020, Dasrilisyah RA, 2016, Donnez J., 2018).

В сроках наблюдения до 3 лет после операции у 268 из 305 пациенток оценены результаты проведенного органосохраняющего хирургического лечения. Ретроспективно были сформированы три группы: в группу А (n=32) вошли пациентки, которым была проведена органосохраняющая операция и назначено гормональное лечение, однако курс гормонального лечения не был завершён (побочные эффекты, плохая переносимость препарата, немедицинские причины), в группу В (n=97) – пациентки, которым после проведения органосохраняющей операции был назначен диеногест на 6 месяцев, в группу С (n=139) – пациентки, которым после проведения органосохраняющей операции назначались препараты аГнРГ на 3-6 месяцев.

Возобновление симптомов заболевания было отмечено у 22,8% пациенток после операции, при этом достоверно чаще в группе больных без гормонального лечения по сравнению с группой больных, получавших препарат аГнРГ в послеоперационном периоде (43,8% и 15,8%, соответственно, $p < 0,01$). Назначение препаратов агониста ГнРГ на 3-6 месяцев

в послеоперационном периоде является фактором, достоверно способствующим купированию симптомов (обильные и болезненные менструации) АМ в большей степени по сравнению с другими видами лечения или отсутствием терапии (OR 4.5 95%CI 2,4-8,4). Полученные нами данные о целесообразности проведения гормонотерапии (предпочтительно препаратами аГнРГ) в послеоперационном периоде нашли подтверждение в работах некоторых авторов (Borini A, Coticchio G., 2020, Donnez O, Donnez J., 2020, Soave I.,2018).

Через 6-12 месяцев после операции разрешалось планирование беременности. Беременность наступила у 38,1% пациенток, что согласуется с результатами ретроспективного анализа исходов лечения пациенток с АМ, полученными Sharma S, Bathwal S. (2018) и данными обзорной статьи Vannuccini S, Petraglia F. (2018). Достоверно чаще наступление беременности отмечено во 2 группе больных (45,6%) по сравнению с 1 группой (27,3%, $p < 0,01$), а также в группе больных, получавших препарат аГнРГ, по сравнению с группой без гормонального лечения (у 44,6% и 21,9%, соответственно, $p < 0,05$).

Назначение гормонотерапии в послеоперационном периоде явилось фактором, достоверно способствующим увеличению частоты беременностей, завершившихся родами (OR 3.5 95%CI 1,2-10,2), аналогичные результаты были получены в ходе проведения других исследований (Li J.J., 2018). Об эффективности применения а-ГнРГ в различных режимах у больных аденомиозом перед проведением программы ЭКО также указывается в работах Hou X, Xing J (2020), Younes G, Tulandi T. (2018).

У 4,5% пациенток произошли самопроизвольные выкидыши на сроке 10-16 недель беременности, у 3,0% – внематочная беременность, беременность завершилась родами у 30,6%. Отмечена меньшая частота наступления беременности, завершившейся родами, в 1 группе больных по сравнению со 2 группой (21,8% и 36,7%, соответственно), а также в группе больных только с хирургическим лечением по сравнению с группами больных, получавших аГнРГ и диеногест в послеоперационном периоде (6,3%, 15,5% и 28,1% пациенток, соответственно $p < 0,05$).

В группе больных узловой формой АМ отмечена большая частота наступления беременности при проведении ВРТ после операции по сравнению с аналогичным показателем до операции (32,9% и 25%, соответственно, $p < 0,05$), и в том числе частоте беременностей, завершившихся родами, по сравнению с аналогичным показателем до операции (35,2% и 13,3%, соответственно, $p < 0,05$). У больных с диффузной формой аденомиоза также отмечена большая частота беременности, наступившей после проведения программы ВРТ и завершившейся родами (21,3% и 7,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение узловой формы аденомиоза в сочетании с гормональной терапией является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ (OR 2.2, 95%CI 1,1-4,4) и в том числе частоты беременностей, завершившихся родами (OR 3.5, 95%CI 1,5-8,1), а при диффузно-узловой форме аденомиоза органосохраняющее хирургическое лечение в сочетании с гормональной терапией является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты беременностей, завершившихся родами (OR 3.9, 95%CI 1,3-11,3).

Результаты лечения и восстановление репродуктивной функции больных миомой матки (ММ)

Было проведено обследование и хирургическое лечение 510 пациенток с ММ и бесплодием перед проведением программы ВРТ. Миомэктомия была выполнена различными доступами: лапароскопическим – у 250 больных, лапаротомным доступом – у 70 больных, гистероскопическая миомэктомия – у 100, сочетанным доступом (лапароскопическим и гистероскопическим) – у 90 женщин.

Показаниями к оперативному вмешательству у больных миомой матки служили характерные клинические проявления заболевания: обильные (73,1%) и длительные (54,9%) менструации, боли внизу живота (39%), отмеченный рост миоматозных узлов (29,2%), большие размеры миоматозных узлов или матки (25,8%), в том числе в сочетании с нарушением функции тазовых органов (22,2%).

Интралигаментарное расположение миоматозных узлов было у 24% оперированных женщин, перешеечное расположение – у 26,3%, признаки нарушения кровоснабжения в узлах – у 9,6%, наличие узлов $\geq 15,0$ см в диаметре – у 13,9%, вскрытие полости матки при вылушивании миоматозных узлов – у 21,8%, наличие конгломератов узлов – у 19,2%, повышенная кровоточивость тканей – у 14,3% и спаечный процесс – у 10,6% пациенток.

После вылушивания миоматозного узла целостность стенки матки вне зависимости от использовавшегося для миомэктомии доступа (лапароскопии или лапаротомии) восстанавливалась послойно путем наложения двухрядного шва.

В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, направленная на профилактику инфекционных и тромбоэмболических осложнений, лечение анемии, симптоматическая терапия, физиотерапия, ранняя активизация больных.

Результаты хирургического лечения (рецидив заболевания, реализация репродуктивной функции) отслеживались в сроке до 2 лет после миомэктомии. Рецидивы миомы матки были у 24,3% женщин, из них после лапаротомии – у 28,6% женщин, после лапароскопии – 23,6%, после гистерорезектоскопии – у 19% и при сочетанном эндоскопическом вмешательстве – у 28,8% пациенток, что согласуется с данным других авторов (Тоноян Н.М. и соавт., 2020).

Планирование беременности разрешалось через 3 месяца в группе гистерорезектоскопической миомэктомии и через 6-12 месяцев в остальных группах. После проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ беременность наступила у 44,3% пациенток: суммарно большая частота наступления беременности зарегистрированы в группах миомэктомий, выполненных лапароскопическим или гистероскопическим доступом (45%), по сравнению с числом беременностей в группе миомэктомий, выполненных путем чревосечения (40,0%). В большинстве случаев беременности завершились родами (58,8%), что превышало суммарную долю (41,6%) неблагоприятных исходов беременности (внематочная беременность, аборт, самопроизвольные выкидыши в различные сроки) в 1,4 раза. Полученные

нами данные согласуются с данными литературы (Lebovitz O., 2019, Толибова Г.Х., 2018, Cicinelli E., 2016, Yan L., 2014, Zepiridis, L.I., 2016).

Таким образом, миомэктомия является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ в 1,5 раза (OR 2.4, 95%CI 1,1-5,1), уменьшению частоты репродуктивных потерь в 2 раза (OR 2.7, 95%CI 1,7-4,5) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в 2 раза (OR 8.1, 95%CI 4,8-13,8).

Результаты лечения и восстановление репродуктивной функции больных пороками развития матки (ПМ)

Проведено обследование и хирургическое лечение 255 пациенток с ПМ, у которых после оперативного лечения была проведена оценка результатов восстановления репродуктивной функции. У 152 женщин выявлена внутриматочная перегородка, у 32 – двурогая матка, у 31 – удвоение матки (без нарушения оттока менструальной крови), у 24 – однорогая матка с наличием рудиментарного рога.

Хирургическое лечение было выполнено в соответствии с анатомическим вариантом ПМ лапароскопическим и гистероскопическим доступами и было направлено на верификацию и коррекцию ПМ, а также устранение сопутствующей гинекологической патологии. Коррекция ПМ выполнена у 81% пациенток (за исключением двурогой матки), в сочетании с иссечением и коагуляцией очагов НГЭ – у 59,2%, удаление эндометриoidных кист яичников – у 6,6%, миомэктомия (лапароскопия/гистерорезектоскопия) – у 20%, диагностические выскабливания в связи с патологией эндометрия – у 17,6% пациентов, разделение спаек - в 22,3% случаях. Сопутствующий НГЭ может быть причиной бесплодия, дисменореи, диспареунии и хронических тазовых болей (Agarwal M., 2011, Фархат К.Н., 2017).

Пациенткам с внутриматочной перегородкой проводили ее рассечение методом гистерорезектоскопии или при хирургической гистероскопии. Общепринято, что пациенткам, у которых внутриматочная перегородка приводит к привычному невынашиванию беременности, преждевременным родам и другим акушерским осложнениям, рекомендуется ее хирургическая коррекция (Адамян Л.В., Гашенко В.О., 2011, Фархат К.Н., 2017). При

двурогой матке для восстановления репродуктивной функции выполняли коррекцию сопутствующей гинекологической патологии, что согласуется с ранее описанной тактикой (Макиян З.Н., 2010). При хирургическом лечении пациенток с однорогой маткой в 30,0% случаев выявлен аденомиоз и множественные эндометриоидные гетеротопии при нефункционирующем рудиментарном роге. Удаление рудиментарного рога проводили всем пациенткам, в том числе при нефункционирующем роге, по ранее описанной методике, в связи с высоким риском возникновения эндометриоза, что согласуется с хирургической тактикой ряда авторов (Herman T., 2010, Medeiros L., 2011, Pados G., 2014).

Наличие ПМ в сочетании с наружным генитальным эндометриозом, спаечным процессом в малом тазу и хроническим эндометритом может в ряде случаев объяснить высокую частоту бесплодия и невынашивания беременности у изучаемой категории пациенток и диктует необходимость проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции.

После рассечения внутриматочной перегородки пациенткам без эндометриоза назначалась заместительная гормональная терапия в течение 3 менструальных циклов (2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона). При наличии НГЭ пациенткам была назначена терапия препаратами а-ГнРГ (гозерелина ацетат 3,6 мг) в течение 3-х месяцев или диенгест 2 мг на 6 месяцев. Ряд исследований показали, что при применении а-ГнРГ в послеоперационном периоде у пациенток репродуктивного возраста отмечена их эффективность в отношении купирования болевого синдрома, уменьшения риска рецидива заболевания, а также повышения показателей фертильности (Song J., 2013, Zupí E., 2004). В случаи выявления хронического эндометрита по данным гистологического исследования эндометрия в течение 2 менструальных циклов проводили циклическую антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Беременность рекомендовали не ранее чем через 3 менструальных цикла, в зависимости от наличия сопутствующей гинекологической патологии. У пациенток с двурогой маткой или ее удвоением не проводили

коррекцию ПМ, поэтому сроки восстановления зависели только от сопутствующей гинекологической патологии. Результаты восстановления репродуктивной функции оценивались в течение 12 месяцев после операции и восстановительного лечения у 195 из 255 пациенток, включённых в исследование. Беременность наступила у 58,5% пациенток. Беременность завершилась срочными родами у 71,9%, прерыванием беременности в различные сроки – у 28,1%.

Потери беременности до операции имели в анамнезе 115 (45%) из 225 пациенток, а после оперативного лечения – 32 (28,1%) из 195, что является статистически значимым показателем ($p < 0,001$). После проведения хирургического лечения беременность завершилась родами у 42%, что было статистически значимо большим при сравнении с аналогичным показателем до операции (15,6%, $p < 0,001$), основным методом родоразрешения (80,4%) была операция кесарева сечения. Таким образом, хирургическая коррекция пороков развития достоверно уменьшает частоту репродуктивных потерь (OR 6.5 95%CI 3,9-10,7) и увеличивает частоту беременностей, завершившихся родами (OR 10.3 95%CI 6,3-16,7).

Результаты лечения и восстановление репродуктивной функции больных внутриматочной патологией (ВП)

С целью определения структуры внутриматочной патологии у женщин с бесплодием, готовящихся к проведению программы ЭКО и последующей оценки роли малоинвазивных внутриматочных вмешательств в отношении результативности последующей программы ЭКО в исследование были включены 600 пациенток, планирующих реализацию репродуктивной функции в программе ЭКО.

По данным гистологического исследования операционного материала у 36% обследованных женщин был выявлен нормальный по морфологическому строению эндометрий, у 42,7% выявлена доброкачественная патология эндометрия: у 23,3 % - хронический эндометрит, у 18,3% - гиперпластические процессы эндометрия: полипы эндометрия и/или железистая гиперплазия (ЖГЭ), у 5,5% женщин выявились атипичная гиперплазия и рак эндометрия. У 15,9% выявлена внутриматочная патология (субмукозная миома матки 0 и I

типа до 1,5 см, неполная внутриматочная перегородка, занимающая менее 1/3 полости матки, синехии I-II степени, аденомиоз очаговый или диффузный I- II степени). Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными работами, в которых также подтверждена высокая частота выявления различной внутриматочной патологии у больных бесплодием (Локшин В.Н., 2018, Хириева П.М., Адамян Л.В., 2017, Bosteels J., 2018, Di Spiezio S.A., 2016).

Проведен анализ клинических и анамнестических данных и результатов программы ЭКО после проведения гистероскопии у 351 пациентки (исключив из анализа пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия), которые были разделены на следующие группы: 1 группа (n=140) – пациентки с хроническими эндометритом, 2 группа (n=116) – пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия, 3 группа (n=95) – пациентки с внутриматочной патологией (миома, перегородка, синехии, аденомиоз).

Выявлено преобладание частоты вторичного бесплодия (61%), невынашивание беременности на различных сроках отмечено в анамнезе у 27,6% пациенток. Средняя продолжительность бесплодия составила $5,8 \pm 0,6$ лет, нарушение репродуктивной функции более 5 лет отмечали 42% женщин, из них более половины случаев были в группе хронического эндометрита (53%).

У 214 пациенток с вторичным бесплодием ранее наступившие беременности завершились искусственными абортами в 15,2% случаев, внематочная беременность была в 6,1%, потери беременностей на различных сроках – 50,5%. Родами завершились лишь 22% беременностей. Осложнения после абортов или родов отмечены у 37,6% женщин: эндометрит (после аборта или родов) – у 23%, послеродовое кровотечение (ручное обследование, кюретаж) – у 14,2%. У 59,8% пациенток ранее было проведено лечение бесплодия с использованием ВРТ, которое оказалось неэффективным. Одну неэффективную попытку ВРТ имели только 18,8%, остальные пациентки (41%) имели 2 и более неэффективных попытки в анамнезе. Потери беременностей, наступивших после программы ВРТ, на различных сроках было у 35% пациенток.

Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы перенесли в анамнезе 58,1% женщин. У всех пациенток в анамнезе были внутриматочные вмешательства, при этом 1 внутриматочное вмешательство было в 27,8% случаев, 2 внутриматочных вмешательства – в 46,6%, 3 и более внутриматочных вмешательств – в 25,6% случаев. Большинство (72,2%) внутриматочных вмешательств носили повторный характер, что также согласуется с данными литературы (Усольцева Е.О., 2017).

Всем пациенткам было проведено оперативное лечение, объем которого зависел от вида внутриматочной патологии: гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия/биопсия эндометрия были проведены у 61,5% пациенток, хирургическая гистероскопия или гистерорезектоскопия были проведены у 38,5%. Осложнений во время и после операций не было.

После операции проводилось восстановительное лечение в зависимости от выявленной внутриматочной патологии. Пациенткам с гиперплазией эндометрия проводили гормонотерапию в течение 3-6 месяцев (гестагены). Пациенткам после гистерорезектоскопии, миомэктомии назначалась антибиотикопрофилактика в сочетании с ранней восстановительной физиотерапией. Пациенткам с хроническим эндометритом проводилась циклическая антибиотикотерапия в сочетании с отсроченной физиотерапией (3 м/цикла). Циклическая гормонотерапия на фоне отсроченной физиотерапии проводилась пациенткам с внутриматочными синехиями. При наличии АМ проводили терапию препаратами аГнРГ (3 мес) в сочетании с ранней восстановительной физиотерапией. По окончании курса лечения проводилось контрольное УЗИ на 5-7 день менструального цикла с целью оценки состояния полости матки.

Результаты восстановления репродуктивной функции оценены в течение 1 года после проведения комплексного лечения при использовании методов ВРТ. Беременность наступила у 50,7%: в 1 группе беременность наступила у 40,7%, во 2 группе – у 48,3%, в 3 группе – у 68% пациенток. Внематочные беременности отмечены у 6,5% пациенток. Родами завершилось 20,5% беременностей. Потери беременности в различные сроки отмечены в

23,6% случаях. Кесарево сечение было методом родоразрешения в 72% случаях, самопроизвольные роды были в 28% случаях.

У пациенток с ВП в структуре исходов беременностей, наступивших после проведения лечения, преобладали потери беременности в различные сроки, что составило 23,6%, тем не менее отмечено уменьшение частоты потерь беременности в целом в 1,5 раза среди включённых в исследование пациенток (30,7% и 23,6%, соответственно, $p < 0,05$). При этом, хронический эндометрит является независимым фактором риска повторных потерь беременности после лечения (OR 1.74, 95% CI 1,0-2,9).

Анализ исходов наступивших после лечения беременностей показал статистически значимое увеличение частоты родов по сравнению с аналогичным показателем до лечения (20,5% и 13,4%, соответственно, $p < 0,05$), преимущественно за счёт увеличения доли пациенток 3 группе (20% и 36,8%, соответственно, $p < 0,05$). Хирургическое лечение в сочетании с восстановительным лечением внутриматочной патологии способствует уменьшению частоты потерь беременности в 1,5 раза (OR 1.4, 95%CI 1,0-2,0) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами, в 1,5 раза (OR 1.7, 95%CI 1,2-2,6).

Неопровержимым преимуществом гистероскопии является возможность не только диагностировать, но и провести одновременное лечение различной внутриматочной патологии по принципу «see-and-treat». Нами подтверждено повышение частоты наступления беременности после гистероскопии в циклах ЭКО, что совпадает с данными других авторов (Di Spiezio S.A., 2016, Pundir J., 2014, Smit J.G., 2014). На наш взгляд необходимо включение гистероскопии в обследование пациенток с бесплодием, особенно пациенток с неэффективными программами ЭКО в анамнезе, что позволит повысить результативность лечения бесплодия.

Факторы риска неэффективных программ ВРТ

Проведен анализ клинических и анамнестических данных, а также результатов обследования и лечения пациенток всех нозологических групп в зависимости от исходов программы ВРТ после проведённого лечения для выявления возможных факторов риска неэффективных попыток ВРТ. С этой

целью пациентки, которым были проведены программы ВРТ были разделены на две группы: группа А - с неэффективной попыткой ВРТ и группа Б – женщины с наступившей беременностью (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по группам в зависимости от результата программы ВРТ.

Нозология	Кол-больных	Группа А с неудачной Попыткой ВРТ	Группа В с наступившей беременностью
Аденомиоз	189	116 (61,4%)	73 (38,6%)
Миома матки	135	59 (43,7%)	76(56,3%)
Пороки развития	174	60 (34,4%)	114 (65,5%)
Внутриматочная патология	144	87 (60,4%)	57(39,5%)
Всего	642	322(50,2%)	320 (49,8%)

Беременность после программы ЭКО наступила у 49,8% пациенток с доброкачественными заболеваниями матки.

Факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных аденомиозом.

Средний возраст больных группы А (с неэффективной попыткой ВРТ) составил $38,5 \pm 5,0$ лет и был достоверно значимо больше среднего возраста в группе В с наступившей беременностью, который составил $36,7 \pm 5,4$ ($p < 0,05$). Отмечено суммарное преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неэффективной попыткой ВРТ по сравнению с группой с удачной программой ВРТ (77,6% и 64,4%, соответственно, $p < 0,05$). Возраст старше 35 лет явился достоверным фактором риска неэффективной попытки ВРТ у больных аденомиозом (OR 1.9, 95%CI 1,0-3,7).

В группе больных с неэффективной попыткой ВРТ отмечена большая средняя продолжительность бесплодия по сравнению с группой с удачной попыткой ВРТ ($5,32 \pm 2,65$ и $4,51 \pm 2,48$, соответственно $p < 0,05$) и преобладание доли случаев бесплодия длительностью более 5 лет (63,8% и 47,9%, соответственно, $p < 0,05$). Наличие бесплодия длительностью более 5 лет явилось фактором риска неэффективной программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 1.9, 95%CI 1,1-3,5).

Программы ВРТ в анамнезе были у 68,3% из 189 пациенток: у 57,8% больных в группе с неэффективной попыткой ВРТ и у 82,2% пациенток группы с удачной попыткой ВРТ. При этом отмечено статистически значимо

большее среднее число попыток ВРТ в анамнезе у пациенток в группе с неэффективной программой ВРТ ($3,48 \pm 0,98$ и $2,83 \pm 0,69$, соответственно, $p < 0,05$) и преобладание доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (51,6% и 16,7%, соответственно, $p < 0,05$). Наличие в анамнезе 3-х и более неэффективных программ ВРТ явилось фактором риска повторных неэффективных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого лечения (OR 5.5, 95%CI 2,4-12,6).

При анализе структуры перенесённых гинекологических заболеваний отмечено преобладание доли пациенток с хроническим эндометритом в группе с неэффективной текущей попыткой ВРТ (56,8% и 13,0%, соответственно, $p < 0,001$). Хронический эндометрит в анамнезе был фактором риска неэффективной текущей программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 2.7, 95%CI 1,5-4,9).

При анализе интраоперационных данных, отмечено наличие изолированной формы АМ в 32,8% случаев, а сочетание аденомиоза с НГЭ – в 67,2% случаев. Отмечено преобладание случаев изолированного диффузного АМ в группе больных с удачной попыткой ВРТ по сравнению с группой с неэффективной попыткой (23,3% и 11,0%, соответственно, $p < 0,05$), а также числа случаев сочетания АМ с эндометриоидными кистами (22,4% и 11,0%, соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, при наличии диффузной формой АМ высока вероятность неэффективных программ ВРТ (OR 2.5, 95%CI 1,1-5,8). Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных авторов (Mavrellos D., Holland T.K. 2017).

Наиболее частым было сочетание аденомиоза и патологии эндометрия (55,6%), при этом отмечено достоверное преобладание числа случаев сочетания АМ с хроническим эндометритом в группе больных с неэффективной попыткой ВРТ (17,2% и 5,4%, соответственно, $p < 0,05$). Хронический эндометрит оставался фактором риска неэффективных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого комплексного лечения (OR 3.6, 95%CI 1,2-10,9).

В ходе оперативного лечения иссечение АМ со вскрытием полости матки было выполнено у 33,3% больных, статистически значимо чаще

вскрытие полости матки при иссечении диффузного или узлового АМ отмечено в группе больных с неэффективной попыткой ВРТ после проведённого комплексного лечения (41,4 % и 20,5%, соответственно, $p < 0,05$). Вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу АМ оказывает достоверное негативное влияние на результаты программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 2.7, 95%CI 1,4-5,4).

Всем пациенткам в послеоперационном периоде назначали гормонотерапию. Диеногест в дозировке 2 мг получали 37% пациенток, препарат аГнРГ (гозерелин 3,6 мг) – 46%. Отмечено статистически значимо меньшее число пациенток с аденомиозом, получавших а-ГнРГ в послеоперационном периоде, в группе с неэффективной программой ВРТ (34,5% и 64,4%, соответственно, $p < 0,05$). Отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде у больных аденомиозом явилось фактором риска неэффективной попытки ЭКО (OR 4.1, 95%CI 1,5-11,3).

Факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных миомой матки

При сравнении групп А и Б отмечено преобладание числа пациенток в возрасте 40 лет и старше в группе женщин с неэффективной попыткой ВРТ после проведённого оперативного лечения (38,9% и 21,1%, соответственно, $p < 0,01$), средний возраст был также статистически значимо больше ($37,4 \pm 5,27$ и $35,1 \pm 4,87$ лет, соответственно, $p < 0,01$). Возраст 40 лет и старше явился фактором риска нескольких неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных миомой матки (OR 2.4, 95% ДИ 1,1-5,1). Аналогичные данные, подтверждающие зависимость результатов ЭКО у женщин с миомой матки от возраста пациентки, получены в ряде проведенных работ (Radosa M.P., 2014, Samejima T., 2015, Zhang Y., 2014).

При анализе показателей репродуктивной функции выявлено статистически значимо большая длительность бесплодия ($5,64 \pm 2,81$ и $4,61 \pm 2,48$ лет, соответственно, $p < 0,05$), а также преобладание доли женщин с длительностью бесплодия более 5 лет (57,6% и 39,9%, соответственно, $p < 0,05$) и доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (81,3% и 65,8%, соответственно, $p < 0,05$) в группе с неэффективной текущей программой ВРТ по сравнению с группой с наступившей беременностью.

Длительность бесплодия более 5 лет (OR 2.1, 95%ДИ 1,0-4,2) и наличие 3 и более неэффективных попыток ЭКО в анамнезе (OR 2.3, 95%CI 1,0-5,1) явились факторами риска повторных неблагоприятных исходов при использовании методов ВРТ у больных миомой матки.

Из гинекологических заболеваний статистически значимо чаще в группе с неэффективной попыткой ВРТ после оперативного вмешательства отмечено наличие наружного генитального эндометриоза (52,5% и 34,5%, соответственно, $p < 0,05$) и эндометрита (30,5% и 15,8%, соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с группой Б. Наши результаты согласуются с данными, представленными другими авторами (Samejima T, Koga K., и соавт., 2015). Наличие наружного генитального эндометриоза (OR 2.1, 95%CI 1,1-4,3) и эндометрита (OR 2.3 95%CI 1,0-5,4) являются факторами, негативно влияющими на исход повторных программ ВРТ у пациенток с миомой матки и двумя и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Отмечено преобладание числа гистероскопий и РДВ эндометрия и эндоцервикса (77%) в структуре перенесенных гинекологических операций. В группе А отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3% и 7,8%, соответственно $p < 0,05$) и ФУЗ-аблации (15,2% и 3,9%, соответственно $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой Б. Состояние репродуктивной функции после перенесенной ЭМА или ФУЗ-аблации было изучено ранее (Поротикова И.Е., 2016), данные методы лечения следует избирательно применять у женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

Наличие ранее перенесённых оперативных вмешательств, таких как ЭМА (OR 3.0, 95%CI 1,0-8,5) и ФУЗ-аблация (OR 4.4, 95%CI 1,1-17,0), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе является фактором риска повторных неэффективных программ ВРТ.

Отмечено преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неэффективной попыткой ЭКО после оперативного лечения по сравнению с группой с удачной попыткой ВРТ (13,4% и 8,8%, соответственно, $p < 0,05$), а также наличие доминантного узла, деформирующего полость матки (37,3% и 27,9%, соответственно, $p < 0,05$) или располагающегося на расстоянии менее 5 мм по отношению к эндометрию

(55,6% и 44,9%, соответственно, $p < 0,05$). Наличие субмукозной миомы (OR 3.0, 95%CI 1,8-4,7), наличие миомы, деформирующей полость матки (OR 1.5, 95%CI 1,0-2,3), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (OR 1.8, 95%CI 1,2-2,8), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе является фактором риска повторных неэффективных при использовании методов ВРТ.

Отмечено преобладание доли оперативных вмешательств, произведенных со вскрытием полости матки (20,3%) и с удалением миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (45,8%) в группе больных с неэффективной попыткой ВРТ после оперативного лечения по сравнению с группой с удачной попыткой (7,9% и 26,3%, соответственно, $p < 0,05$). Миомэктомия со вскрытием полости матки (OR 2.9, 95% CI 1,0-8,5) и наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (OR 2.2, 95%CI 1,1-4,6 у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе явилось фактором риска повторных неэффективных при использовании методов ВРТ. В немногочисленных работах приводятся сведения о негативном влиянии хирургических вмешательств со вскрытием полости на частоту наступления беременности (Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., 2013, Lebovitz O., 2019).

Факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных пороками развития матки

Отмечено статистически значимое преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неэффективной текущей попыткой ВРТ (48,3% и 23,7%, соответственно, $p < 0,01$). Возраст пациенток с ПМ старше 35 лет явился фактором риска неэффективной текущей попытки ВРТ (OR 3.0 95%CI 1,5-5,9).

Отмечена достоверно большая длительность бесплодия в группе больных с неэффективной текущей попыткой ($3,6 \pm 2,1$ и $2,8 \pm 1,9$, соответственно, $p < 0,05$); в большинстве случаев отмечено неблагоприятное завершение беременностей (невынашивание, внематочные беременности, искусственные аборты) – 52,9%.

У больных ПМ с неэффективной попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей беременностью отмечено статистически значимо большее число случаев наличия НГЭ (51,6% и 33,3%, соответственно, $p < 0,01$) и патологии эндометрия (68,3% и 37,7%, соответственно, $p < 0,01$), в частности, случаев хронического эндометрита (25,0% и 10,5%, соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, наличие наружного генитального эндометриоза (OR 2.1 95% CI 1,1-4,1) и хронического эндометрита (OR 2.8 95% CI 1,2-6,5) являются факторами риска неэффективных программ ВРТ у больных пороками развития матки.

Факторы риска неэффективных программ ВРТ у больных с внутриматочной патологией

Средний возраст женщин группы А составил $34,4 \pm 3,9$ года, женщин группы Б - $32,1 \pm 4,7$ года ($p < 0,01$). При сравнении групп А и Б отмечено статистически значимо большее число пациенток в возрасте 35 лет и старше в группе женщин с неэффективной попыткой ВРТ после проведенного хирургического лечения (56% и 31,6%, соответственно, $p < 0,01$). Возраст 35 лет и старше при вступлении в программу ВРТ является независимым фактором риска нескольких неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных с внутриматочной патологией (OR 2,8, 95% CI 1,4-5,6).

Отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание доли пациенток с хроническим сальпингофоритом и эндометриозом (73,6% и 53%, соответственно) среди пациенток группы А по сравнению с пациентками группы Б (36% и 36,8%, соответственно). Хронический сальпингофорит (OR 4,8, 95% CI 2,3-9,8) и эндометриоз (OR 1,9, 95% CI 1,0-3,8) явились факторами риска повторных неэффективных программ ВРТ.

На момент вступления в текущий протокол программы ВРТ каждая пациентка имела в анамнезе несколько внутриматочных вмешательств, которые производились с диагностической или лечебной целью. Отмечено статистически значимое преобладание доли пациенток с 3-мя и более внутриматочными вмешательствами в анамнезе в группе с неэффективной попыткой ЭКО (64,4% и 46%, соответственно, $p < 0,05$), а также среднего числа внутриматочных вмешательств ($3,05 \pm 0,36$ и $2,66 \pm 0,26$, $p < 0,001$). Таким образом, с увеличением числа (3 и более) различных внутриматочных

вмешательств в анамнезе увеличивается вероятность повторных неэффективных попыток ВРТ (OR 2,2, 95% CI 1,1-4,3). По данным литературы, у 30% и более пациенток с повторными неэффективными ЭКО имелись указания на инструментальное выскабливание полости матки в анамнезе (Усольцева Е.О., 2017). Существуют достоверные доказательства негативного влияния внутриматочных процедур с повреждением базального слоя эндометрия на фертильность (Усольцева Е.О., 2017, Ahmadi F., 2013, Hooker A.V., 2014, March C.M., 2011).

В рамках подготовки к программе ВРТ всем пациенткам с повторными неэффективными ЭКО проводилась гистероскопии. Нами отмечено статистически значимое преобладание числа пациенток с выявленным при гистероскопии и биопсии эндометрия хроническим эндометритом в группе А (32,2% и 14%, соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, хронический эндометрит явился фактором риска повторных неэффективных программ ЭКО (OR 2,9, 95%CI 1,2- 6,9).

Результаты исследования рецептивности эндометрия

Нами была изучено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения (Таблицы 2,3,4).

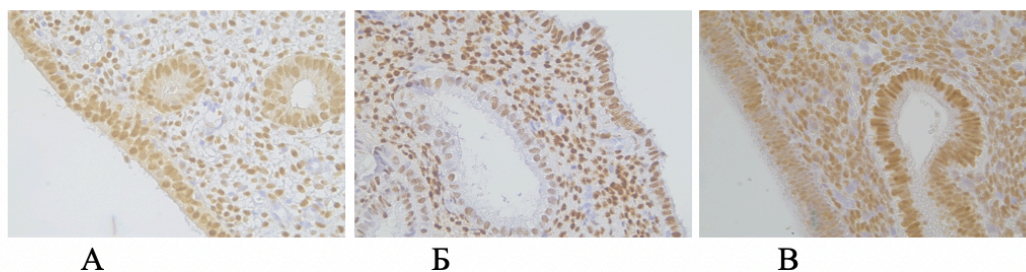


Рисунок 7. Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера PgR в строме эндометрия: А - слабо умеренное окрашивание - меньше клеток, экспрессирующих маркер и низкая интенсивность окраски, Б - умеренное окрашивание - больше клеток, экспрессирующих маркер и умеренная интенсивность окраски, В – сильно выраженная умеренная интенсивность окрашивания. Увеличение $\times 200$.

Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия PgR (рисунок 7). В контрольной группе отмечалась статистически большая экспрессия PgR по сравнению с группами до и после оперативного лечения (средний балл составил $143 \pm 18,6$, $156,1 \pm 13,2$ и $200,0 \pm 43$ баллов, соответственно, $p < 0,05$).

В группах до и после операции отмечена достоверно слабая экспрессия (11-100 баллов) ER рецепторов (рисунок 8) по сравнению с группой контроля, где экспрессия была умеренной (от 101 до 200 баллов).

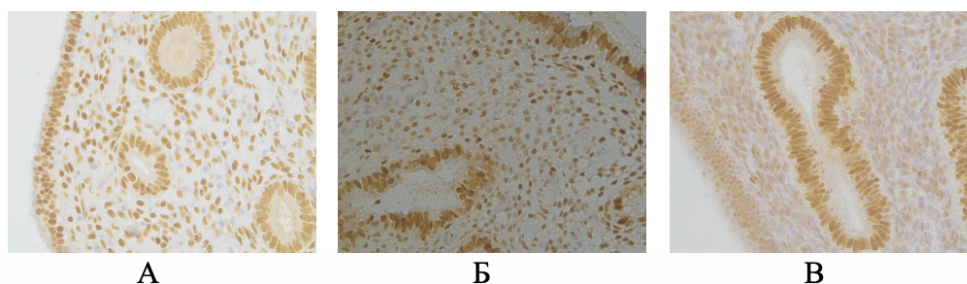


Рисунок 8. Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера ER в строме эндометрия: А, Б - слабое окрашивание - меньше клеток, экспрессирующих маркер и низкая интенсивность окраски, В - умеренное окрашивание - больше клеток, экспрессирующих маркер и умеренная интенсивность окраски. Увеличение $\times 200$.

Как известно, рецептивный эндометрий характеризуется показателем СПЭИ в пределах 2 – 4. При анализе рецептивности эндометрия отмечено достоверное и значимое улучшение показателя СПЭИ после операции по сравнению с исходным уровнем ($2,05 \pm 0,27$ и $5,15 \pm 2,89$, соответственно, $p < 0,01$).

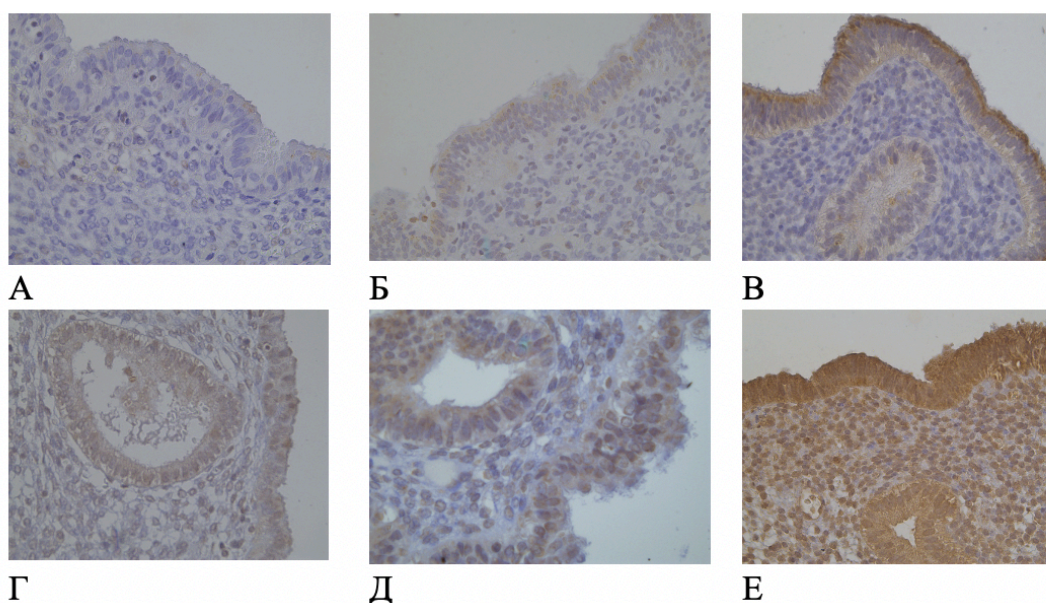
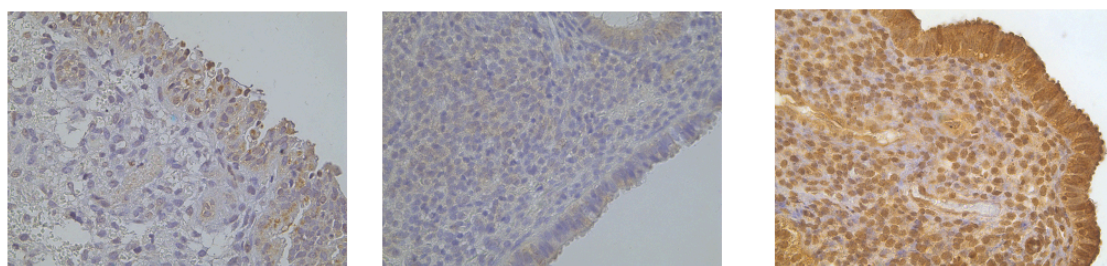


Рисунок 9. Экспрессия LIF (А,Б,В) и LIF-R (Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия, в строме эндометрия: А,Г - слабое окрашивание маркеров, Б,Д – умеренное окрашивание маркеров, В - интенсивное окрашивание апикальной части клеток поверхностного эпителия эндометрия, Е – высокий уровень экспрессии LIF-R в поверхностном эпителии, интенсивное окрашивание желез и клеток стромы эндометрия. Увеличение $\times 200$.

При исследовании маркера рецептивности LIF (рисунок 9) установлена его низкая экспрессия в группе до операции (2,0), в то время как в группе после операции и в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0), что было статистически значимым ($p < 0,05$). Наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия поверхностного и стромального LIFR в группе до операции по сравнению с группами после операции и контрольной ($p < 0,01$).

При изучении экспрессии $\alpha v\beta 3$ -интегрина (рисунок 10) установлена средняя и достоверно меньшая экспрессия интегрин в группе больных внутриматочными синехиями до операции (3,0), которая была достоверно меньшей по сравнению с группой после операции и контрольной группой, где экспрессия была высокой (6,0, $p < 0,05$).

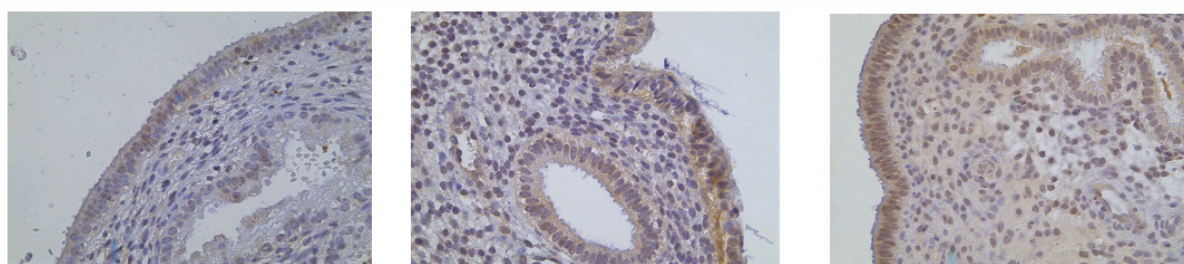


А

Б

В

Рисунок 10. Экспрессия $\alpha v\beta 3$ -интегрин в эндометрии больных внутриматочными синехиями (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера в поверхностном эпителии эндометрия: А - слабое окрашивание эпителия, Б - умеренное окрашивание эпителия, В - интенсивное окрашивание поверхностного эпителия эндометрия. Увеличение $\times 200$.



А

Б

В

Рисунок 11. Экспрессия VEGF-A в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера в поверхностном эпителии эндометрия: А,Б - слабое окрашивание эпителия, В - интенсивное окрашивание поверхностного эпителия эндометрия. Увеличение $\times 200$.

Экспрессия поверхностного VEGF-A (рисунок 11) была слабой в основных группах по сравнению со средним значением уровня экспрессии маркера в контрольной, данное различие было статистически достоверным (2,0; 2,0; 4,0

соответственно $p < 0,05$), в то время как экспрессия в цитоплазме желез эпителия и в эндотелии сосудов не различалась.

Отмечалась достоверно менее выраженная экспрессия ММР-2 и ММР-9 (рисунок 12) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$).

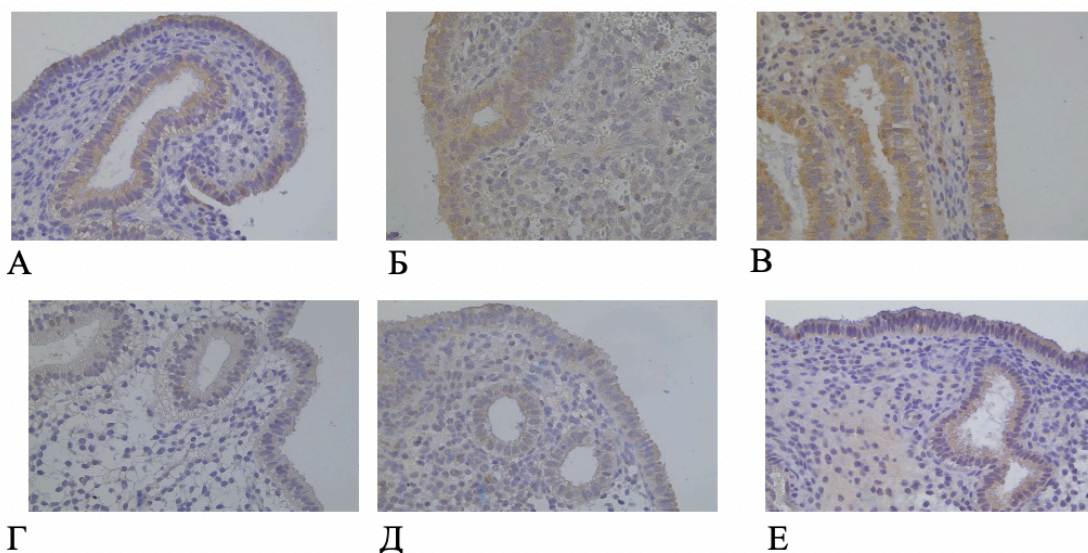


Рисунок 12. Экспрессия ММР-2 (А,Б,В) и ММР-9 (Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия: А,Г - слабое окрашивание, Б,Д – умеренное окрашивание, В,Е - интенсивное окрашивание поверхностного эпителия эндометрия. Увеличение $\times 200$.

Во всех группах отмечен низкий уровень экспрессии НОХА-10 и НОХА-11 (рисунок 13) во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных основных групп она была статистически меньшей, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

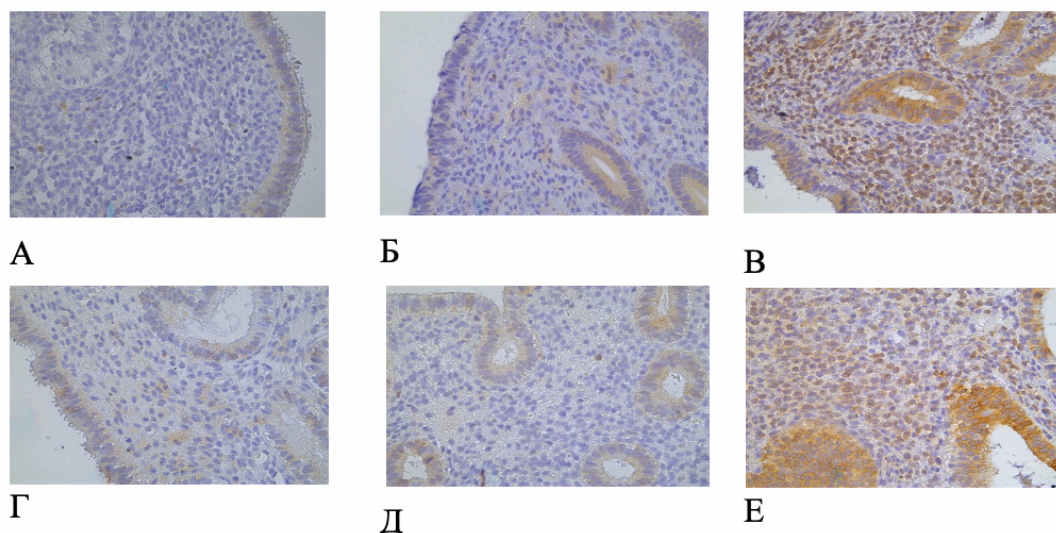


Рисунок 13. Экспрессия NOXA-10 (А,Б,В) и NOXA-11(Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия: А,Б,ГД - слабое окрашивание клеток поверхностного эпителия, желез и клеток стромы эндометрия, В,Е - интенсивное окрашивание поверхностного эпителия эндометрия, желез и клеток стромы эндометрия. Увеличение x 200.

В доступной нам литературе нами не обнаружена информация по оценке рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки. Полученные нами данные, позволили нам сделать следующие выводы: доброкачественные заболевания и пороки развития матки оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия, что проявляется в умеренной экспрессией прогестероновых рецепторов (менее 200 баллов), преимущественно низком уровне СПЭИ (менее 2), среднем уровне экспрессии LIF (2-4 балла), низком и среднем уровне экспрессии интегрин (менее 2 и 2-4 балла), низкой экспрессии VEGF-A (0-2 балла), умеренной экспрессии MMP2 (2-4 балла) и низкой экспрессии MMP9 (0-2 балла), слабой экспрессии NOXA10 и NOXA11 (0-2 балла). После комплексного лечения нами отмечено достоверное улучшение рецептивности эндометрия, что выразилось в увеличении уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, нормализации уровня СПЭИ, увеличении уровня экспрессии LIFR, интегрин, VEGF-A.

Таблица 2 – Уровень экспрессии маркеров рецептивности эндометрия (PgR, ER, PgR/ER, LIF и LIFR) до и после операции в нозологических группах и в группе контроля.

	ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
		До операции (n=10)	После операции (n=10)		
Аденомиоз (n=10)	PgR*	143(18,6)	156,1(13,2)	200,0(43,0) ^{x; xx}	^x p=0,002/ ^{xx} p=0,01
	ER*	37,9(26,4)	77,5(12,9) ^w	94,7(16,9) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,02/ ^w p=0,013
	PgR*/ER*	5,15(2,89)	2,05(0,27) ^w	2,01(0,2) ^x	^x p=0,003/ ^w p=0,009
	LIF	4,0(4,0-4,0)	5,0(4,0-6,0)	5,0(4,0-6,0) ^x	^x p<0,001
	LIFR пов	4,0(4,0-4,0)	5,0(4,0-6,0) ^w	4,0(4,0-6,0) ^x	^x p<0,001/ ^w p=0,04
	LIFR жел	3,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	6,0(4,0-6,0) ^x	^x p<0,001
	LIFR стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0) ^x	^x p<0,001
Миома (n=10)	PgR*	161,1(24,4)	206,8(12,4) ^w	200,0(43,0) ^x	^x p=0,03/ ^w p=0,005
	ER*	92,2(35,8)	97,7(22,5)	94,7(16,9)	^x p<0,001
	PgR*/ER*	1,95(0,75)	2,2(0,5)	2,01(0,2)	NS
	LIF	2,0(2,0-2,0)	5,0(4,0-6,0) ^w	5,0(4,0-6,0) ^x	^x p<0,001/ ^w p=0,012
	LIFR пов	4,0(4,0-6,0)	5,0(4,0-6,0) ^w	4,0(4,0-6,0) ^x	^x p=0,01/ ^w p=0,028
	LIFR жел	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	LIFR стр	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0) ^w	4,0(4,0-4,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,02/ ^w p=0,04
Пороки (n=10)	PgR*	107,5(34,3)	167,5(12,0) ^w	200,0(43,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,04/ ^w p=0,007
	ER*	105,2(47,5)	59,6(18,7) ^w	94,7(16,9) ^{xx}	^{xx} p<0,001/ ^w p=0,037
	PgR*/ER*	1,02(0,57)	3,11(1,2) ^w	2,01(0,2) ^{xx}	^{xx} p<0,001/ ^w p=0,005
	LIF	4,0(2,0-6,0)	5,0(4,0-6,0)	5,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,01/ ^{xx} p=0,04
	LIFR пов	6,0(4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,03/ ^{xx} p<0,001
	LIFR жел	6,0(4,0-6,0)	2,0(2,0-6,0)	6,0(4,0-6,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001
	LIFR стр	5,0(2,0-6,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001
Полипы (n=10)	PgR*	135,7(17,5)	177,7(9,4)	200,0(43,0) ^x	^x p<0,001
	ER*	91,1(39,8)	103,1(13,8)	94,7(16,9)	NS
	PgR*/ER*	1,91(1,31)	1,75(0,22)	2,01(0,2)	NS
	LIF	4,0(4,0-6,0)	4,0(2,0-4,0) ^w	5,0(4,0-6,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001/ ^w p=0,03
	LIFR пов	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-6,0) ^x	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	LIFR жел	4,0(2,0-6,0)	4,0(2,0-4,0)	6,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,01/ ^{xx} p<0,001
	LIFR стр	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
Синехии (n=10)	PgR*	112,0(36,6)	135,9(25,6)	200,0(43,0)	^x p<0,001
	ER*	56,5(18,8)	74,6(38,0)	94,7(16,9)	^x p<0,001
	PgR*/ER*	2,15(1,13)	2,42(1,78)	2,01(0,2)	NS
	LIF	2,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^w	5,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001/ ^w p=0,028
	LIFR пов	4,0(2,0-6,0)	6,0(6,0-6,0) ^w	4,0(4,0-6,0)	^x p=0,01/ ^w p=0,028
	LIFR жел	4,0(2,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,02/ ^{xx} p<0,001
	LIFR стр	4,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля, для сравнения независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни (до операции с контрольной ^xp; после операции с контрольной ^{xx}p); для сравнения зависимых выборок (основная группа) W-критерий Уилкоксона (w).

Таблица 3 – Уровень экспрессии маркеров рецептивности эндометрия (интегрин, VEGF-A, CLDN-5) до и после операции в нозологических группах и в группе контроля.

	ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
		До операции (n=10)	После операции (n=10)		
Аденомиоз (n=10)	Интегрин	4,0(4,0-4,0)	4,0(2,0-6,0)	5,0(4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,01
	VEGFA пов	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0(2,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	VEGFAжел	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0) ^{x; xx}	^x p=0,01/ ^{xx} p=0,01
	VEGFA стр	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	NS
	Claud5 пов	5,0(4,0-6,0)	4,0(4,0-4,0) ^w	4,0(4,0-6,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001/ ^w p= 0,04
	Claud5 жел	4,0(4,0-6,0)	4,0(2,0-4,0)	5,0(4,0-6,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001
	Claud5 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0)	NS
Миома (n=10)	Интегрин	2,0 (2,0-4,0)	5,0 (4,0-6,0) ^w	5,0 (4,0-6,0) ^x	^x p<0,001/ ^w p= 0,04
	VEGFA пов	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,03
	VEGFAжел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p=0,03
	VEGFA стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	Claud5 пов	4,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	Claud5 жел	4,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	5,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	NS
Пороки (n=10)	Интегрин	4,0(2,0-6,0)	6,0(4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0) ^x	^x p=0,01
	VEGFA пов	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,01 / ^{xx} p<0,001
	VEGFAжел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001
	VEGFA стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	Claud5 пов	4,0(4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001
	Claud5 жел	4,0(4,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0) ^w	5,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p=0,01/ ^{xx} p<0,001/ ^w p= 0,04
	Claud5 стр	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	NS
Полипы (n=10)	Интегрин	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (2,0-4,0) ^w	5,0 (4,0-6,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001/ ^w p= 0,017
	VEGFA пов	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-6,0) ^x	^x p=0,02
	VEGFAжел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	NS
	VEGFA стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	Claud5 пов	2,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,01
	Claud5 жел	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	5,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001 / ^{xx} p<0,001
	Claud5 стр	2,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	NS
Синехии (n=10)	Интегрин	3,0 (2,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0) ^w	5,0 (4,0-6,0) ^{x; xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p=0,01/ ^w p= 0,018
	VEGFA пов	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-6,0)	^x p=0,01/ ^{xx} p=0,02
	VEGFAжел	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	^{xx} p=0,02
	VEGFA стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	Claud5 пов	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^w	4,0 (4,0-6,0)	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001/ ^w p=0,005
	Claud5 жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (0,0-2,0) ^w	5,0 (4,0-6,0)	^x p<0,001/ ^{xx} p<0,001/ ^w p=0,005
	Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0) ^w	0,0 (0,0-2,0)	^w p= 0,028

данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля,
 для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни (до операции с контрольной ^x p; после операции с контрольной ^{xx} p);
 для сравнения зависимых выборок (основная группа) W-критерий Уилкоксона (w).

Таблица 4 - Уровень экспрессии маркеров рецептивности эндометрия (ММР 2, ММР 9, НОХА-10 и НОХА-11) до и после операции в нозологических группах и в группе контроля.

	ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
		До операции (n=10)	После операции (n=10)		
Аденомиоз (n=10)	ММР2пов	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	5,0 (4,0-6,0) ^{x, xx}	^x p= 0,01/ ^{xx} p<0,001
	ММР2жел	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{x, xx}	^x p= 0,01/ ^{xx} p<0,001
	ММР2 стр	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,01
	ММР9пов	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{x, xx}	^x p <0,001/ ^{xx} p<0,001
	ММР9жел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^{x, xx}	^x p= 0,01/ ^{xx} p<0,001
	ММР9 стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0) ^{x, xx}	^x p= 0,03/ ^{xx} p=0,03
	НОХА10пов	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА10жел	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)	^x p= 0,02/ ^{xx} p<0,001
	НОХА10 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	NS
	НОХА11пов	2,0(0,0-2,0)	2,0(0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА11жел	2,0(0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^x	^x p= 0,03
НОХА11 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0) ^{x, xx}	^x p <0,001/ ^{xx} p<0,001	
Миома (n=10)	ММР2пов	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0) ^w	5,0 (4,0-6,0)	^w p= 0,04
	ММР2жел	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0) ^w	4,0 (4,0-4,0) ^x	^x p <0,001
	ММР2 стр	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	NS
	ММР9пов	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^w	4,0 (4,0-4,0) ^{x, xx}	^x p <0,001/ ^{xx} p= 0,01/ ^w p= 0,04
	ММР9жел	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^w	3,0 (2,0-4,0) ^x	^x p <0,001/ ^w p= 0,04
	ММР9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0) ^{x, xx}	^x p = 0,03/ ^{xx} p= 0,03
	НОХА10пов	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА10жел	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	NS
	НОХА11пов	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА11 жел	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{x, xx}	^x p= 0,04/ ^{xx} p= 0,02
НОХА11 стр	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001	
Пороки (n=10)	ММР2пов	6,0 (4,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	NS
	ММР2жел	4,0(2,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	NS
	ММР2 стр	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,01
	ММР9пов	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p<0,001
	ММР9жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	NS
	ММР9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,03
	НОХА10пов	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{x, xx}	^x p= 0,01/ ^{xx} p <0,001
	НОХА10жел	1,0 (0,0-4,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{x, xx}	^x p= 0,01/ ^{xx} p <0,001
	НОХА10 стр	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	NS
	НОХА11пов	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,02
	НОХА11 жел	1,0 (0,0-4,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,01
НОХА11 стр	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0) ^{xx}	^{xx} p <0,001	
Полипы (n=10)	ММР2пов	4,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	NS
	ММР2жел	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,02
	ММР2 стр	4,0 (4,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	NS
	ММР9пов	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{x, xx}	^x p <0,001/ ^{xx} p <0,001
	ММР9жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^{x, xx}	^x p <0,001/ ^{xx} p <0,001
	ММР9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0) ^x	^x p = 0,03
	НОХА10пов	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА10жел	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{xx}	^{xx} p= 0,02
	НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	NS
	НОХА11пов	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	NS
	НОХА11 жел	2,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^{x, xx}	^x p= 0,04/ ^{xx} p= 0,02
НОХА11 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-2,0) ^x	^x p= 0,01	
Синехии (n=10)	ММР2пов	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	5,0 (4,0-6,0) ^x	^x p= 0,03
	ММР2жел	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	NS
	ММР2 стр	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	NS
	ММР9пов	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{x, xx}	^x p<0,001/ ^{xx} p= 0,03
	ММР9жел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0) ^x	^x p= 0,04
	ММР9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,8 (2,0-4,0) ^{x, xx}	^x p= 0,04/ ^{xx} p= 0,03
	НОХА10пов	2,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0) ^w	2,0 (2,0-2,0)	^w p= 0,028
	НОХА10жел	2,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0) ^w	2,0 (2,0-2,0)	^w p= 0,028
	НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	1,0 (0,0-2,0)	NS
	НОХА11пов	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	^x p= 0,02/ ^{xx} p= 0,02
	НОХА11 жел	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	^x p= 0,01/ ^{xx} p= 0,01
НОХА11 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	^x p<0,001/ ^{xx} p <0,001	

данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля, для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни (до операции с контрольной ^xp; после операции с контрольной ^{xx}p); для сравнения зависимых выборок (основная группа) W-критерий Уилкоксона (w).

Таблица 5 – Экспрессия маркеров рецептивности эндометрия в зависимости от нозологии и относительно исходов попытки ЭКО и ПЭ

Маркеры ИГХ	Аденомиоз		Миома матки		Пороки развития матки		Полипы эндометрия		Внутриматочные синехии		Контрольная группа	
	Б- (n=5)	Бер- (n=5)	Бер+ (n=5)	Бер- (n=5)	Бер+ (n=6)	Бер- (n=4)	Бер+ (n=7)	Бер- (n=3)	Бер+ (n=4)	Бер- (n=6)	Б+ (n=5)	Б+ (n=5)
PgR*	154,6±15,8	158,0±13,2	207,4±12,9	206,2±11,9	170,7±12,6	162,8±10,8	176,7±8,44	180,0±13,2	176,7±8,44	180,0±13,2	183,2±56,4	216,8±16,5
	p=0,002											
ER*	79,6±13,9	74,5±15,0	130,6±21,9	93,0±9,1	48,8±14,7	75,8±10,2	48,8±14,7	120,7±10,0	95,6±5,7	120,7±10,0	120,0±71,0	107,8±7,8
	p=0,02											
PgR/ER*	1,97±0,3	2,16±0,26	1,62±0,33	2,2±0,16	3,75±1,16	2,1±0,14	1,86±0,14	1,48±0,025	1,86±0,14	1,48±0,025	1,72±0,51	2,02±0,08
	p=0,01											
LIF	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-6,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-6,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)
	p=0,01											
LIFR пов	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-6)	4,0(3,0-5,5)	4,0(4,0-6)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0)
	p=0,01											
LIFR жел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	3(2,0-6)	2,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-6,0)	6,0(6,0-6,0)
	p=0,03											
LIFR стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	3(2,0-4,0)	2,0(2,0-3,0)	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)
	p=0,01											
Интегрин	2,4(2,0-2,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	6(6,0-6,0)	4,0(3,0-5,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)
	p=0,01											
VEGF/Апов	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	2(2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(4,0-6,0)
	p=0,03											
VEGF/Ажел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)
	p=0,03											
VEGFA стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)
	p=0,03											
Claud5 пов	4(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4(3,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-6,0)	2,0(2,0-2,0)	6,0(4,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)
	p=0,03											
Claud5 жел	2,0(2,0-2,0)	4(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	3,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)
	p=0,03											
Claud5 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)
	p=0,01											
MMP2пов	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(4,0-6,0)	6,0(4,0-6,0)	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-5,0)	6,0(4,0-6,0)	2,7(2,0-4,0)	6,0(4,0-6,0)	2,7(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)
	p=0,03											
MMP2жел	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(4,0-6,0)	6,0(6,0-6,0)	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-5,0)	6(6,0-6,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-6,0)	2,7(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)
	p=0,02											
MMP2 стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	6,0(2,0-6,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)
	p=0,03											
MMP9пов	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-3,0)	3,0(2,0-4)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)
	p=0,03											
MMP9 жел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-3,0)	3,0(2,0-4)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)
	p=0,03											
MMP9 стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	3,0(2,0-4,0)
	p=0,03											
НОХА10пов	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)
	p=0,03											
НОХА10 жел	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)
	p=0,03											
НОХА10 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(0,0-2,0)
	p=0,03											
НОХА11пов	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-1)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)
	p=0,03											
НОХА11 жел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	1,0(0,0-2,0)	0,0(0,0-1)	1,0(0,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(0,0-2,0)	0,0(0,0-0,0)	4,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)
	p=0,03											
НОХА11 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(0,0-2,0)
	p=0,03											

* данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля, для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни

Успешная имплантация в программах ВРТ у больных доброкачественными заболеваниями матки после проведенного лечения ассоциировалась с лучшими показателями рецептивности эндометрия – более высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов, низким уровнем эстрогеновых рецепторов, нормальным уровнем стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), высоким уровнем LIF и LIFR, высоким уровнем интегрина, в преимущественно низкой экспрессии клаудина, более высоким уровнем экспрессии NOXA10 и NOXA 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неэффективных программах ВРТ (таблица 5).

ВЫВОДЫ

1. Большинство пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (72,6%) были среднего и позднего репродуктивного возраста. Средний возраст составил: при миоме матки – $36,2 \pm 5,7$ лет, при аденомиозе – $39,2 \pm 8,2$ лет, при пороках развития - $31,2 \pm 5,4$ год, при внутриматочной патологии – $32,0 \pm 0,48$ года, в контрольной группе - $34,8 \pm 3,04$ года.
2. Основными жалобами пациенток с доброкачественными заболеваниями матки были: бесплодие (93,5%), изменение характера менструаций (56,2%), невынашивание беременности (40,2%), боли в нижних отделах живота (31,4%), болезненные менструации (21,1%) и диспареуния (7,9%). При этом изменение характера менструаций наиболее часто отмечено в группе больных миомой матки и аденомиозом (73,1% и 71,4%, соответственно), невынашивание беременности – в группе больных аденомиозом и пороками развития матки (51,4% и 50,2%, соответственно), боли в нижних отделах живота и болезненные менструации – в группе больных аденомиозом (62,6% и 40,9%, соответственно) и диспареуния – в группе больных различной внутриматочной патологией (13,9%).
3. Наиболее часто у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием были выявлены следующие сочетанные гинекологические заболевания: наружный генитальный эндометриоз (33,1%), хронический эндометрит (33,1%), полипы эндометрия (17,8%), гиперплазия эндометрия (11,2%) и доброкачественные опухоли яичников (6,3%). При этом

наружный генитальный эндометриоз статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) сочетался с пороками развития матки и аденомиозом (59,2% и 34,9%, соответственно), хронический эндометрит достоверно чаще ($p < 0,01$) – с пороками развития матки (51,6%), полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия и доброкачественные опухоли яичников – с миомой матки (19,2%, 13,9% и 10,2%, соответственно).

4. Оценка состояния полости матки с гистероскопическим контролем и гистологическим исследованием эндометрия позволяет выявить патологические изменения эндометрия и внутриматочную патологию у пациенток с бесплодием: у 36% обследованных был выявлен нормальный по морфологическому строению эндометрий, у 48,1% - доброкачественная патология эндометрия, у 15,9% выявлена внутриматочная патология (субмукозная миома матки 0 и I типа до 1,5 см, неполная внутриматочная перегородка, занимающая менее 1/3 полости матки, синехии I- II степени, аденомиоз очаговый или диффузный I-II степени). Хронический эндометрит выявлен в 23,3% случаев.

5. Первичное бесплодие отмечено у 40% пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, вторичное бесплодие – у 60%, при этом частота случаев вторичного бесплодия преобладала во всех группах больных. Средняя продолжительность бесплодия в группе больных миомой матки составила $4,43 \pm 5,7$ года, в группе больных аденомиозом - $5,01 \pm 2,6$ лет, в группе больных пороками развития – $3,6 \pm 2,1$ лет, в группе больных внутриматочной патологией – $5,8 \pm 0,6$ лет, в контрольной группе – $3,7 \pm 1,6$ лет; статистически значимо большая длительность бесплодия отмечена в группах больных внутриматочной патологией и аденомиозом ($p < 0,01$). У 28% пациенток с доброкачественными заболеваниями матки отмечено наличие бесплодия длительностью более 5 лет.

6. Программы ВРТ в анамнезе были проведены у 44% пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, выявлена высокая частота неэффективных программ ВРТ – у 77,7% из числа пациенток с наличием программ ВРТ в анамнезе. Среднее количество программ ВРТ в анамнезе в группе миомы матки составило $3,36 \pm 1,28$, в группе аденомиоза - $3,8 \pm 1,2$, в

группе пороков развития - $1,5 \pm 0,28$, в группе с внутриматочной патологией – $2,9 \pm 0,8$; статистически значимо большим среднее количество программ ВРТ было в группе больных аденомиозом.

7. Доброкачественные заболевания матки оказывают негативное влияние на морфофункциональное состояние эндометрия, отмечается общая тенденция к умеренной экспрессии прогестероновых рецепторов (менее 200 баллов), преимущественно низкому уровню стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ - менее 2), среднему уровню экспрессии LIF (2-4 балла), низкому и среднему уровню экспрессии интегрин (менее 2 и 2-4 балла), низкой экспрессии VEGF-A (0-2 балла), умеренной экспрессии MMP2 (2-4 балла) и низкой экспрессии MMP9 (0-2 балла), слабой экспрессии NOXA10 и NOXA11 (0-2 балла).

8. После проведенного комплексного лечения доброкачественных заболеваний матки отмечено достоверное улучшение рецептивности эндометрия, что выражалось в общей тенденции к увеличению уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, нормализации уровня стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), увеличению уровня экспрессии LIFR, интегрин, VEGF-A; в тоже время уровень экспрессии указанных маркеров рецептивности были ниже, чем в группе с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без патологии эндо – и миометрия.

9. Программы ВРТ после хирургического лечения были проведены у 84,1% пациенток, включённых в исследование; беременность наступила у 57% пациенток: в группе миомы матки – у 44,3%, в группе аденомиоза – у 38,6%, в группе пороков развития – у 58,5%, в группе с внутриматочной патологией – у 62%, в контрольной группе – у 41%. Беременности завершились родами в 63,5% случаев, данный показатель превалировал в контрольной группе (86,4%), неблагоприятное завершение беременностей отмечено в 36,5% случаев, данный показатель превалировал в группе с различной внутриматочной патологией (48,6%).

10. При анализе результатов программы ВРТ после комплексного лечения в группе больных с наличием в анамнезе программ ВРТ отмечено наступление

беременности у 58,8% пациенток; беременности завершились родами в 35,3% случаев.

11. Выявлены общие факторы риска неэффективных программ ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием: возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом.

12. Наиболее значимыми факторами риска неэффективных программ ВРТ при аденомиозе являются диффузная форма аденомиоза (OR 2.5, 95%CI 1,1-5,8), отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде (OR 4.1, 95%CI 1,5-11,3), наличие бесплодия длительностью более 5 лет (OR 1.9, 95%CI 1,1-3,5), наличие 3-х и более неэффективных программ ВРТ в анамнезе (OR 5.5, 95%CI 2,4-12,6), вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза (OR 2.3, 95%CI 1,4-5,4); при миоме матки – наличие ЭМА и ФУЗ-абляции в анамнезе (OR 2.9, 95%CI 1,04-8,5; OR 4.4, 95%CI 1,1-16,9), субмукозной миомы (OR 2.9, 95%CI 1,8-4,6), наличие миомы, деформирующей полость матки (OR 1.5, 95%CI 1,02-2,3), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (OR 1.8, 95%CI 1,2-2,8) и наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (OR 2.2, 95%CI 1,1-4,5); при внутриматочной патологии - наличие трёх и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе (OR 2,1, 95% CI 1,0-4,3).

13. Успешная имплантация в программах ВРТ у больных доброкачественными заболеваниями матки после проведённого лечения ассоциировалась с лучшими показателями рецептивности эндометрия – более высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов, низким уровнем эстрогеновых рецепторов, нормальным уровнем стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), высоким уровнем LIF и LIFR, высоким уровнем интегрина, в преимущественно низкой экспрессии клаудина, более высоким уровнем экспрессии NOXA10 и NOXA 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неэффективных программах ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После проведения хирургического лечения больных доброкачественных заболеваний матки в сочетании с бесплодием сроки планирования беременности определяются объёмом выполненного оперативного лечения, длительностью последующей гормональной терапии и восстановительного лечения.
2. После миомэктомии планирование беременности возможно через 3 месяца при проведении гистерорезектоскопической миомэктомии и через 6-8 месяцев при остальных доступах; после органосохраняющих операций при аденомиозе планирование беременности возможно через 6-8 месяцев; после реконструктивно-пластических операций по поводу пороков развития матки – через 3-6 месяцев, при внутриматочной патологии – через 3 месяца.
3. При выполнении миомэктомии и органосохраняющего лечения аденомиоза оперативное лечение предпочтительно выполнять эндоскопическими доступами; вылушивание миоматозных узлов, узлов аденомиоза, расположенных близко к полости матки, а также при иссечении миометрия, поражённого аденомиозом, необходимо, по возможности, проводить без вскрытия полости матки; целостность стенки матки восстанавливается послойно, преимущественно в два ряда, с использованием современного ареактивного шовного материала с длительным сроком рассасывания.
4. Проведение ЭМА и ФУЗ-МРТ аблации у больных миомой матки в сочетании с бесплодием при планировании ВРТ нецелесообразно, в связи с высоким риском неблагоприятных исходов программ ВРТ.
5. У пациенток с двумя и более неэффективными программами ВРТ необходимо проведение лечебно-диагностической гистероскопии, что позволяет в полной мере оценить состояния полости матки, выявить внутриматочную патологию и выполнить одновременно хирургическое лечение.
6. При хирургическом лечении пациенток с аномалиями матки сочетание лапароскопического и гистероскопического доступов является приоритетным, поскольку позволяет окончательно верифицировать порок развития, выявить

сопутствующую гинекологическую патологию и провести хирургическое лечение в полном объёме.

7. После проведения органосохраняющего хирургического лечения аденомиоза необходимо назначение гормонотерапии на 4-6 месяцев) предпочтительно агонистов Гонадотропин-релизинг гормона (гозерелен 3,6мг) или прогестагенов (диеногест 2 мг).

8. После проведения гистерорезектоскопического рассечения внутриматочной перегородки, внутриматочных синехий целесообразно назначение гормонотерапии при отсутствии противопоказаний (комбинированные препараты для ЗГТ, содержащие эстрадиол в дозе 2 мг) в течение 3 месяцев.

9. Проведение пайпель-биопсии эндометрия в «окно имплантации» с последующей оценкой морфофункционального состояния эндометрия путем иммуногистохимического определения экспрессии маркеров рецептивности у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки до и после хирургического лечения позволяет определить прогностические возможности наступления беременности в программах ВРТ.

10. Гистологическое исследование эндометрия, иммуногистохимическое исследование рецептивности эндометрия может быть рекомендовано всем пациенткам с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием при наличии неэффективных программ ВРТ в анамнезе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Reproductive outcomes after hysteroscopic resection of the uterine septum **I. Kozachenko**, L. Adamyan, Z. Makyany //Session 71: Surgery, **Human Reproduction**, Volume 28, Issue suppl_1, June 2013, Pages i115–i117
2. Hysteroscopic resection of uterine septum: reproductive outcome/**Kozachenko I.**, Adamyan L., Makiyan Z//42th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology, Вашингтон, США ноябрь 2013
3. Characteristics of Angiogenesis in Patients with Adenomyosis/ Т.У. Gavrilova, L.V. Adamyan, V.A. Burlev, **I.F. Kozachenko**, A.S. Marukyan, A.A. Shklyar //Journal of Minimally Invasive Gynecology Vol. 21 Issue 6 S97 Published in issue: November, 2014
4. The safety and diagnostic value of hysteroscopy before ART/ **I.F. Kozachenko** L.V. Adamyan// The 20th Word Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Paris France, December, 2014
5. Results and experiences after 12757 performed diagnostic and operative hysteroscopies/ **I.F. Kozachenko** L.V. Adamyan//43th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology, Ванкувер, Канада, ноябрь 2014
6. Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза /А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, **И.Ф. Козаченко**, Т.Ю. Гаврилова, С.Н. Кононов // **Акушерство и гинекология**. – 2015. - No3. – С. 75-80.
7. Hysteroscopy Before In Vitro Fertilization (IVF): The Safety and Diagnostic Value/ **Kozachenko IF**, Adamyan LV, Kalinina EA, Alieva KY, Stepanian AA. //J Minim Invasive Gynecol. 2015 Nov-Dec;22(6S):S112-S113.
8. Receptivity of Endometrioid Heterotopias with Nodular and Diffuse Forms of Adenomyosis / AA Shklyar, LV Adamyan, EA Kogan, TY Gavrilova, **IF Kozachenko** //Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2015, Volume 22, Issue 6, S171
9. Reproductive Surgery Female Genital Anomalies. /Adamyan LV, Makiyan ZN, Stepanian AA, Farkhat K, **Kozachenko IF**// J Minim Invasive Gynecol. 2015 Nov-Dec;22(6S):S234-S235
10. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза /А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, **И.Ф. Козаченко** и соавт.// **Проблемы репродукции**. – 2015. - Том 21, No1. – С. 74-79.
11. Рецепторный статус эндометриоидных гетеротопий как критерий назначения гормональной терапии при узловой и диффузной формах аденомиоза /А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, **И.Ф. Козаченко** и соавт.// **Проблемы репродукции**. – 2015. - Том 21, No2. – С. 88-93
12. Особенности хирургического лечения больных миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции/ Поротикова И.Е., Адамян Л.В., Гаврилова Т.Ю., Демура Т.А., **Козаченко И.Ф.**, и соавт.//**Проблемы репродукции**. 2016. № 3. С.45-52
13. Клинический случай эктопической беременности в рудиментарном роге матки/ **И.Ф. Козаченко**, А.С. Аракелян, К.Н. Фархат, Л.В. Адамян // **Проблемы репродукции**. – 2016. – Том 22, No3. – С. 129-135.
14. Миомэктомия у пациенток с миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции/ Поротикова И.Е., Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В., Демура Т.А., **Козаченко И.Ф.**// Материалы конгресса XXIX Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 2016
15. Features of Surgical Treatment of Uterine Myoma After Previously Performed Inefficient UAE and MRgFUS Ablation/ Porotikova I, Gavrilova T, Demura T, **Kozachenko I**, Adamyan// Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2016, Volume 23, #7 S220

16. Uterine-Sparing Surgery in the Management of Uterine Adenomyosis in Patients of Reproductive Age/ Adamyan LV, Kozachenko IF, Dzhamalutdinova KM, Gavrilova TY, Stepanian AA// *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2016, Volume 23, #7 S70
17. Иммуногистохимическая характеристика Musashi-1 при узловом и диффузном аденомиозе / **Козаченко И.Ф.**, Джамалутдинова К.М., Файзуллина Н.М., Щеголев А.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2017. - №4. – С. 509-513.
18. Нарушение кровообращения в миоматозном узле (глава) /Данилов А.Ю., **Козаченко И.Ф.**//Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, Москва, 2017 с. 1124-1127
19. Immunohistochemical Characteristic of Stem Cells Markers in Foci of Nodular and Diffuse Adenomyosis /К.М. Dzhamaludinova, **I.F. Kozachenko**, A.I. Shchegolev, L.V. Adamyan, A.A. Stepanian// *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2017, Vol. 24, Issue 7S56
20. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза/Джамалутдинова К.М., **Козаченко И.Ф.**, Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. // **Акушерство и гинекология.** - 2017. - №9. - С.86-94.
21. Клинико-морфологические особенности лейомиомы тела матки у женщин репродуктивного возраста после ранее перенесенной эмболизации маточных артерий, фокусированной ультразвуковой абляции под контролем МРТ и миомэктомии/Адамян Л.В., Поротикова И.Е., Гаврилова Т.Ю., Демур Т.А., Зурабиани З.Р., **Козаченко И.Ф.**// Материалы конгресса XI Международный конгресс по репродуктивной медицине «МЕДИ Экспо», Москва, 2017
22. Laparoscopic myomectomy: fertility and pregnancy outcomes /**Kozachenko I**, Adamyan L, Smolnikova V, Porotikova I //Материалы 17th World Congress of the International Academy of Human Reproduction, 2017
23. Benign gynecological diseases and infertility. ART or Surgery: Selection Criteria /**Kozachenko Irena** //Материалы 17th World Congress of the International Academy of Human Reproduction, 2017
24. Laparoscopic Myomectomy before IVF: Influence on Endometrial Receptivity, Conception and Implantation Rate /**I.F. Kozachenko**, V.Y. Smolnikova, L.V. Adamyan// *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Vol. 24, Issue 7S66–S67, Published in issue: November, 2017
25. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза/Джамалутдинова К.М., **Козаченко И.Ф.**, Гус А.И., Адамян Л.В. // **Акушерство и гинекология.** - 2018. - №1. - С.29-34.
26. Adenomyosis: role of stem cells markers in the pathogenesis/ I.F. Kozachenko, К.М. Dzhamaludinova, , A.I. ShchegolevL.V. AdamyanA.A//26th World Congress Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, 2018
27. Laparoscopic myomectomy: influence on endometrial receptivity, conception and implantation rate in IVF program / **Kozachenko I**, Adamyan L, Smolnikova V //27th ESGE Annual Congress, Вена, Австрия, октябрь 2018
28. Expression of stem cells markers in nodular and diffuse forms of adenomyosis/ I.F. Kozachenko, К.М. Dzhamaludinova, A.I. ShchegolevL.V. AdamyanA.A//*The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Nov 2018, Vol 25 #7 Suppl S114–S115
29. Fertility and Pregnancy Outcomes Following Laparoscopic Myomectomy/**I.F. Kozachenko**, L.V. Adamyan, VY Smolnikova, I.E. Porotikova, G.A. Begieva, A.A. Stepanian //Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2018 Vol. 23, Issue 7, S81
30. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования /Тоноян Н.М., **Козаченко И.Ф.**, Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Адамян Л.В.//**Акушерство и гинекология**, 2019, 3, 32-38
31. Возможности прогнозирования рецидива миомы матки по липидному анализу плазмы крови /Тоноян Н.М., **Козаченко И.Ф.**, Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Адамян Л.В.//**Акушерство и гинекология**, 2019, № 11. С. 136-151.

32. Анализ липидного состава плазмы крови у пациенток с миомой матки при помощи масс-спектрометрии /Тоноян Н.М., **Козаченко И.Ф.**, Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Адамян Л.В // **Проблемы репродукции**, 2019. Т. 25. № 6. С. 33-37
33. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования/ Тоноян Н.М., **Козаченко И.Ф.**, Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Адамян Л.В.// Сборник тезисов XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине 2019
34. The endometrial expression of LIF and LIFR in infertile patients with adenomyosis, myoma, uterine malformations, synechia and polyps during the window of implantation /Asaturova A. V., **Kozachenko I.F.**, Fayzullina N.M., Shchegolev A.I., Adamyan L. V. //Virchows Archiv-European Journal of Pathology. 2019. Т. 475. № S1. С. S321-S322.
35. Analysis of the Plasma Lipid Composition in Patients with Uterine Myoma and Recurrent Fibroids Using Mass Spectrometry/ Tonoyan NM, **Kozachenko IF**, Frankevich VE, Chagovets VV,Stepanian AA, Adamyan LV//The Journal of Minimally Invasive Gynecology, Nov 2019, Vol 26 #7 Suppl, S1-S240
36. Рецептивность эндометрия у больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения /**Козаченко И.Ф.**, Файзуллина Н.М., Щеголев А.И., Адамян Л.В.//**Акушерство и гинекология**. 2020; 11: 147- 158
37. Восстановление репродуктивной функции у больных аденомиозом после проведения органосохраняющих операций /**Козаченко И.Ф.**, Адамян Л.В // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**. 2020. Т. 8, № 2. С. 59–66.
38. Роль малоинвазивных внутриматочных вмешательств в повышении результативности программ ЭКО. /**Козаченко И.Ф.**, Аракелян А.С., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В.// **Акушерство и гинекология**. - 2020; 9: 97-104
39. Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неэффективных программ ВРТ **Козаченко И.Ф.**, Смольникова В.Ю., Адамян Л.В. // **Гинекология - 2020**. - Т. 22. - №6. - С. 44-49.
40. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов /Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., **Козаченко И.Ф.**, Стародубцева Н.Л., Адамян Л.В., Франкевич В.Е. // **Проблемы репродукции**. 2020;26(2):69-78
41. Предикция рецидива миомы матки на основе липидного анализа тканей миометрия и миоматозных узлов./ Тоноян Н.М., **Козаченко И.Ф.**, Адамян Л.В., Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Токарева А.О., Стародубцева Н.Л.// **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение** 2020; 8(1(27)):107-108
42. Mass Spectrometry in Prediction of the Myomas Recurrence /N.M. TonoyanI.F. KozachenkoV.E. FrankevichV.V. ChagovetsA.A. StepanianL.V. Adamyan //Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2020, Vol. 27Issue 7S146
43. Аденомиоз, миома матки и внутриматочная перегородка: результаты программы ЭКО в зависимости от рецептивности эндометрия / **Козаченко И.Ф.**, Файзуллина Н.М., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В.// **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**. 2021. Т. 9, № 1. С. 6-14.
44. Особенности кровообращения и ангиогенеза у больных репродуктивного возраста при миоме матки, аденомиозе и внутриматочной перегородке: использование функциональной МРТ и оценка уровня экспрессии маркеров ангиогенеза в эндометрии/ **Козаченко И.Ф.**, Макиян З.Н., Файзуллина Н.М., Быченко В.Г., Щеголев А.И., Адамян Л.В.// **Акушерство и гинекология**. 2021; 3:101-109

**Алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием
перед проведением программы ЭКО**

