

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Козаченко
Ирена Феликсовна**

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
академик РАН, д.м.н., профессор Адамян Л.В.

Москва, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5-15
Глава 1. Обзор литературы	16-36
Глава 2. Материал и методы исследования.....	37-43
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	44-206
3.1 Клиническая характеристика больных аденомиозом и бесплодием.....	44-54
3.2 Результаты хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции больных аденомиозом.....	55-65
3.3 Результаты лечения бесплодия с использованием программ ВРТ у больных аденомиозом: факторы риска неудачных попыток ВРТ...65-74	
3.4 Клиническая характеристика больных миомой матки и бесплодием.....	75-92
3.5 Результаты хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции больных миомой матки.....	93-101
3.6 Результаты лечения бесплодия с использованием программ ВРТ у больных миомой матки: факторы риска неудачных попыток ВРТ.....	101-111
3.7 Клиническая характеристика больных пороками развития матки.....	112-120
3.8 Результаты хирургического лечения и восстановления репродуктивной функции больных пороками развития матки.....	121-128
3.9 Результаты лечения бесплодия с использованием программ ВРТ у больных пороками развития матки: факторы риска неудачных попыток ВРТ.....	128-133
3.10 Клиническая характеристика больных бесплодием и внутриматочной патологией.....	134-143

3.11	Результаты лечения больных бесплодием и внутриматочной патологией.....	144-147
3.12	Результаты лечения бесплодия с использованием программ ВРТ у больных внутриматочной патологией: факторы риска неудачных попыток ВРТ.....	147-154
Глава 4. Оценка рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения.		155-205
4.1	Исследование рецептивности эндометрия у больных аденомиозом до и после операции в сравнении с группой контроля	155-164
4.2	Исследование рецептивности эндометрия у больных миомой матки до и после операции в сравнении с группой контроля.....	165-173
4.3	Исследование рецептивности эндометрия у больных пороками развития матки до и после операции в сравнении с группой контроля.....	174-182
4.4	Исследование рецептивности эндометрия у больных полипами эндометрия до и после операции в сравнении с группой контроля.....	183-200
4.5	Исследование рецептивности эндометрия у больных внутриматочными синехиями до и после операции в сравнении с группой контроля.....	201-205
Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....		206-266
Заключение.....		267-271
Выводы.....		272-276
Практические рекомендации.....		277-279
Список литературы.....		280-324
Приложения		325

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ - агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов
АМ - аденомиоз
БВ – бактериальный вагиноз
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГРС – гистерорезектоскопия
ГСГ – гистеросальпингография
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДООЯ – доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников
ИБ – идиопатическое бесплодие
ИГХ – иммуногистохимия
ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛС – лапароскопия
ЛТ – лапаротомия
МБ – мужское бесплодие
ММ – миома матки
МЦ – менструальный цикл
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
ПР – прогестероновые рецепторы
ПЭ – полип эндометрия
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
РТ – реактивная тревожность
ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие
УЗИ - ультразвуковое исследование
ХЭ – хронический эндометрит
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭР – эстрогеновые рецепторы
ТВП – трансвагинальная пункция яичников
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭR α – эстрогеновые рецепторы α
ЭR β – эстрогеновые рецепторы β
CLDN-5 – клаудин-5
ESHRE - Европейское общество по репродукции и эмбриологии
OR – относительный риск
LIF – лейкемия ингибирующий фактор
VEGF-A – сосудисто-эндотелиальный фактор роста A

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

С разработкой и внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), основанных на ЭКО [52] и переносе в полость матки эмбрионов (ПЭ), большинство пациентов с бесплодием имеют возможность реализовать репродуктивную функцию практически при любой форме бесплодия [55].

Усовершенствование схем контролируемой стимуляции функции яичников [55] 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 [42,43]

Тенденция сегодняшних дней такова, что многие женщины откладывают реализацию репродуктивной функции [52], что закономерно ассоциировано с увеличением частоты выявления различной гинекологической патологией у этой группы пациенток [12].

Согласно сведениям эпидемиологических исследований, в Российской Федерации частота бездетных супружеских пар достигает 17,5% [38]; в структуре форм бесплодия маточная форма занимает около 50% [16,38,54].

Патологические процессы, поражающие матку как орган-мишень [38], обусловлены воздействием ряда факторов: инфекционного - с развитием хронического эндометрита, который чаще всего возникает при нарушенной проходимости маточных труб; дисгормонального – с возникновением гиперпластических процессов при эндокринном бесплодии, миоме матки и эндометриозе; комбинированные, приводящие к образованию полипов эндометрия и синехий полости матки [28,38,54].

Различная патология полости матки выявляется у 25% пациенток с бесплодием [38,188]. В последние годы гистероскопия (HS) рекомендована при 2 и более неудачных попытках ЭКО [38,196]. При этом при HS выявляются

полипы эндометрия, хронический эндометрит, внутриматочная перегородка, внутриматочные синехии, подслизистая миома матки, ранее не диагностируемые другими методами исследования [38,170]. В программе ЭКО частота наступления беременности после полипэктомии увеличивается до 51%, после миомэктомии до 63%, после рассечения синехий до 51%. [38,187].

В настоящее время общего мнения относительно влияния миомы матки на результативность программ ВРТ не удалось достичь [55]. Имеются доказательства снижения частоты наступления беременности при наличии межмышечных миоматозных узлов с центрипетальным ростом и деформацией полости матки, а также субмукозной миомы [3,55]. В то же время данные литературы относительно влияния миом матки другой локализации на результаты ВРТ носят противоречивый характер [54,55].

Эндометриоз наблюдается примерно у 10–15% женщин репродуктивного возраста, 30–50% из которых являются бесплодными [82]. Используемые в настоящее время методы хирургического и медикаментозного лечения эндометриоза позволяют получить долгожданную беременность лишь у 30–33% пациенток [82].

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза (АМ) приходится 20-48% [37], при первичном бесплодии АМ отмечается у 40-45% женщин, при вторичным бесплодием - у 50-58%; и быть причиной нарушения репродуктивной функции у 15,3% женщин с привычными выкидышами в анамнезе и у 28% с внутриматочными синехиями [1,26,200,15, 61]

При аденомиозе первичное бесплодие наблюдается реже, чем вторичное [25,360]. В большинстве случаев женщины остаются бесплодными, несмотря на использованием различных методов лечения. Ряд исследований показывает значительное ухудшение фертильности женщин с аденомиозом (Vercellini P. 2006), однако влияние различных стадий аденомиоза на успешность ЭКО все

еще остается спорным, как и оценка его возможного воздействия на имплантационный потенциал эндометрия. [2,278,360].

По мнению Назаренко Т.А. (2016 г) и ряда других авторов 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 [39,43,60].

В последнее время увеличивается количество исследований по изучению эндометрия в период имплантационного окна и идентификации новых сигнальных молекул, ответственных за имплантацию бластоцисты [46]. Благодаря этим исследованиям представления о механизмах имплантации значительно расширились, выявлены многие пептидные молекулы, продуцируемые локально в репродуктивной системе клетками нейроиммуноэндокринной системы. Несмотря на большое количество известных потенциальных маркеров рецептивности эндометрия, на сегодняшний день не верифицирован идеальный фактор, определяющий способность к зачатию.

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. [90]. В настоящее время остаётся актуальным дальнейшее изучение вопросов комплексного лечения больных бесплодием с сочетанными гинекологическими заболеваниями перед проведением программ ВРТ.

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 в сочетании с бесплодием до хирургического лечения.
3. Определить морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием (пороки развития матки, миома матки, аденомиоз, патология эндометрия) включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров HOXA10, HOXA11, 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 неудачных 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, патология эндометрия) включая изучение экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), молекулярных маркеров HOXA10, HOXA11, лейкемия ингибирующего фактора (LIF), интегрин, 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 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 и исходы программ ВРТ.

Определены факторы риска неудачных 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.

Методология и методы исследования

Проведено обследование и лечение 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием и 53 пациенток без патологии эндо- и миометрия с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). Когортное исследование носило ретроспективно-проспективный характер.

В работе использовались следующие методы диагностики: данные анамнеза, физикальное обследование, гинекологическое обследование, стандартное лабораторное обследование, ультразвуковое обследование, диагностические и лечебные эндоскопические методы (гистероскопия и лапароскопия), морфологическое и иммуногистохимическое обследование операционного материала.

Клиническая часть работы выполнена в отделении оперативной гинекологии (руководитель – д.м.н., профессор, академик РАН Л.В. Адамян) и отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Леонова Б.В. (руководитель – д.м.н., Калинина Е.А.) Весь объем патоморфологических и иммуногистохимических обследований проведён в лаборатории патоморфологии Центра (руководитель – д.м.н., профессор А.И.Щеголев).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия были проведены в патологоанатомическом отделении (зав. отделением - д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартной методике [29] на пайпель-биоптатах эндометрия, полученных в период «окна имплантации» в менструальных циклах, предшествующих операции и программе ЭКО.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программы Statistica 6.0. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ результатов осуществлялся при помощи статистических программ SPSSSoftwareV22.0 (США), электронных таблиц «Microsoft Excel» и Statistica 10.0. с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

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 неудачных программ ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием являются возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. Наиболее значимыми факторами риска неудачных 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 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 интегрина, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), умеренной экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP2 и низкой экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP9, слабой экспрессии генов гомеобокса HOXA10 и HOXA 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), интегрина, 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 интегрина, в преимущественно низкой экспрессии клаудина, более высоким уровнем экспрессии генов гомеобокса NOXA10 и NOXA 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неудачных 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, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность выполненного исследования определяется достаточным количеством пациенток, включенных в исследование (1519 пациенток), 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 (2020 года) и апробационной комиссии НМИЦ «НЦАГ и П им. В.И.Кулакова» Минздрава России (2020), основные положения работы доложены и обсуждены на международных и российских конференциях: Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, Россия, 2014,

2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020), Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, Россия, 2014, 2015, 2018, 2019, 2020, 2021), Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» (Москва, Россия, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019), IX Международный конгресс «Оперативная гинекология – новые технологии» (Санкт-Петербург, Россия 2018), Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (2017), The World Congress of Gynecological endocrinology (Италия, 2014, 2016, 2018), The AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology (США, 2015, 2016, 2017, 2018, 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 в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦАГиП им академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в материалах семинаров, лекций, на студенческих кружках.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ в рецензируемых научных изданиях.

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 94 таблицы, 12 рисунков. Список литературы включает 378 источников, из них 114 отечественных и 264 зарубежных авторов.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Развитие и распространённость вспомогательных репродуктивных технологий в настоящее время во многом расширили возможности лечения бесплодия [64]. Однако по данным РАРЧ в России, за 2018г. частота наступления беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) практически не изменилась за последние 5 лет и составляет в расчёте на цикл 31,5%, на пункцию - 32,4%, на перенос эмбрионов - 38,4% [2,39,43].

На успешность программы ЭКО влияет ряд факторов, наиболее значимыми из них являются качество получаемых для оплодотворения ооцитов и эмбрионов, а также имплантационный потенциал эндометрия [39,60].

Ранее было отмечено, что имплантация напрямую зависит от синхронизированного взаимодействия сигнальных молекул со стороны матки и эмбриона, степени экспрессии различных молекул, ответственных за регуляцию этого процесса на различных стадиях [2,112,46]. При этом на качество эмбрионов максимально влияет возраст пациентки и генетические факторы, тогда как состояние эндометрия зависит от наличия различной гинекологической патологии (пороки развития, хронический эндометрит, патология эндометрия, миома матки, аденомиоз и др.) [2,44].

Патогенетические механизмы развития заболеваний (миома матки, эндометриоз, аденомиоз), способствующих формированию бесплодия, осуществляются по общим или комбинированным путям, связанным с гормональным дисбалансом, воспалительными изменениями, нарушением обмена веществ, нарушением циклической трансформации эндометрия и дисциркуляторными расстройствами [91,198]

Рецептивность эндометрия

Научные разработки, связанные с поиском новых сигнальных молекул, ответственных за имплантацию бластоцисты [46] и дающих возможность

оценить рецептивность эндометрия, приобретают год от года все большую актуальность.

Время, когда эндометрий максимально восприимчив к имплантации бластоцисты с последующим наступлением беременности, называется «имплантационным окном». Как правило, это 5–10-й день после овуляции, соответствующий 19–24 дням 28-дневного менструального цикла [198,27,298].

Регуляция имплантации эмбриона в полость матки осуществляется с помощью многостадийных «тонких» межмолекулярных и межклеточных реакций, что определяется степенью синхронизации развития эмбриона и эндометрия. Такое «тонкое» взаимодействие сопровождается экспрессией большого количества сигнальных молекул, осуществляющих клеточную регуляцию и определяющих дальнейшее развитие бластоцисты, распознавание беременности и отношение к ней всего организма будущей матери [46].

Имплантация характеризуется следующими этапами: присоединение (apposition), адгезия (adhesion) и инвазия (invasion). Начинается процесс имплантации с «вылупления» бластоцисты из блестящей оболочки (хетчинг). На этапе присоединения клетки эмбриона ориентируются относительно эндометрия с помощью многочисленных микроворсинок, находящихся на наружной мембране бластоцисты и начинается «общение» между эмбрионом и эндометрием, необходимое для синхронного созревания эндометрия и развития эмбриона [46,198]. На этапе адгезии происходит более тесное соединение трофобласта с эпителием матки и образуются функциональные связи. На этапе инвазии происходит глубокое проникновение бластоцисты в эпителий матки. Синцитиотрофобласт эмбриона входит между клетками эпителия и начинает набирать рост в сторону базального слоя до полного смыкания покровного эпителия эндометрия над бластоцистой [16,46 ,198,239,232].

Эндометрий в периимплантационный период подвергается трансформации под воздействием ряда регулирующих факторов. Гипоталамус и гипофиз осуществляют центральную регуляцию, а половые стероиды:

андрогены, эстрогены и прогестины - периферическую гормональную регуляцию [46].

Стероидные гормоны яичника контролируют пролиферацию и дифференциацию эндометрия через взаимодействие с рецепторами эндометрия [39,46,322].

Существуют две разновидности рецептора эстрогенов ЭР: ЭР- α и ЭР- β , которые контролируются разными генами, но имеют, практически, одну и ту же первичную белковую структуру. ЭР- β экспрессируется в стенках сосудов эндометрия, а в периваскулярных клетках стромы отмечается экспрессия как ЭР- β , так и ЭР- α , подтверждая связь β -рецепторов эстрогенов с активным ангиогенезом [46,237].

Кроме того, ЭР- β принимает активное участие в процессах децидуализации, важных для имплантации. Замечено, что при беременности происходит переключение экспрессии с ЭР- α на ЭР- β с целью поддержания беременности. Прогестерон действует угнетающе на экспрессию ЭР- α , но при этом стимулирует экспрессию ЭР- β . Было показано, что экспрессия ЭР- β в клетках железистого эпителия связана с секреторной функцией, а экспрессия ЭР- α коррелирует с процессами пролиферации клеток [46].

Прогестероновые рецепторы (PR) состоят из двух лиганд-связывающих форм, имеющих различные N-концы и контролируемых одним геном [46]. Во вторую фазу менструального цикла под действием прогестерона стромальные клетки трансформируются в децидуальные, регулирующие инвазию трофобласта и локальные иммунные реакции. Эндометрий готов к приему бластоцисты и происходит всплеск большого количества биологически активных сигнальных молекул, таких как факторы роста, цитокины, нейропептиды и другие [46].

Активация «окна имплантации» начинается с ультраструктурных перестроек в строении эпителиальных клеток эндометрия [269]: образуются

микровыпячивания или пиноподии на апикальной поверхности эпителия в середине секреторной фазы менструального цикла, характеризующейся наличием высоких уровней прогестерона в крови [46,153, 302]. Появление и созревание пиноподий находятся под контролем прогестерона.

На данный момент изучены ультраструктура поверхностного эпителия эндометрия и экспрессия ряда сигнальных молекул. Найдена корреляция экспрессии лейкемия ингибирующего фактора (Leukemia inhibitory factor, LIF), а также его рецептора (LIF-R) и существования пиноподий на поверхности эндометрия. Отмечено, что пик развития пиноподий приходится на период наивысшей экспрессия LIF и LIF-R[123].

Другими маркерами наличия зрелых пиноподий были высокий уровень экспрессии интегрина $\alpha v\beta 3$ и присутствие инсулин-связывающего фактора роста в поверхностном эпителии эндометрия[46]. Возможно, что процесс созревания пиноподий связан с экспрессией и других биологически активных веществ и предполагает их непосредственное участие в процессе имплантации [46].

Одним из важных регуляторов ангиогенеза у развивающегося эмбриона является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который экспрессируется клетками стромы эндометрия и железистого эпителия под контролем эстрадиола. VEGF находят в образцах эндометрия на протяжении всего менструального цикла [46].

На этапах аппозиции и адгезии бластоцисты маркер LIF имеет большое значение, оказывая влияние на дифференцировку различных клеток [46], на взаимодействие между материнскими децидуальными клетками и внедряющимся трофобластом.

Отмечена экспрессия LIF-R в период окна имплантации, когда эмбрион пытается установить контакта с эндометрием [46,161]. Процесс имплантации похож на воспалительную реакцию, которая помогает прикреплению и инвазии эмбриона в эндометрий, способствует взаимодействию с материнской сосудистой системой.

На финальном этапе имплантации происходит внедрение трофобласта между эпителиальными клетками и его прорастание в строму базального слоя, что сопровождается лизисом базальных мембран клеток за счет активации протеолитических ферментов, в большей степени, металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) могут разрушать внеклеточный матрикс, помогая тем самым инвазии эмбриона. Важными протеолитическими энзимами имплантации являются желатиназы (ММП-2, ММП-9) и коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), создающие условия для успешной инвазии трофобласта в децидуальную ткань и сосудистую сеть. Степень инвазии контролируется действием ММП и их ингибиторов (ТИМР) [36,46,355], а также сложным воздействием целого комплекса сигнальных и эффекторных соединений, вырабатываемых эндометрием, иммунокомпетентными клетками женщины и эмбриона.

В наши дни активно изучается роль адгезивных молекул в регуляции имплантации, которые являются маркерами рецептивности эндометрия [46]. К таким молекулам относят 4 группы белков: интегрины, кадгеринины, селектины и семейство иммуноглобулинов. Интегрины — класс трансмембранных гликопротеинов, состоящих из двух различных нековалентных цепей (α , β) и принимающих активное участие во многих процессах, включая эмбриональное развитие, иммунные и неиммунные защитные механизмы, гемостаз, тромбоз. Известны три специфичных интегрин — $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ и $\alpha V\beta 3$, которые были охарактеризованы как маркеры окна имплантации. Благодаря локализации, $\alpha V\beta 3$ был предложен как потенциальный рецептор эмбрионального прикрепления. [46,130].

В росте, дифференциации и рецептивности эндометрия принимают активное участие гены гомеобокса (НОХ-гены), в частности, НОХА-10. Выявлено, что экспрессия НОХА-10 возрастает в значительной степени в среднюю и позднюю секреторную фазу МЦ и влияет на образование пиноподий,

интегрин $\alpha V\beta 3$. Проблемы, приводящие к ухудшению экспрессии NOXA-10, могут вызвать уменьшение количества пиноподий и снижение уровня экспрессии интегрин $\alpha V\beta 3$ [46,169].

Доброкачественные заболевания матки и репродуктивная функция

Репродуктивное поведение женщин последних лет ассоциировано с отложенным материнством, что закономерно приводит к увеличению доли пациенток с различной гинекологической патологией [16,2].

В структуре бесплодного брака преобладают: трубно-перитонеальный фактор (70%), эндометриоз (46,5%) и так называемые маточные формы бесплодия (50%) [14,59,201].

Матка - «орган-мишень» репродуктивной системы с высокой чувствительностью к половым стероидным гормонам ввиду наличия большого количества специфических рецепторов [14,77]. Любой патологический процесс, нарушающий анатомическое и функциональное состояние матки, может способствовать развитию бесплодия [1].

Выделяют врождённые и приобретённые заболевания матки. Пороки развития матки формируются в результате воздействия различных повреждающих факторов на этапах эмбрионального развития (или антенатально). У женщин с бесплодием наиболее часто выявляют следующие пороки развития матки: седловидную матку, внутриматочную перегородку, двурогую или однорогую матку [1].

Приобретенные поражения матки (миома матки, хронический эндометрит, полипы, гиперплазия эндометрия, внутриматочные спайки) возникают в результате перенесенных ранее воспалительных заболеваний органов малого таза, изменений гормонального гомеостаза, различных операций на органах репродуктивной системы, в частности матке [77].

Пороки развития матки и нарушения репродуктивной функции.

Пороки развития органов репродуктивной системы наблюдаются у 4-7% женщин репродуктивного возраста; пороки развития встречаются у 8%

пациенток с бесплодием и у 18,2% пациенток с привычным невынашиванием беременности [97,201,166,318].

Пороки развития женской репродуктивной системы ассоциированы с высокой частотой акушерских осложнений [99]: преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, задержкой внутриутробного развития плода, неправильным положением плода, преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами и кровотечением в послеродовом периоде [98,79,248]. Основные причины нарушений репродуктивной функции вызваны нарушением анатомического строения матки, измененным маточно-плацентарным кровотоком и истмико-цервикальной недостаточностью [99,307].

Клинические проявления зависят от формы и типа порока развития и проявляются наличием боли при наступлении менструации, невозможностью половой жизни, отсутствием менструации, нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции (самопроизвольный аборт, бесплодие) [248,18,99].

Анатомическая формы порока развития половых органов, а также наличие сопутствующих эндокринных и функциональных нарушений вносят вклад в прогноз репродуктивных исходов. Среди эндокринных нарушений и других сопутствующих нарушений были зарегистрированы следующие: гиперандрогения (20%), гиподисфункция яичников (15%), ановуляция различного происхождения (34%), патологическое состояние маточных труб (22%), спаечный процесс в малом тазу (17%); хронический эндометрит, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия (7%) [117]. После проведения органосохраняющих реконструктивно-пластических операций наступления беременности отмечено в 54,5% случаев, а потери беременности – в 20-29% [10,97,195].

Диагностика пороков развития половых органов является сложной задачей и в ряде случаев требуется использованием нескольких современных методов

визуализации (УЗИ, 3D УЗИ, МРТ) [98]. У 24—34% больных с врождёнными аномалиями репродуктивной системы диагноз неточен или некорректно сформулирован, что часто приводит к выполнению неадекватных хирургических вмешательств и неправильному ведению пациенток [272,7]. Наиболее точная верификация анатомической формы порока матки возможна при лапароскопии в сочетании с гистероскопией [98]. Преимуществом комбинации лапароскопии и гистероскопии является возможность одновременной хирургической коррекции порока развития, а также сопутствующей гинекологической патологии [98,312].

Адамян Л.В., Хашукоева А.З. (1998) предложили классификацию аномалий матки и влагалища (основанную на хирургическом лечении 855 пациентов с различными пороками развития матки и влагалища), которая используется до сих пор. [99]:

Классификация Л.В. Адамян, основываясь на клинико-анатомических особенностях аномалий матки и влагалища, облегчает диагностику, выбор метода хирургической коррекции и реабилитацию пациентов с различными пороками матки и влагалища [9,99].

В 2013 году Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE) предложили новую классификацию аномалий матки и влагалища (CONUTA (Врожденные аномалии матки) [99,202]. Преимуществом этой классификации является возможность отдельно различать пороки развития матки, шейки матки и влагалища.

I класс. Аплазия влагалища.

1. Полная аплазия влагалища и матки: а) рудимент матки в виде двух мышечных валиков; б) рудимент матки в виде одного мышечного валика (справа, слева, в центре); в) мышечные валики отсутствуют.
2. Полная аплазия влагалища и функционирующая рудиментарная матка: а) функционирующая рудиментарная матка в виде одного или двух мышечных валиков; б) функционирующая рудиментарная матка с аплазией шейки матки; в) функционирующая рудиментарная матка с аплазией цервикального канала. При всех вариантах возможны гемато- и пиометра, хронический эндометрит и периметрит, гемато- и пиосальпинкс
3. Аплазия части влагалища при функционирующей матке: а) аплазия верхней трети б) аплазия средней трети в) аплазия нижней трети [24]

II класс. Однорогая матка.

1. Однорогая матка с рудиментарным рогом, сообщаемся с полостью основного рога.
2. Рудиментарный рог замкнутый. В обоих вариантах эндометрий может быть функционирующим или нефункционирующим.
3. Рудиментарный рог без полости.
4. Отсутствие рудиментарного рога.

III класс. Удвоение матки и влагалища.

1. Удвоение матки и влагалища без нарушения оттока менструальной крови.
2. Удвоение матки и влагалища с частично аплазированным влагалищем.
3. Удвоение матки и влагалища при нефункционирующей одной матке.

IV класс. Двурогая матка.

1. Седловидная форма. 2. Неполная форма. 3. Полная форма.

V класс. Внутриматочная перегородка.

1. Полная внутриматочная перегородка – до внутреннего зева.
2. Неполная внутриматочная перегородка. Перегородка может быть тонкой или на широком основании, одна гемиполость может быть длиннее другой.

VI класс. Пороки развития маточных труб и яичников.

VII класс. Редкие формы пороков половых органов.

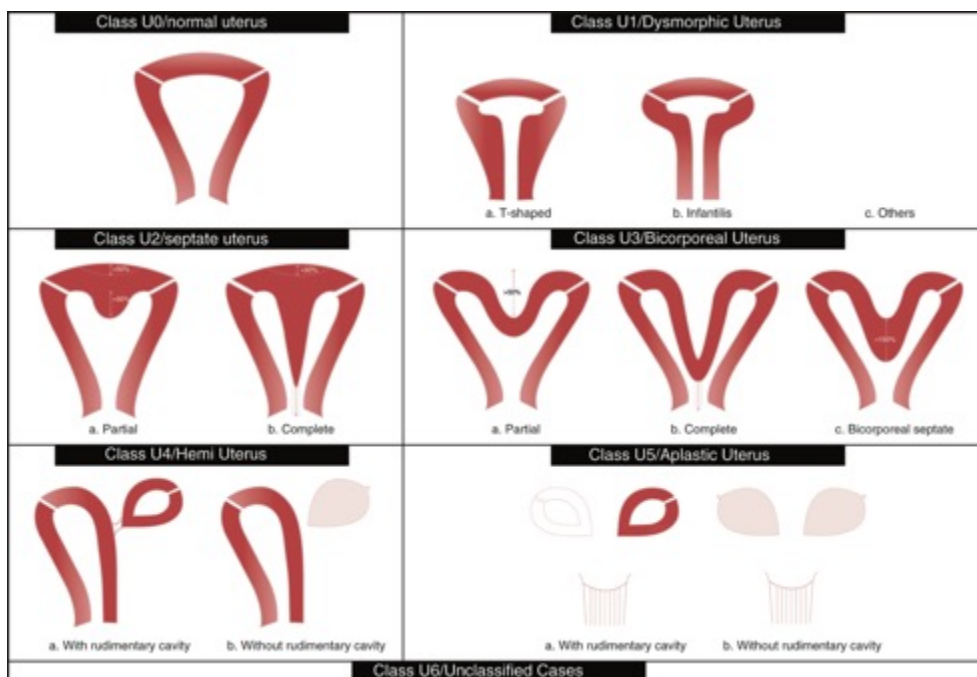


Рисунок 1. Классификация аномалий развития матки и влагалища

Однорогая матка

Однорогая матка, как правило, не является причиной бесплодия, однако анатомо-функциональная неполноценность основного рога в 60% случаев может быть причиной выкидыша и различных акушерских осложнений (угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды) [241].

Сопутствующий НГЭ вызвать бесплодие, дисменорею, диспареунию и хроническую тазовую боль [185,223].

Показаниями к хирургическому лечению являются: наличие болевого синдрома, бесплодие[263,283]. В связи с высоким риском развития эндометриоза и акушерских осложнений целесообразно проводить удаление рудиментарного рога во всех случаях, в том числе при отсутствии признаков функциональной активности [98,99241,263,283].

Удвоение матки и влагалища, с частично аплазированным одним влагалищем

При этом пороке пациентка может жаловаться на циклические боли, развитие гематокольпоса из-за затрудненного оттока менструальной крови. Ретроградный заброс менструальной крови может быть причиной развития НГЭ, спаечного процесса, а также инфекции в малом тазу [99,255,292].

Сочетание лапароскопии, гистероскопии и влагалищного доступа с коррекцией сопутствующей гинекологической патологии (являющейся причиной невынашивания беременности, первичного и вторичного бесплодия) дает возможность восстановления генеративной функции в 90% случаев [9].

Внутриматочная перегородка

Частота этого типа порока в популяции составляет 3-4%, 34-48% среди общего числа пациенток с пороками развития матки и 15% среди пациенток с повторными выкидышами [79,99].

У пациенток с внутриматочной перегородкой отмечается привычное невынашивание беременности (27%), первичное (28%) и вторичное бесплодие (12%) [98]. Наблюдается высокая частота акушерских осложнений: тазовое предлежание (25%–30%), неправильное положение плода (5%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития, преждевременное излитие околоплодных вод (20%), патология отделения плаценты (10%) [118]. Частота преждевременных родов может достигать 12%, а процент живорожденных - 72% [213].

После гистерорезектоскопической метропластики самопроизвольный аборт наблюдается у 15% пациенток. Хирургическая коррекция рекомендована всем пациентам, у которых внутриматочная перегородка приводит к выкидышу, преждевременным родам и другим акушерским осложнениям [99,118,213,221,5,249].

Миома матки и нарушения репродуктивной функции.

В структуре гинекологической заболеваемости среди женщин

репродуктивного возраста миома матки стабильно занимает лидирующие позиции [39,74,70,75, 80, 88].

У пациенток с миомой матки первичное бесплодие встречается у 20-25%, вторичное - у 35-50%. Кроме того, частота выкидышей в этой группе в 2-3 раза выше, чем у женщин без миомы, а у 40-60% женщин миома матки сочетается с другими факторами бесплодия (НГЭ, СПКЯ) [88,112,56].

Деформация полости матки и изменение функциональных свойств эндометрия, которые характерны для подслизистой миомы, ассоциированы с нарушением его имплантационной способности эндометрия и/или невозможности процессов плацентации. При интрамуральных миоматозных узлах нарушается характер перистальтических сокращений матки, необходимых для имплантационных процессов [275].

При исследовании эндометрия в период "окна имплантации" выявлены изменения активности биологических молекул, участвующих в имплантации с изменением восприимчивости эндометрия. Имеются данные о том, что при миоме матки активируются несколько факторов роста, приводящих к нарушению рецептивности эндометрия и неполноценности его секреторной трансформации, а также может быть причиной бесплодия или репродуктивных потерь [330,108,218].

Активно обсуждается роль миомы матки в неэффективных циклах ВРТ. В обзоре Когана И.Ю. и др. (2012) провели подробный анализ литературы по эффективности вспомогательных репродуктивных методов у пациенток с миомой матки.

В настоящее время продолжается активное обсуждение роли миомы матки при неэффективных циклах ВРТ. В обзорной статье Когана И.Ю. и соавт. (2012) проведён подробный анализ литературы, посвящённой эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с миомой матки [91,100].

У пациенток с субмукозной и интрамуральной миомой матки отмечены

особенности изменения функциональных свойств эндометрия, проявляющиеся в снижении экспрессии молекул клеточной адгезии в эпителии желёз, а также NOXA10 [91], ответственных за имплантационные свойства эндометрия [91,353].

Часто при наличии миомы матки отмечается патология сосудистой сети матки, которая вызвана нарушением экспрессии ангиогенных факторов роста, экспрессируемых самой опухолью. Для эндометрия пациентов с подслизистыми и интрамуральными узлами характерна активация ангиогенеза с ускорением кровотока из-за ишемических или гипоксических изменений, что может приводить к активации различных ангиогенных факторов и изменению перфузионных свойств эндометрия [91,329].

Оперативное лечение показано 70% пациенток с миомой матки, при этом 25% женщин находится в репродуктивном возрасте и планирует беременность, совершенствование органосохраняющих вмешательств чрезвычайно актуально у данной группы больных [95].

Ряд исследований показал, что частота наступления беременности у пациенток с миомой матки зависит от ее локализации. Большая частота наступления беременности отмечена в группе больных, оперированных по поводу субмукозной и субмукозно-интрамуральной миомы матки, по сравнению с неоперированными пациентами [91,164,156], однако показатель преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей статистически не различался [366,375].

Аденомиоз и нарушения репродуктивной функции.

Аденомиоз (АМ) по-прежнему остаётся одной из основных проблем современной гинекологии. [12,11]. Аденомиоз - не только распространенная, но и одна из самых тяжелых форм гинекологической патологии, приводящая к значительным нарушениям репродуктивной и менструальной функций

нарушению функции смежных органов развитию стойкого болевого синдрома, со снижением качества жизни и работоспособности больных [26,178].

Частота эндометриоза при аденомиозе составляет 80,6%, а аденомиоза при НГЭ - 91,1% [243], изолированный аденомиоз наблюдался только у 24% пациенток, сочетание с эндометриозом яичников (эндометриоидные кисты и эндометриоидные гетеротопии) – у 33,6%, при глубоком инфильтративном эндометриозе – у 42,4% [26,175].

АМ проявляется множеством симптомов: дисменореей, диспареунией, аномальным маточным кровотечением и бесплодием. [26].

Из всех причин женского бесплодия на аденомиоз приходится около 20-48% [37]. АМ выявляется у 40-45% женщин с необъяснимым первичным бесплодием, у 50-58% - с вторичным; АМ вызывает нарушение репродуктивной функции у 15,3% женщин с выкидышами в анамнезе и в 28% ассоциируется с внутриматочными синехиями [2,12].

Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается чаще первичного [25]. В 48-96 % случаев восстановить репродуктивную функцию не удастся, несмотря на оперативное и гормональное лечение [210].

Беременность наступает в 20% случаев, даже с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [26,37,110].

Наиболее доказанным фактом, объясняющим влияние аденомиоза на фертильность, является изменённая перистальтическая активность матки в результате разрушения нормальной архитектуры соединительной зоны [26].

В настоящее время ВРТ расширили возможность лечения бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, тем не менее частота наступления беременности составляет лишь 23,6% от расчёта числа перенос эмбрионов [2,82,61].

Ряд исследований доказал значительное ухудшение женской фертильности на фоне аденомиоза, однако влияние различных стадий аденомиоза на эффективность ЭКО остается спорным и сегодня, как и оценка его

возможного влияния на имплантационный потенциал эндометрия [2,278,360].

Морфологическая форма аденомиоза, характер жалоб и сопутствующих патологических симптомов, а также наличие нарушений репродуктивной функции определяют тактику лечения [111]. Поскольку в последние годы наметилась чёткая тенденция к более позднему деторождению, часто требуется консервативное лечение, направленное на купирование характерных симптомов АМ (боли и кровотечения). [25,26].

Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности, поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны, и частота рецидивов составляет порядка 15-21%, а при длительном наблюдении в течение 5 лет – более 50% [26,37,110].

Хронический эндометрит и нарушения репродуктивной функции.

Хронический эндометрит (ХЭ) является заболеванием, при котором в результате стойкого повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфологические и функциональные изменения, прерывающие циклическую трансформацию и рецептивные свойства слизистой оболочки тела матки [19,103]. Хронический характер воспалительного процесса связан с незавершенностью завершающей стадии воспаления - регенерацией тканей и множественными нарушениями тканевого гомеостаза, формирующимися в тканях эндометрия [19,27].

Среди женщин с бесплодием частота хронического эндометрита составляет 10-15%, у 37% отмечены неудачные попытки ЭКО в анамнезе. По данным А.В. Шуршалиной (2007г.), ХЭ был единственной верифицированной причиной невынашивания беременности у 52% и бесплодия у 18,8% обследованных пациенток [34,103]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ХЭ выявляется примерно у 10% женщин репродуктивного возраста, но его частота

увеличивается до 23-57% у пациенток с нарушениями генеративной функции [151,41,103,27].

У пациенток с ХЭ отмечается сниженная рецептивность эндометрия, что является важной проблемой при проведении лечебных циклов в программах ВРТ. ХЭ ассоциируется с высокой частотой неудач в программе экстракорпорального оплодотворения и репродуктивными потерями в циклах ВРТ [41,103].

Внутриматочные синехии и нарушение репродуктивной функции.

Внутриматочные синехии представляют собой патологию эндометрия, при которой происходит нарушение анатомической целостности полости матки за счёт формирования спаек различной степени выраженности. Частота внутриматочных синехий по данным разных авторов, колеблется от 0,3 до 21,5% [230,316,81,86,106,207,235, 107].

Разработано несколько классификаций внутриматочных синехий [258,287,115, 126,172], наиболее принята в настоящее время классификация внутриматочных синехий, предложена March С.М. (1978 г) и основанная на подсчете баллов:

Вид нарушения	<1/3 – 1 балл	>1/3 – 2 балла	> 2/3 – 4 балла
Гип синехий	Нежные – 1 балл	Нежные и плотные – 2 балла	Плотные – 4 балла
Нарушение менструальной функции	Не нарушена – 0 баллов	Гипоменорея – 2 балла	Аменорея – 4 балла

Рисунок 2. Классификация внутриматочных синехий Американского общества фертильности (1988) [107].

По данной классификации стадия внутриматочных синехий определяется суммой баллов: стадия I – 1–4 балла; стадия II – 5–8 баллов; стадия III – 9–12 баллов.

Согласно проведенным исследованиям, основной причиной образования внутриматочных синехий является травма эндометрия. В одном из исследований [105,106] выявили, что в 88,2% случаев синехии образуются после кюретажа, проведенного в течение 1-4 недель после родов или прерывания беременности, когда эндометрий наиболее «чувствителен» к травматическим воздействиям, повреждающих базальный слой и формирующих спайки. Необходимо отметить факт зависимости от количества внутриматочных вмешательств в анамнезе: степень тяжести внутриматочных синехий и вероятность рецидива имеют прямую корреляционную зависимость от количества внутриматочных вмешательств [259,126,172,257,87,101,106,133].

Клиническая картина внутриматочных синехий может быть разнообразной: нарушения менструального цикла (скудные менструации или их отсутствие), бесплодие, болевой синдром, выкидыш.

Несмотря на наличие синехий наступление беременности возможно, однако возможны осложнения в виде аномалий расположения плаценты с увеличением риска преждевременных родов и послеродового кровотечения [121,171,364,286,368,87,115,172,364]. В то же время ряд авторов говорят о бессимптомном течении болезни с начальными степенями поражения полости матки и их случайном обнаружении при профилактическом обследовании [87,106].

При обследовании пациенток с бесплодием внутриматочные синехии выявлены у 21,4 % женщин, из них у пациенток с первичным бесплодием в 3,7-15,5% и в 32,6-41,7% - с вторичным бесплодием.

Изменённая тканевая структура эндометрия с нарушением пролиферации, циклической трансформации и имплантации лежит в основе возникновения бесплодия при хроническом эндометрите и внутриматочных синехиях [85].

Полипы эндометрия и нарушение репродуктивной функции.

Полипы эндометрия занимают значительное место в структуре гинекологической заболеваемости женщин репродуктивного возраста и являются одной из частых причин госпитализации женщин в гинекологический стационар. Полипы эндометрия являются одним из вариантов гиперпластического процесса слизистой тела матки. В последние годы в связи с внедрением в клиническую практику эндоскопии частота выявления полипов эндометрия возросла. Приводимые в литературе данные о частоте обнаружения полипов очень разноречивы и варьируют от 0,5 до 5,4%. Наибольшая частота заболевания приходится на репродуктивный возраст (до 85% случаев). Данные скрининговых исследований [303] подтверждают рост популяционной частоты гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия от 1,88% в репродуктивном периоде до 7,03%.

Чаще всего полипы остаются бессимптомными, но могут проявляться маточными кровотечениями, чаще ациклическими, контактными кровянистыми выделениями, реже меноррагиями [21,45].

Большой проблемой остаётся высокая частота рецидивов полипов эндометрия, что приводит к повторным, иногда многократным хирургическим вмешательствам [45]. Понятие «рецидив» неприменимо, если ранее при удалении полипа эндометрия не проводили гистероскопический контроль.

В ходе проведения гистероскопии полипы эндометрия выявляют у 25% женщин с ИБ [317]. Бесплодие при ПЭ может быть связано с локализацией, (особенно при расположении в трубном углу) [168], снижением вероятности имплантации из-за негативного влияния на эндометрий [45,127, 225]. Данные исследований, в которых изучали влияние ПЭ на эффективность ЭКО, показали,

что, когда они имеют размер менее 1,5 см, частота беременностей после ЭКО не снижается, но существует риск выкидыша. [45,222,150].

Неэффективные программы ВРТ

Эффективность программ ВРТ в ряде случаев может достигать 60% у определенной категории больных [310,317,260,289,273,345], но даже в высокоспециализированных клиниках эффективность протокола ЭКО в среднем составляет 25-40%, а кумулятивная эффективность трёх циклов достигает 55-85% [95,317,347,296], что является причиной повторного обращения в клиники ВРТ. Частота неудачных повторных протоколов ЭКО зависит от многих факторов и, по мнению разных авторов, составляет от 10% до 52% [95,260, 273, 168,]. На сегодняшний день остается спорным определение критериев «повторных неудач в программах ЭКО»: 2-3 последовательные безуспешные программы ЭКО или отсутствие наступления беременности после переноса в матку от 4 и более эмбрионов хорошего качества [95,182,260,273,168,296].

Основные причины, приводящие к повторным неудачам при проведении в лечении бесплодия методами ВРТ, можно разделить на следующие основные группы: патологические морфологические изменения или хромосомные аномалии эмбрионов [294,260] и снижение рецептивности эндометрия, связанное с патологическими процессами в эндометрии (железистая гиперплазия, хронический эндометрит, полипы эндометрия, внутриматочные синехии) [95,226,173, 345].

В 18-50% случаев повторных безуспешных программ ВРТ имеется своевременно не диагностированная внутриматочная патология [38,95,150]. Существующие в настоящее время различные визуальные методы диагностики (ультразвуковое исследование полости матки, соногистерография, гистеросальпингография с использованием контрастных веществ и гистероскопия), морфологическое и молекулярно-биологическое исследование эндометрия, а так же изучение генома и протеома эндометрия позволяют

оценить состояние эндометрия [90,194,314,274]. Использование гистероскопии в сочетании с биопсией эндометрия и последующим комплексным морфологическим исследованием позволяет получить наиболее полную информацию о состоянии полости матки [95,194,369,276].

В одном из проведенных ранее исследований полипы эндометрия выявлены при гистероскопии у 18% пациенток, внутриматочные синехии - у 11%, субмукозная миома матки - у 8% [95,276]. В другом ретроспективном исследовании, у 44,9% пациенток при проведении гистероскопии перед проведением протокола ВРТ были выявлены патологические изменения полости матки [95,158]; полипы эндометрия - у 25% пациенток, внутриматочные синехии – у 9%, седловидная матка – у 2,6% [171].

В настоящее время сохраняется противоречивость мнений относительно использования рутинной гистероскопии в ведении женщин с бесплодием. Например, в рекомендациях ESHRE указано на отсутствие необходимости в проведении гистероскопии с целью оценки состояния полости матки перед проведением ЭКО [371], с противоположной стороны существует мнение о важности своевременной диагностики и лечения внутриматочной патологии при предшествующих неудачных попытках ЭКО [45,227].

Убедительным подтверждением необходимости проведения гистероскопии до программы ЭКО являются выводы из систематического обзора и мета-анализа, включавшем 21 РКИ, о возрастании шансов наступления беременности [45,288]. Анализ данных ретроспективных исследований показал значимое увеличение частоты наступления беременности и снижение вероятности прерывания беременности после гистероскопической метропластики [45,141]. Доказательством роли гистерорезектоскопической миомэктомии в повышении частоты беременности у больных с подслизистой ММ и первичном ИБ являются результаты ряда исследований: наступление клинической беременности отмечено у 31-77% женщин [45,285]. Повышение вероятности наступления беременности отмечено у женщин со сниженной фертильностью и ММ как

единственной причины бесплодия [254]. Об эффективности гистероскопического вмешательства до проведения программы ЭКО сообщается одновременно с фактами о нормализации менструального цикла [45,334]. Например, гистероскопическое удаление полипов до проведения программы ВРТ увеличивало шансы наступления клинической беременности по сравнению с гистероскопией, выполненной с диагностической целью, до 63,0% [147,268].

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области репродуктивной медицины, проблема бесплодия остаётся далёкой от решения.

Анализ литературы показал, что структура гинекологических заболеваний на протяжении последних лет не изменилась, при этом патологическое влияние доброкачественных заболеваний органов репродуктивной системы на эндометрий осуществляется через сочетание различных патогенетических механизмов, приводящих к нарушению его морфофункционального состояния. Использование молекулярно-генетических, иммунологических и морфологических методов исследования эндометрия позволило установить, что независимо от причин воспалительных, пролиферативных и гиперпластических заболеваний органов репродуктивной системы, непосредственное или опосредованное патологическое влияние на эндометрий приводит к комплексу нарушений, определяющих в последующем нарушения морфологического и функционального состояния эндометрия и возникновение бесплодия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования в отделении оперативной гинекологии (зав. отделением – д.м.н., профессор, академик РАН Адамян Л.В.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России было проведено обследование и хирургическое лечение 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием перед проведением программы ЭКО. 53 пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без сопутствующей патологии эндо- и миометрия по данным обследования были включены в контрольную группы при иммуногистохимической оценке рецептивности эндометрия.

Перед началом научной работы было получено одобрение этического комитета. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в основные группы: возраст 18-45 лет, сохранный овариальный резерв, наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия длительностью более 1 года. Критерии включения для контрольной группы: возраст 18-45 лет, сохранный 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.

Критерии исключения: соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов; злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе; острые воспалительные заболевания любой локализации; хронические заболевания в стадии обострения; сниженный овариальный резерв; нефертильная сперма супруга.

Сбор анамнестических данных проводился посредством изучения истории перенесенных и сопутствующих заболеваний, аллергоанамнеза и вредных привычек, наследственных факторов, а также особенностей репродуктивной системы (информация о менструальной функции; количество беременностей, с указанием метода достижения беременности (самопроизвольная или в результате ВРТ), сроки родов, наличие абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся, внематочных беременностей, наличие осложнений во время беременности и родов, перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания, оперативные вмешательства на половых органах (характер, объём выполненной операции, течение послеоперационного периода, результаты гистологических исследований); история бесплодия при его наличии, причины, продолжительность, методы и эффективность проводимого лечения).

Лабораторные исследования проводились до поступления в стационар, в послеоперационном периоде, а также по мере необходимости по общепринятым методикам. Всем пациенткам проведено стандартное предоперационное обследование.

Перед операцией пациентки были осмотрены терапевтом, анестезиологом, при необходимости, осуществлялась консультация смежных специалистов.

Инструментальные методы исследования включали УЗИ малого таза, магнитно-резонансную томографию и кольпоскопию.

Ультразвуковое исследование (эхография, доплерография) проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий отделением – д.м.н., проф. А.И. Гус). При проведении УЗИ использовали высокочувствительные трансабдоминальный и трансвагинальный датчики с частотой 7,0 МГц.

Магнитно-резонансную томографию проводили в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – к.м.н. В.Г. Быченко). Исследование проводили на МР- томографе

«Magnetom Harmony» фирмы Siemens (Германия) с напряженностью поля 1 Тесла и резонансной частотой для протонов 42 МГц по стандартной методике.

Простую и/или расширенную кольпоскопию проводили при наличии показаний по стандартной методике с помощью кольпоскопа «ОС3» (Olympus Optical Co, Япония).

Хирургическое вмешательство проводилось в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – академик РАН, д.м.н., профессор Л.В. Адамян) в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике с 5 по 10 день менструального цикла.

С целью оценки состояния полости матки и для исключения наличия внутриматочной патологии пациенткам проводилась жидкостная гистероскопия с использованием жестких диагностических гистероскопов с наружным диаметром 5 мм., в качестве среды растяжения полости матки – стерильный изотонический раствор натрия хлорида, при необходимости выполнялась гистерорезектоскопия (HRS) с использованием резектоскопа, имеющего наружный диаметр 9 мм, в качестве среды растяжения полости матки – 5% раствор глюкозы [38,72]. При выполнении гистероскопии проводили отдельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученного материала. В случае выявления подслизистых миоматозных узлов выполнялась гистерорезектоскопия (HRS) с использованием резектоскопа (Karl Storz GmbH & Co., Германия), имеющего наружный диаметр 9 мм, в качестве среды растяжения полости матки – 5% раствор глюкозы.

Лапароскопия выполнялась по стандартной закрытой методике [31].

Пациенткам, которые были включены в исследование, было проведено лечение бесплодия в протоколе ЭКО (ЭКО+ИКСИ) 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. Калинина Е.А.) ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова. Все пациентки соответствовали основным критериям включения (возраст от 18 до 40 лет, нормальный овариальный резерв, информированное согласие на участие в исследовании) [39]. Всем пациенткам перед проведением программы ЭКО проводилось обследование в соответствии с Приказом МЗ №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Программа ЭКО проводилась по стандартному протоколу с препаратами антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Стимуляция функции яичников проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона. Триггер овуляции вводился при наличии лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использовался препарат хорионического гонадотропина. Перенос 1 бластоцисты хорошего качества (по классификации D. Gardner и W.B. Schoolcraft) осуществляли на 5-е сутки после проведения трансвагинальной пункции яичников. При подъеме уровня хорионического гонадотропина в сыворотке крови через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки регистрировали биохимическую беременность, а при визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона – клиническую беременность [38].

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования 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. В сомнительных случаях, использовали дополнительную окраску по

методу Ван-Гизона а для выявления хронического воспаления, иммуногистохимическим методом определяли субпопуляции лейкоцитов с поверхностными маркерами CD20, CD138. Таким образом, используя вышеописанные процедуры для иммуногистохимического исследования были отобраны только биоптаты, содержащие «здоровый» эндометрий средней стадии фазы секреции.

При гистологическом исследовании проводилась фиксация макропрепарата в течение 24 часов в 10%-м нейтральном растворе формалина; после соответствующей обработки образцов по общепринятой методике, они заключались в парафин. Срезы толщиной 5мкм, подготовленные на роторных микротоме, окрашивали гематоксилин-эозином. Готовые препараты исследовали в световом микроскопе NIKON ECLIPSE 50i при увеличении от х50 до х400 с использованием цифрового фотоаппарата марки OLIMPUSE 501

Исследование выполнено 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, от 70 пациенток, разделенных на 7 групп: 1-я группа — 10 пациенток с аденомиозом, 2-я группа — 10 пациенток с клиническим диагнозом миома матки, 3-я группа — 10 пациенток с внутриматочной перегородкой, 4-я группа - 10 пациенток с внутриматочной перегородкой, 5-я группа - 10 пациенток с полипами эндометрия), 6-я группа - 10 пациенток с внутриматочными синехиями и 7-я группа (группа контроля) - 10 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без патологии эндо- и миометрия [39].

Для иммуногистохимического исследования выполнялось по стандартной методике [29] с использованием моноклональных антител [39] к

- Anti-ER antibody [clone 1D5], Mouse monoclonal, RTU ([Dako](#), Denmark), Anti-PgR antibody [clone PR636], Mouse monoclonal, RTU ([Dako](#), Denmark),
- Anti-LIF Antibody [clone 9824], [bMouse](#) monoclonal (MAB250, 1:100, [R&D Systems USA](#)),
- Anti-LIFR antibody, Rabbit polyclonal, 1:200 (ab202847, Abcam, UK),
- Anti-Integrin $\alpha V/\beta 3$ antibody [clone 23C6], Mouse monoclonal, 1:100 (Santa Cruz Biotechnology, USA),
- Anti-VEGFA antibody, Rabbit polyclonal, 1:100 (ab9570, Abcam, UK),
- Anti-Claudin5 antibody, Rabbit polyclonal, 1:200 (ab15106, Abcam, UK),
- Anti - HOXA10 antibody, Rabbit polyclonal, 1:200 (GTX37412, [GeneTex](#), USA), Anti - HOXA11 antibody, Rabbit polyclonal, 1:200 (GTX48983, [GeneTex](#), USA),
- Anti-MMP9 antibody [clone EP1254], Rabbit monoclonal, 1:200 (ab76003, Abcam, UK),
- Anti-MMP2 antibody [clone 6E3F8], Mouse monoclonal, 1:200 (ab86607, Abcam, UK)

Оценку экспрессии ER, осуществляли с помощью шкалы Histoscore по формуле: $HS=1a+2b+3c$, где a – % слабо окрашенных клеток, b – % умеренно окрашенных клеток, c – % сильно окрашенных клеток, 1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии ER и PgR оценивали: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 баллов – слабая экспрессия, 101-200 баллов – умеренная экспрессия, 201-300 баллов – выраженная экспрессия. Также считали стромальный прогестерон-эстрогеновый индекс (СПЭИ) — отношение экспрессии прогестероновых рецепторов к экспрессии эстрогеновых рецепторов в эндометриальной строме [39].

Результаты ИГХ реакции для других маркеров оценивали полуколичественным методом в баллах по общепринятой методике: отсутствие окрашенных клеток (-) – 0 баллов; менее 20% окрашенных клеток (+) – 1 балл; от 20 до 40% окрашенных клеток (++) – 4 балла; более 40% окрашенных клеток (+++) – 6 баллов [14,39].

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. Для определения нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова или критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ

На базе ФГБУ НМИЦ АГиП им В.И. Кулакова в отделении оперативной гинекологии (под руководством академика РАН, д.м.н., профессора Адамян Л.В.) нами было обследовано 350 пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом "аденомиоз". Диагноз диффузного и узлового аденомиоза во всех случаях был верифицирован гистологически. Пациентки были разделены на две группы. Первую (1) группу составили 150 пациенток с диффузной формой аденомиоза (ДАМ), вторую (2) группу - 200 пациенток с узловой и диффузно-узловой формой аденомиоза (УАМ).

По возрасту пациентки распределялись следующим образом (таблица1).

Таблица 1

Возраст обследованных больных

Возраст больных (лет)	Количество больных ДАМ (1 группа)	Количество больных УАМ (2 группа)	И т о г о
21 - 25	-	17	17
26 – 30	20	24	44
31 - 35	33	38	71
36 - 40	48	55	103
41 - 45	49	66	115
И т о г о	150	200	350

Средний возраст больных аденомиозом составил $37,1 \pm 0,6$ лет. Средний возраст пациенток диффузной формой аденомиоза составил $44,9 \pm 0,6$ лет, а пациенток узловой формой аденомиоза - $35,9 \pm 0,5$ лет ($p < 0,001$).

ИМТ у больных ДАМ и УАМ был соответственно: $26,5 \pm 0,5$ (кг) и $24 \pm 0,3$ (кг). Отмечено достоверное ($p < 0,001$) превышение ИМТ у больных диффузной формой аденомиоза по сравнению с таковым у больных узловой формой заболевания.

Жалобы больных представлены в таблице 2. Как следует из таблицы 2, жалобы на обильные менструации отмечались как у пациенток первой группы –

у 109 (72,9%), так и у пациенток второй группы – у 141 (70,8%), без достоверной разницы ($p>0,05$) между ними; однако достоверно чаще ($p<0,001$) у больных с диффузным АМ были обильные менструации, приводящие к анемии – у 72 (48,3%) по сравнению с таковыми у больных узловой формой АМ – у 43 (23,3%).

Выявлено достоверно значимое ($p<0,001$) преобладание количества пациенток с диффузной формой АМ, имеющих скудные кровянистые выделения до и после менструации, по сравнению с таковыми с узловой формой АМ. Так, до менструации их было в первой группе 102 (68,3%), а после менструации – 117 (78,3%), во второй группе – соответственно до менструации - 24 (12%) и после менструации 26 (13,3%).

Отмечено также достоверное различие ($p<0,001$) между больными обеих групп и в длительности скудного кровомазания из половых путей. Так, предменструальные в течение двух дней были у 67 (45%) в первой группе и у 13 (6,7%) – во второй группе больных; постменструальные в течение трех – четырех дней - у 93 (61,7%) и у 6 (3,3%) пациенток, соответственно первой и второй групп ($p<0,001$).

Скудные кровянистые выделения из половых путей до и после менструации достоверно чаще наблюдались у пациенток с диффузной формой АМ: предменструальные в течение двух дней – у 67 (45%) в первой группе и у 13 (6,7%) – во второй группе больных ($p<0,05$); постменструальные в течение трех – четырех дней - у 93 (61,7%) и у 6 (3,3%) пациенток, соответственно первой и второй групп ($p<0,001$).

Скудные межменструальные кровянистые выделения из половых путей отмечены у больных диффузной формой АМ в течение $1,2 \pm 0,17$ дней, а у больных узловой формой АМ - в течение $1,5 \pm 0,15$ дней, без достоверной разницы в этом показателе ($p>0,05$) между группами.

Жалобы на боли внизу живота во время менструации предъявляли пациентки обеих групп: в первой группе их было 67 (45%), во второй – 76 (38%), без достоверной разницы между ними ($p>0,05$).

Таблица 2 - Жалобы у больных аденомиозом

Жалобы пациенток и частоты их выявления		Число больных аденомиозом (n = 350)		P
		Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	
Обильные менструации (число больных) в т.ч. приводящие к анемии		109 (72,9%)	141 (70,8%)	>0,05
		72(48,3%)	47 (23,3%)	<0,001
Скудные кровянистые выделения до менстр (число дней)	2	67 (45%)	13 (6,7%)	< 0,001
	3 - 4	30 (20%)	11 (5,6%)	>0,05
	5 и >	5 (3,3%)	-	-
Скудные кровянистые выделения после менстр (число дней)	2	17 (11,7%)	13 (6,7%)	>0,05
	3 - 4	93 (61,7%)	6 (3,3%)	<0 ,001
	5 и >	7 (5%)	6 (3,3%)	>0,05
Скудные кровянистые выделения до менструации (число больных)		102 (68,3%)	24 (12%)	<0 ,001
Скудные кровянистые выделения после менструации (число больных)		117 (78,3%)	26 (13,3%)	<0 ,001
Межменстр. скудные кровянистые выделения	день м/цикла	17,5 ± 0,3	17,9 ± 0,2	>0,05
	число дней	1.2 ± 0,17	1,5 ± 0,15	>0,05
Боли внизу живота (число дней)	до менструации	1.6 ± 0,05	3.1 ± 0,04	<0 ,001
	во время менструации	3,1 ± 0,1	1.4 ± 0,05	<0 ,001
Боли внизу живота (число больных)	до менструации	55(36,7%)	164(82,2%)	<0,001
	во время менструации	67(45%)	76 (38%)	>0,05
Диспареуния (число больных)		23 (15,3%)	20 (10%)	>0,05
Бесплодие		150 (100%)	200 (100%)	>0,05
Длительность бесплодия	Средняя длительность	4,7± 2,5	3,8±2,4	>0,05
	1 год	18 (12%)	35 (17,5%)	>0,05
	2-5 лет	47 (31,3%)	94 (47%)	>0,05
	более 5 лет	85 (56,7%)	71 (35,5%)	<0,05

Отмечено статистически значимое преобладание ($p < 0,01$) пациенток с узловой формой АМ – 164 (82,2%), которые предъявляли жалобы на боли внизу

живота до менструации, по сравнению с таковым показателем у пациенток с диффузной формой АМ - 55 (36,7%).

Интерес представляет тот факт, что и достоверно большее количество дней этих болей до менструации ($3,1 \pm 0,04$) было у пациенток с узловой формой АМ ($p < 0,001$); во время менструации достоверно большее количество дней болей внизу живота ($3,1 \pm 0,1$) отмечено у пациенток с диффузной формой АМ ($p < 0,001$).

Диспареуния отмечена была у небольшого числа пациенток первой и второй групп, соответственно: у 23 (15,3%) и у 20 (10%), без достоверной разницы ($p > 0,05$) между ними.

Бесплодие было у всех пациенток обеих групп, с длительностью его от одного года до 2- 5 лет и более. Бесплодие более 5 лет отмечено у достоверно большего ($p < 0,02$) числа пациенток, имеющих диффузную форму АМ – у 85 (56,7%), по сравнению с таковыми, имеющими узловую форму заболевания. – у 71 (35,5%).

Жалобы на диспареунию отмечены были у небольшого числа пациенток первой и второй групп, соответственно: у 23 (15,3%) и у 20 (10%), без достоверной разницы ($p > 0,05$) между ними.

Бесплодие было у всех пациенток обеих групп, с длительностью его от одного года до 2- 5 лет и более. Бесплодие более 5 лет отмечено у достоверно большего ($p < 0,02$) числа пациенток, имеющих диффузную форму АМ – у 85 (56,7%), по сравнению с таковыми, имеющими узловую форму заболевания. – у 71 (35,5%).

Следует отметить, что период от момента появления первых жалоб до установления диагноза составил в среднем $3,3 \pm 2,8$ лет в 1 группе и $2,9 \pm 2,9$ лет во второй группе ($p > 0,05$).

Данные соматического анамнеза представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Данные соматического анамнеза у больных аденомиозом

Частота выявления соматической патологии		Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	P
Отягощение по онкопатологии	по отцу	7 (5%)	9 (4,4 %)	>0,05
	по матери	25 (16,7 %)	9 (4,4 %)	>0,05
	общее	32 (21,7%)	18 (8,9%)	>0,05
Отягощение по сахарному диабету	по отцу	5 (3,3 %)	4 (2%)	>0,05
	по матери	17 (11,7 %)	16 (8 %)	>0,05
	общее	22 (15 %)	20 (10 %)	>0,05
Миома матки у близких родственников		12 (8,3 %)	13 (6,7 %)	>0,05
Чревосечение (аппендэктомия)		8 (5 %)	62 (31 %)	<0,001
Ожирение		50 (33,3 %)	22 (11,1 %)	>0,05
ХАИТ		7 (11,7 %)	6 (6,7 %)	>0,05
ФКМ		10 (6,7 %)	11 (5,6 %)	>0,05
ВСД		22 (15 %)	13 (6,7 %)	>0,05
Гастрит, колит		55 (36,7 %)	57(28,9 %)	>0,05
Бронхит, пневмония		5 (3,3 %)	13 (6,7 %)	>0,05
Пиелонефрит		17 (11,7 %)	18 (8,9 %)	>0,05
Дискинезия желчевыв. путей		22 (15 %)	2 (1,1 %)	>0,05
Сахарный диабет		-	-	-
ПМК		9 (15 %)	17 (18,9 %)	>0,05

При изучении соматического анамнеза больных аденомиозом обратило на себя внимание достоверно значимое ($p < 0,001$) преобладание пациенток с диффузной формой АМ, у которых выявлено отягощение по онкопатологии, как общее – у 32 (21,7), так и по матери - у 25 (16,7%). Эти же показатели у больных узловой формой АМ составили соответственно: 18 (8,9%) и 9 (4.4%).

Кроме того, у пациенток первой группы достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечено ожирение и дискинезия желчевыводящих путей: у 50 (33,3%) и 22 (15%) по сравнению с пациентками второй группы, соответственно: 22 (11,1%) и 2 (1.1%).

Согласно данным таблицы 3, выявлено достоверно значимое различие ($p < 0,01$) в частоте чревосечений (аппендэктомии) у больных узловой формой АМ – у 62 (31%) по сравнению с таковой у больных диффузной формой АМ –

у 8 (5%). По остальным показателям соматический анамнез не имеет достоверных различий ($p>0,05$) между пациентками обеих групп.

Характеристики менструальной и репродуктивной функции представлены в таблице 4.

Возраст начала первой менструации у пациенток обеих групп достоверно не отличался между собой ($p>0,05$) и составил в первой группе $13,1\pm 0,1$ лет во второй группе – $12,9\pm 0,1$ лет.

Была отмечена достоверно большая ($p<0,001$) продолжительность дней менструации у больных диффузной формой аденомиоза ($6,1\pm 0,1$) по сравнению с таковой у больных узловой формой аденомиоза ($5,6\pm 0,1$).

Длительность менструального цикла также имела свои отличия. Так, достоверно более длительный цикл ($p<0,01$) был у пациенток диффузной формой аденомиоза ($29,9\pm 0,57$ дней) по сравнению с таковым у пациенток узловой формой заболевания ($28,2\pm 0,2$ дней).

Возраст больных при начале половой жизни достоверно не отличался ($p>0,05$) у больных ДАМ и УАМ и составил соответственно $19,4\pm 0,2$ и $19,1\pm 0,1$ лет.

Как следует из таблицы 4, у больных диффузной формой аденомиоза отмечено достоверно большее ($p<0,001$) общее число беременностей, что составило в среднем **$5,3\pm 0,15$** по сравнению с таковым у больных узловой формой аденомиоза ($1,7\pm 0,14$).

Из общего числа беременностей у пациенток с диффузной формой аденомиоза было достоверно большее количество ($p<0,001$) **родов** ($1,4\pm 0,1$), **абортов** ($2,7\pm 0,1$); **число выкидышей** ($1,3\pm 0,1$; $p<0,02$). Эти же показатели у пациенток с узловой формой аденомиоза были соответственно нижеследующие: родов $0,5\pm 0,03$, абортов $1,0\pm 0,03$, выкидышей $0,1\pm 0,02$.

Таблица 4 - Характеристики менструальной и репродуктивной функции у больных аденомиозом

Наименование показателей		Больные аденомиозом (n = 350)		P
		Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	
Менархе		13,1 ± 0,1	12,9 ± 0,07	>0,05
Длительность менструального цикла		29,9 ± 0,57	28,2 ± 0,2	< 0,01
Длительность менструаций		6,1 ± 0,1	5,6 ± 0,1	< 0,001
Количество пациенток с беременностью в анамнезе		89 (59,3%)	30 (15%)	< 0,001
Общее число беременностей		5,3 ± 0,15	1,7 ± 0,14	< 0,001
Из них:	родов	1,4 ± 0,1	0,5 ± 0,03	< 0,001
	абортов	2,7 ± 0,1	1,0 ± 0,003	<0,001
	выкидышей	1,3 ± 0,1	0,1 ± 0,02	< 0,02
	внематочная бер-ть	0,13 ± 0,7	0,1 ± 0,2	> 0,05
I бесплодие (число больных)		61 (40,6%)	170 (85%)	< 0,001
II бесплодие (число больных)		89 (59,3%)	30 (15%)	< 0,001
Число больных, которые применяли ВМС		11 (7,3%)	9 (4,5%)	> 0,05
Нахождение ВМС в полости матки (лет)		2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,1	> 0,05
Число больных, которые применяли гормональную контрацепцию		10 (6,7%)	14 (7 %)	> 0,05
ВРТ в анамнезе	число попыток	4,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2	< 0,001
	число больных	67 (44,7 %)	60 (30,0 %)	<0,01
	эффективность	16(23,9%)	15(25,0%)	> 0,05

Что касается внематочной беременности, то не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в их числе между больными обеих групп ($0,13 \pm 0,7$ и $0,1 \pm 0,2$, соответственно, в первой и второй группах). Следует отметить, что у двух

пациенток с узловой формой аденомиоза было по две внематочные беременности.

С большой достоверностью ($p < 0,02$) у больных узловой формой аденомиоза было выявлено преобладание числа случаев **первичного бесплодия** над **вторичным** по сравнению с пациентками с диффузной формой заболевания: первичное бесплодие - у **170 (85%)** и у 61 (40,6%), соответственно.

Вторичное бесплодие, напротив, достоверно чаще ($p < 0,02$) было отмечено у больных диффузной формой АМ по сравнению с таковым больных узловой формой АМ – у 89 (59,3%) и у 30 (15%) соответственно. Это согласуется с большим количеством у них в анамнезе родов, аборт и выкидышей.

ВМС с целью контрацепции применяли 7,3% больных первой группы и 4,5% больных второй группы. Не отмечено различий в использовании пациентками обеих групп и гормональной контрацепции.

Что касается попыток ВРТ, их достоверно большее число ($p < 0,001$) отмечено у больных диффузной формой АМ ($4,7 \pm 0,4$) по сравнению с больными узловой формой заболевания ($1,9 \pm 0,2$).

Число пациенток с ВРТ в анамнезе также было достоверно большим ($p < 0,01$) в **первой группе** больных – **67 (44,7%)** по сравнению с таковым у больных второй группы – 60 (30%).

Эффективность ВРТ не имела достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Гинекологические заболевания в анамнезе у больных аденомиозом представлены в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще ($p < 0,001$) в анамнезе были хроническое заболевание матки и придатков - у **117 (78,3 %)**, чем у **больных узловой формой АМ – у 26 (13.3%)**. Миома матки достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечена у больных узловой формой аденомиоза - у **53 (26,7 %)**, чем у пациенток диффузной формой заболевания – у 7 (5%). По остальным гинекологическим заболеваниям, представленным в

таблице 5, достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,05$)

Таблица 5 - Гинекологические заболевания в анамнезе у больных аденомиозом

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 350)		P
	Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	
Эрозия шейки матки	42 (28,3 %)	23 (51 %)	$>0,05$
Хрон.эндометрит, с/оофорит	117 (78,3 %)	26 (13,3 %)	$<0,001$
Цервицит, кольпит	52 (35%)	77(38,9 %)	$>0,05$
Нерегулярный менструальный цикл	17 (11,7 %)	47 (23,3 %)	$>0,05$
Кисты яичников	25 (16,7 %)	44 (22%)	$>0,05$
Миома матки	7(5 %)	53(26,7 %)	$<0,001$
Полип эндометрия	50 (33,3 %)	13 (14,4 %)	$<0,001$

Как следует из таблицы 5, у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще ($p<0,001$) в анамнезе были хронические заболевания матки и придатков – у 117 (78,3%) и полипы эндометрия – у 50 (33,3%), чем таковые у больных узловой формой АМ, соответственно - у 26 (13,3%) и 13 (14,4%).

Миома матки в анамнезе была отмечена с достоверно большей частотой ($p<0,001$) у пациенток с узловой формой АМ – у 53 (26,7%) по сравнению с пациентками узловой формой заболевания.

По остальным гинекологическим заболеваниям, представленным в таблице 5, достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,05$).

Акушерско-гинекологические операции анамнезе у больных аденомиозом представлены в таблице 6.

Из данных, представленных в таблице 6 очевидно, что с большой степенью достоверности ($p<0,001$) в анамнезе у пациенток с диффузной формой аденомиоза преобладали отдельные диагностические выскабливания эндометрия и гистероскопии – у 70 (46,7%) и 60 (40%) соответственно, по сравнению с больными узловой формой АМ – у 44,4 (22,2%) и 26 (13,3%)

соответственно. У пациенток с узловой формой аденомиоза в анамнезе достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечена миомэктомия; в группе больных диффузной формой АМ последняя была у трех (2%).

Таблица 6 - Акушерско-гинекологические операции в анамнезе у больных аденомиозом

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 350)		P
	Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	
Кесарево сечение	20 (13,3%)	11 (5,6 %)	>0,05
РДВ	70 (46,7 %)	44,4 (22,2 %)	<0,001
Гистероскопия	60(40 %)	26 (13,3 %)	<0,001
Резекция яичника в тч по поводу эндометриoidных кист	25 (16,7 %)	44 (22%)	>0,05
	7 (5%)	24 (12,2%)	>0,05
Иссечение и коагуляция очагов НГЭ	37 (25%)	60 (30%)	>0,05
Миомэктомия	3 (2%)	20 (10%)	<0,001
Сальпингэктомия	2 (3,3 %)	8 (8,9 %)	>0,05

Применение гормонов в анамнезе у больных аденомиозом представлено в таблице 7.

Согласно данным таблицы 7, нами не выявлено достоверной разницы ($p > 0,05$) между пациентками обеих групп и по приему ими различных гормональных препаратов.

Таблица 7 -Применение гормонов в анамнезе у больных аденомиозом

Перечень показателей		Общее число больных аденомиозом (n = 350)		P
		Диффузная форма (n = 150)	Узловая форма (n = 200)	
Общее число больных, применявших гормоны		55 (36,7 %)	49 (24,4 %)	>0,05
Гормонотерапия при аденомиозе Препараты аГНРГ	Бусерелин 3,75	41 (27,3 %)	-	-
	Гозерелин 3,6	1 (0,6 %)	32 (16 %)	<0,01
Пероральная гормональная контрацепция	Этинилэстрадиол 0,03 мг+дезогестрел 0,15 мг (Регулон)	13 (9,1 %)	-	-
	Этинилэстрадиол 0,03 мг+диеногест 2 мг (Жанин)	34 (22,7 %)	36 (18 %)	>0,05
	Этинилэстрадиол 20 мкг + дезогестрел 150 мкг (Новинет)	13 (9,1 %)	12 (6 %)	>0,05
	Эстрадиола валерат 2 мг+ диеногест 3 мг (Клайра)	7 (4,5 %)	5(2,5 %)	>0,05
Дюфастон		13(9,1 %)	-	-
Гормональный гемостаз		6(4,5 %)	-	-
Внутриматочная терапевтическая система с левоноргестрелом 52 мг (ВМС «Мирена»)		13(9,1 %)	-	-

Таким образом, при сравнении пациенток обеих групп следует отметить их более молодой возраст в группе с узловым аденомиозом. Среди больных узловой формой аденомиоза достоверно больше было женщин с первичным бесплодием.

Длительность бесплодия не отличалась между пациентами 1 и 2 группы и составила в среднем $4,7 \pm 2,5$ и $3,8 \pm 2,4$ лет, соответственно.

Обращает на себя внимание то, что несмотря на достоверно большее количество попыток ВРТ в анамнезе у больных с диффузной формой аденомиоза их эффективность и число больных, применивших ВРТ, не имеет достоверных различий между группами.

Больных диффузной формой аденомиоза отличает, кроме более старшего возраста, большая масса тела. Из клинической картины заболевания у них

достоверно преобладают: длительные менструации, более длительный менструальный цикл, а также общее число беременностей, включая роды, аборты и выкидыши.

Число внематочных беременностей – без достоверных различий между группами.

Что касается жалоб, то у больных диффузной формой аденомиоза достоверно чаще отмечено скудное кровомазание до и после менструации и боли во время менструации.

У пациенток с узловой формой АМ достоверно чаще в анамнезе отмечено чревосечение. Что касается жалоб на боли внизу живота, то число пациенток, предъявляющих их, достоверно больше среди больных узловой формой АМ, чем у таковых с диффузной формой заболевания; также достоверно большее число больных с узловой формой АМ, которых эти боли беспокоят перед менструацией.

Из гинекологических заболеваний в анамнезе у больных с диффузной формой аденомиоза достоверно чаще отмечались хронический эндометрит и сальпингоофорит и полипы эндометрия. У них также достоверно чаще были гистероскопия и РДВ эндометрия и эндоцервикса. Миома в анамнезе достоверно чаще была у пациенток с узловой формой аденомиоза.

Общее число больных, применявших гормональную контрацепцию, не имело достоверных различий между группами, однако препараты аГнРГ применялись у достоверно большего числа больных узловой формой АМ

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ

Всем женщинам обеих групп было проведено **хирургическое лечение**. Во всех случаях операция производилась лапароскопическим и гистероскопическим доступом.

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 [37].

Гистерэктомия была выполнена у 45 (13%) пациенткам с нереализованной репродуктивной функцией в связи с длительным и выраженным болевым синдромом и/или обильными менструациями, наличием диффузного аденомиоза III-IV степени или наличием нескольких узлов аденомиоза, а также отсутствием эффекта от проводимого гормонального лечения с рекомендацией пациенткам последующего использования программы суррогатного материнства.

Органосохраняющее лечение было проведено у 305 (87%) женщин репродуктивного возраста с нереализованной генеративной функцией, настаивающих на сохранении матки: в 1 группе – у 125 (41%), во 2 группе – у 180 (59%). При узловой форме аденомиоза средний размер узлов составлял $3,85 \pm 2,2$ см.

На рисунке 3 представлены данные по частоте встречаемости узлов аденомиоза различных размеров. Необходимо отметить большую распространенность узлов размерами от 3 до 6 см (90% случаев) по сравнению с узлами аденомиоза больших размеров (более 7 см).

При узловой форме АМ выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме - максимально возможное иссечение миометрия, поражённого аденомиозом с применением моно – и биполярных электрохирургических

инструментов, с последующим восстановлением целостности стенки матки в два ряда с использованием современных шовных материалов с длительным сроком рассасывания.

Средняя продолжительность операции по иссечению аденомиоза при диффузной форме составила $130,0 \pm 41,1$ минуты, а при узловой форме - $120,1 \pm 47,5$ минут, без достоверной разницы между этими показателями ($p > 0,05$). Объем кровопотери соответствовал $141,5 \pm 87,5$ мл в первой группе и $157,1 \pm 169,0$ мл во второй группе, также без достоверной разницы ($p > 0,05$).

Преимущественно узлы располагались по задней стенке матки (55,1%), по передней стенке – в 38,6% случаев и в области дна – в 13,5%. Гистерорезектоскопическое удаление аденомиозных узлов при субмукозном их расположении осуществлялось в 6,9% случаев.

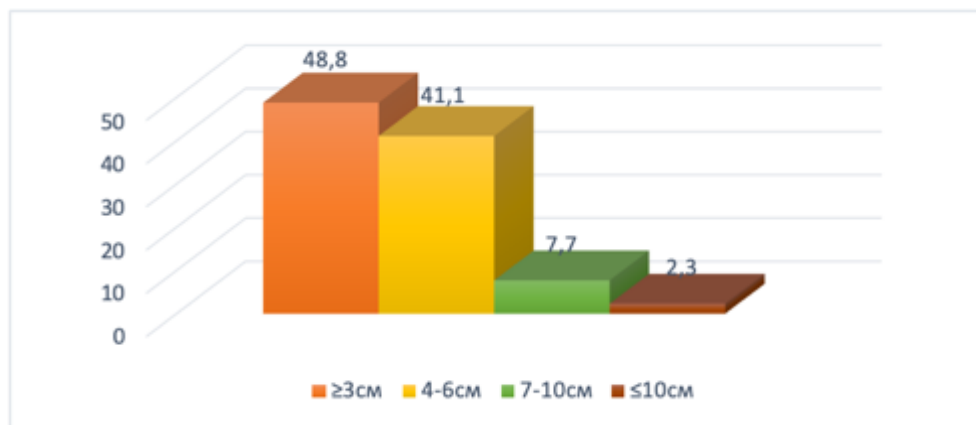


Рисунок 3. Распределение в зависимости от размеров узлов аденомиоза (%).

По нашим данным [37], изолированный аденомиоз встречался у 20,9% больных. Результаты сравнительного анализа сочетания диффузной и узловой форм аденомиоза с НГЭ представлены в таблице 10. Статистически значимо реже НГЭ наблюдался в первой группе, чем во второй (30,5% и 46,6% больных, соответственно $p < 0,05$), инфильтративная форма НГЭ была выявлена у 13,6% больных 1 группы и у 28,1% 2 группы, что также было статистически значимым

различием между группами ($p < 0,05$). Эндометриоидные кисты яичников были обнаружены у 13% больных 1 группы и у 8,8% больных 2 группы.

Таблица 10 - Сочетание аденомиоза с другими формами эндометриоза (%).

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 305)		p
	1 группа (n = 125)	1 группа (n = 180)	
Наружный генитальный эндометриоз	38 (30,5%)	84 (46,6%)	<0,05
Инфильтративная форма наружного генитального эндометриоза	17 (13,6%)	50 (28,1%)	<0,05
Эндометриоидные кисты яичников	11 (8,8%)	24 (13%)	>0,05
Ретроцервикальный эндометриоз	7 (5,6%)	14 (7,7%)	>0,05

Нами определена частота сочетания аденомиоза с другими гинекологическими заболеваниями (Таблица 11).

Таблица 11 - Сочетание аденомиоза с другими гинекологическими заболеваниями.

Наименование показателей	Общее число больных аденомиозом (n = 305)		p
	1 группа (n = 125)	2 группа (n = 180)	
Кисты яичников	15 (12%)	14 (7,7%)	>0,05
Гиперплазия эндометрия	29 (23,7%)	12 (6,7%)	<0,001
Полипы эндометрия	8 (13,6%)	36 (20%)	>0,05
Эндометрит	15 (12,2%)	9 (5%)	<0,05
Пороки развития гениталий	1 (0,8%)	8 (4%)	0,0690
Спаечный процесс в малом тазу	26 (20,8%)	49 (27,2%)	0,1904

При изучении сопутствующей гинекологической патологии, отмечена статистически значимо большая частота сочетания диффузного аденомиоза с гиперплазией эндометрия у 29 (23,7%) больных, при $p < 0,001$, и эндометритом - у 15 (12,2%) больных, при $p < 0,05$, по сравнению с группой узлового аденомиоза.

Помимо иссечения аденомиоза выполнялось иссечение очагов НГЭ у 17 (13,6%) и 51 (28,1%) больных первой и второй групп соответственно, коагуляция очагов НГЭ у 21 (16,8%) и 16 (8,9% случаев соответственно, резекция яичников у 15 (12%) и 14 (7,7%) соответственно, иссечение ретроцервикального эндометриоза у 7 (5,6%) и у 8 (7,7%) соответственно, разделение спаек у 26 (20,8%) и у 49 (27,2%) случаев соответственно).

Длительность пребывания в стационаре у пациенток обеих групп составила в среднем $5,8 \pm 1,2$ дня в зависимости от объема и тяжести проведенного оперативного лечения. В рамках восстановительных послеоперационных мер также проводилась физиотерапия.

После оперативного органосохраняющего лечения в зависимости от объема операции и репродуктивных планов пациенткам проводилась гормональная терапия. Пациенткам назначались препараты аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг) на 3-6 месяцев или диеногест 2 мг в течение 6 месяцев: длительность терапии определялась наличием и степенью распространённости НГЭ (от 3-4 мес.); наличием сочетанных факторов бесплодия и показания к проведению ВРТ (от 3-4 мес.); вскрытием полости матки во время операции (6 мес.).

Результаты проведенного органосохраняющего хирургического лечения были оценены в течение 1,5 лет после операции у 268 из 305 пациенток, которые были разделены 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 был назначен диеногест 2мг на 6 месяцев, в группу С

(n=139) – пациентки, которым назначались препараты аГнРГ на 3-6 месяцев. 37 пациенток из 305 выбыли из исследования в связи с отдалённым местом жительства и отсутствием возможности проведения контрольного исследования.

Результаты органосохраняющего хирургического и комбинированного лечения больных аденомиозом представлены в таблицах 12-14.

Таблица 12 - Результаты органосохраняющего хирургического и комбинированного лечения больных аденомиозом

Наименование показателей		Группа А - ХЛ n=32	Группа В - ХЛ +диеногест (6 мес) n=97	Группа С - ХЛ +аГнРГ (3-6 мес) n=139	
Улучшение клинической симптоматики		12 (37,5%)^{a,b}	67 (69,1%)^c	122 (87,8%)^{a,c}	
Наступление беременности	Всего	7 (21,9%)^a	33 (34%)	62 (44,6%)^a	
	Самост берем	2(6,3%)	12 (12,4%)	15 (10,8%)	
	после ВРТ	5 (15,6%)^a	21 (21,6%)^c	47 (33,8%)^{a,c}	
Исходы беременности	Роды	Всего	4 (12,6%)^{a,b}	29 (29,9%)^b	49 (35,3%)^a
		Самост берем	2 (6,3%)	11 (11,3%)	10 (7,2%)
		после ВРТ	2 (6,3%)^{a,b}	18 (15,5%)^{b,c}	39(28,1%)^{ac}
	С/выкидыш	Всего	2 (6%)	3 (3,1%)	7 (5%)
		Самост берем	1 (3%)	1 (1%)	3 (2,1%)
		после ВРТ	1 (3%)	2 (2,1%)	4 (2,9%)
	Внематоч беремен	Всего	1 (3%)	1 (1%)	6 (4,3%)
		Самост берем	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,4%)
		после ВРТ	1 (3%)	1(1%)	4 (2,9%)
Возобновление СИМПТОМОВ		14 (43,8%)^a	25 (25,8%)	22 (15,8%)^a	

а - $p < 0,01$ между группами А и С; б - $p < 0,05$ между группами А и В с – $p < 0,001$ между группами В и С

Симптомы заболевания возобновились у 22,8% пациенток в течение 1-1,5 лет после операции, при этом статистически значимо чаще среди больных диффузной формой аденомиоза по сравнению с узловой (36,3% и 13,3% больных, соответственно, $p < 0,001$) и в группе больных без гормонального лечения по сравнению с группой больных, получавших препарат аГнРГ в послеоперационном периоде (43,8% и 15,8%, соответственно, $p < 0,01$).

После операции наибольший положительный эффект в плане купирования симптомов заболевания (обильные и болезненные менструации) статистически значимо чаще отмечен среди больных узловой формой аденомиоза по сравнению с диффузной (96,8% и 43,6% больных, соответственно, $p < 0,001$), а также в группе больных, получавших препарат аГнРГ в послеоперационном периоде, по сравнению с группой больных, получавших диеногест, и с группой больных без гормонального лечения (у 87,7%, 69,1% и 37,5% больных, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 13 - Результаты лечения больных аденомиозом в зависимости от вида лечения и типа аденомиоза.

	Группа А - ХЛ n=32		Группа В - ХЛ +диногест (6 мес) n=97		Группа С - ХЛ +аГнРГ (3-6 мес) n=139	
	Диффузный АМ (n=22)	Узловой АМ (n=10)	Диффузный АМ (n=41)	Узловой АМ (n=56)	Диффузный АМ (n=47)	Узловой АМ (n=92)
Улучшение клин. симптоматики	Всего	5(22,7%) ^a	7(70%) ^a	13(31,7%) ^c	30(63,8%) ^{a,c}	92(100%) ^a
	Самос. бер. после ВРТ	2 (9,1%) ^{a, b} 1(4,5%) ^a	5(50%) 1(20%)	12(29,3%) ^b 3(7,3%)	54(96,4%)	46 (50%) 10 (10,9%)
Наступление беременности	Всего	1(4,5%) ^{a, b}	4(30%)	9(22%) ^b	11(23,4%) ^a	36(39%)
	Самос. бер. после ВРТ	1 (4,5%) ^{a, b} 1 (4,50%)	3(30%) 1(10%)	11(26,8%) ^b 3 (7,3%)	18(%) ^c 8 (7,1%)	37(40,2%) ^c 6(6,5%)
Роды	Всего	0(0%) ^{a, b}	2(20%)	8(14,6%) ^b	8(17,0%) ^a	31(22,8%)
	Самос. бер. после ВРТ	0(0%) ^{a, b} 0(0%)	2(20%) ^{a, b} 1(10%)	1(2,4%) 0(0%)	2(3,6%) ^b 1(1,8%)	5(5,4%) ^a 2(2,2%)
С/выкидыш	Всего	0(0%)	1(10%)	1(2,4%)	2(4,3%)	5(5,4%) ^a
	Самос. бер. после ВРТ	0(0%) 0(0%)	1(10%) 1(10%)	0(0%) 1(2,4%)	1(1,8%) 1(1,8%)	2(2,2%) 3(3,2%)
Внематоч. беремен	Всего	1(4,5%)	0(0%)	0(0%)	2(4,3%)	4(4,4%)
	Самос. бер. после ВРТ	0(0%) 1(4,5%)	0(0%) 0(0%)	0(0%) 0(0%)	0(0%) 1(1,8%)	2(2,2%) 2(2,2%)
Возобновление симптомов	Всего	10 (45,5%)	4(40%)	17 (41,5%)	13 (27,6%)	9 (9,78%)

a - p<0,01 между группами А и С; b - p<0,05 между группами А и В c - p<0,001 между группами В и С

Назначение препаратов агониста ГнРГ на 3-6 месяцев в послеоперационном периоде является фактором, достоверно способствующим купированию симптомов (обильные и болезненные менструации) аденомиоза в большей степени по сравнению с другими видами лечения или отсутствием терапии (OR 4.542 95%CI 2,446-8,433).

Необходимо отметить, что наблюдаются некоторые различия в отношении купирования симптомов заболевания при назначении различных гормональных препаратов или их отсутствии в зависимости от формы аденомиоза. Так, при диффузной форме аденомиоза статистически достоверно чаще отмечено улучшение клинической симптоматики в группе больных, получавших препарат аГнРГ (гозерелин 3,6 мг), по сравнению как с группой, получавших диеногест, так и с группой без гормонального лечения (63,8%, 31,7%, 22% больных, соответственно, $p < 0,05$). Что касается узловой формы аденомиоза, то статистически достоверно чаще отмечено улучшение клинической симптоматики в группе больных, получавших препарат аГнРГ (гозерелин 3,6 мг), только по сравнению с группой без гормонального лечения (100% и 70%, соответственно, $p < 0,05$).

Беременность наступила у 38,1% пациенток в течение 12-15 месяцев после лечения: у 10,8% наступила самостоятельно и у 27,3% при применении программ ВРТ. Статистически значимо чаще наступление беременности отмечено в группе больных узловой формой аденомиоза по сравнению с диффузной (45,6% и 27,3%, соответственно, $p < 0,01$), а также в группе больных, получавших в послеоперационном периоде препарат аГнРГ, по сравнению с группой без гормонального лечения (44,6% и 21,9%, соответственно, $p < 0,05$). Нами не выявлено различий в частоте наступления беременности у больных узловой формой аденомиоза в зависимости от наличия и вида гормональной терапии в послеоперационном периоде [37]. Что касается больных диффузной формой аденомиоза, то отмечена статистически значимо большая частота наступления беременности в группах больных, получавших аГнРГ или диеногест, по

сравнению с группой без гормонотерапии (34%, 29,3% и 9,1%, соответственно, $p < 0,05$).

У 4,5% пациенток произошли самопроизвольные выкидыши на сроке 10-16 недель беременности, у 8 (3,0%) – внематочная беременность.

Беременность завершилась родами у 30,6% из 268 пациенток. Отмечена статистически значимо большая частота наступления беременностей, завершившихся родами, в группе больных диффузной формой по сравнению с узловой формой (21,8% и 36,7%, соответственно $p < 0,05$), а также в группе больных только с хирургическим лечением по сравнению с группой больных, получавших аГнРГ и диеногест в послеоперационном периоде (у 6,3%, 15,5% и 28,1% пациенток, соответственно $p < 0,05$).

Таким образом, **гормонотерапия (диеногест или аГнРГ) в послеоперационном периоде явилась фактором, достоверно способствующим увеличению частоты беременностей, завершившихся родами (OR 3.456 95%CI 1,171-10,198).**

При анализе результатов лечения и восстановления репродуктивной функции у больных аденомиозом, и, в частности, результатов ВРТ, нами установлено следующее (таблица 14): попытки ЭКО до операции были проведены у 47,4% пациенток из 268: у 61,0% с диффузной и 38,0% с узловой формой аденомиоза. После операции – у 70,5% из 268: у 61,0% с диффузной и у 77,3% с узловой формой. Беременность наступила у 73 (38,6%) больных из 189.

В группе больных узловой формой аденомиоза отмечена достоверно значимо большая частота наступления беременности при проведении программы ВРТ после операции по сравнению с аналогичным показателем до операции (32,9% и 25%, соответственно, $p < 0,05$), и в том числе 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 достоверно значимо большая частота беременности, наступившей

после проведения программы ВРТ и завершившейся родами (21,3% и 7,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 14 - Результаты лечения и восстановления репродуктивной функции у больных аденомиозом.

Наименование показателей		1 группа (n=110)	2 группа (n=158)	
Улучшение клин. симптоматики		48 (43,6%)	153 (96,8%) *	
		$p < 0,05$		
Наступление беременности		30 (27,3%)	72 (45,6%)	
		$p < 0,05$		
Исходы беременности	Роды	24 (21,8%)	58 (36,7%)	
			$p < 0,05$	
	С/выкидыш	3 (2,7%)	9 (5,7%)	
	Внематочная беременность	3 (2,7%)	5 (3,1%)	
Результаты программ ВРТ до и после операции	Проведение ВРТ	До операции	67	
		После операции	110	
	Беременность	До операции	16 (23,9%)	15 (25,0%) *
		После операции	30 (27,3%)	72 (45,6%) *
	Роды	До операции	5 (7,5%) *	8 (13,3%) *
		После операции	24 (21,8%)	58 (36,7%)
	С/выкидыш	До операции	10 (14,9%)	5 (8,3%)
		После операции	3 (2,7%)	9 (5,7%)
	Внематочная беремен	До операции	1 (1,5%)	2 (1,3%)
		После операции	3 (2,7%)	5 (3,1%)

Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение узлового аденомиоза в сочетании с консервативной терапией (гормональной и физиотерапией) является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ в 1,5 раза (OR 2.229, 95%CI 1,123-4,424) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в 2 раза (OR 3.538, 95%CI 1,540-8,129,

соответственно), а органосохраняющее хирургическое лечение диффузного аденомиоза в сочетании с консервативной терапией (гормональной и физиотерапией) является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в 2,5 раза (OR 3.890, 95%CI 1,334-11,346).

Беременность завершилась самопроизвольными родами у 8% больных, родоразрешением путем операции кесарева сечения у 72,6% больных.

Таким образом, в 80% случаев нами отмечено сочетание аденомиоза с НГЭ различной локализации. При этом статистически значимо чаще НГЭ, в том числе его инфильтративные формы, сочетался с узловой формой аденомиоза, чем с диффузной формой.

Диффузная форма аденомиоза достоверно чаще сочеталась с гиперплазией эндометрия, а узловая – с полипами эндометрия.

Выбор гормональной терапии после операции осуществлялся в зависимости от объема операции и репродуктивных планов пациентов.

Беременность наступила у 38,1% пациенток с аденомиозом, статистически значимо чаще беременность, завершившаяся родами, наблюдалась при назначении в послеоперационном периоде аГнРГ по сравнению только с хирургическим лечением.

Органосохраняющее хирургическое лечение больных аденомиозом с последующей гормональной терапией способствовало реализации репродуктивной функции у 35 % больных.

В связи с тем, что группа больных, которым в анамнезе проводилось лечение бесплодия с использованием программ ВРТ была малочисленной, мы сочли возможным оценить клинико-анамнестические данные, результаты обследования и лечения пациенток с аденомиозом в зависимости от исходов программы ВРТ после проведённого лечения, в том числе для выявления возможных факторов риска неудачных попыток ВРТ.

С этой целью 189 пациенток, которым были проведены программы ВРТ были разделены на две группы: группа А – 116 (61,4%) пациенток с неудачной попыткой ВРТ и группа В – 73 (38,6%) женщины с наступившей беременностью.

Пациенткам, включённым в исследование, проводился перенос нативных эмбрионов в цикле стимуляции функции яичников или криоконсервированных размороженных эмбрионов (криопротокол). Протокол ЭКО (ЭКО+ICSI) использовался у 33 (53,9%) пациенток группы А и у 39 (41,3%) пациенток группы В, криопротокол – у 26 (44,1%) пациенток группы А и у 37 (48,7%) пациенток группы В.

Распределение больных программы ЭКО по возрасту представлено в таблице 15.

Таблица 15 - Распределение больных по возрасту.

Возраст больных (лет)	Группа А с неудачной попыткой (n=116)		Группа В с наступившей беременностью (n=73)		Всего (n=189)
26 – 30	14 (12,1%)		13 (17,8%)		27 (14,3%)
31 - 35	12 (10,3%)		15 (17,8%)		27 (13,2%)
36 - 40	42 (36%)	90 (77,6%)*	25 (37,0%)	47 (64,4%)*	67 (36,5%)
41 - 45	48 (41,4%)		20 (27,4%)		68 (36,0%)
	p<0,05				
Средний возраст	38,5±5,0*		36,7±5,4*		37,8±5,2
	p<0,05				

Средний возраст больных группы А (с неудачной попыткой ВРТ) составил 38,5±5,0 лет не отличался от среднего возраста больных в группе В с наступившей беременностью, который составил 36,7±5,4 (p>0,05). Отмечено достоверное суммарное преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неудачной 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 неудачной попытки ВРТ у больных аденомиозом (**OR 1.915, 95%CI 1,002-3,661**).

Жалобы у больных аденомиозом представлены в таблице 16

Таблица 16 - Жалобы у больных аденомиозом.

Перечень жалоб и их уточнение	Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)
Обильные менструации (число больных)	81(69,8%)	54(73,9%)	135(71,4%)
Скудные кровянистые выделения до и после менструации (число больных)	78(67,2%)	48(65,8%)	126(66,7%)
Болезненные менструации (число больных)	49(42,2%)	28(38,4%)	77(40,7%)
Боли внизу живота	56(48,3%)	42(57,5%)	98(51,9%)
Бесплодие	116 (100%)	73 (100%)	189 (100%)

Анализ данных, представленных в таблице 16, показал, что помимо бесплодия (у всех больных), основными жалобами были: болезненные менструации (71,4%), скудные кровянистые выделения до и после менструации (66,7%), боли в нижних отделах живота (51,9%) и болезненные менструации (40,7%).

При анализе соматического анамнеза достоверных различий между пациентками обеих групп обнаружено не было.

Менструальная и репродуктивная функция у больных аденомиозом представлены в таблице 17.

Пациентки не различались по основным характеристикам менструальной функции. Длительность как первичного, так и вторичного бесплодия (таблица 17), а также средняя его продолжительность, не имели достоверных различий ($p > 0,05$) между больными обеих групп.

Достоверно большее число ($p < 0,05$) больных, у которых длительность бесплодия была более пяти лет, выявлено в группе А – у 74 (63,8%), по сравнению с таковым показателем у больных группы В – у 35 (47,9%).

Наличие бесплодия длительностью более 5 лет явилось фактором риска неудачной программы ВРТ у больных аденомиозом (**OR 1.913, 95%CI 1,055-3,469**).

Таблица 17 - Менструальная и репродуктивная функция у больных аденомиозом.

		Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)	
Менархе		13,1 ± 0,1	12,9 ± 0,07		
Длительность менструального цикла		28,9± 0,57	29,1 ± 0,9		
Длительность менструаций		6,1 ± 0,1	5,6 ± 0,08		
Бесплодие		116 (100%)	73 (100%)	189 (100%)	
I бесплодие (число больных)		56 (48,3%)	35 (47,9%)	91 (48,1%)	
II бесплодие (число больных)		60 (51,7%)	38 (52,1%)	98 (51,9%)	
Длительность бесплодия	Средняя длительность	5,32±2,65*	4,51±2,48*	5,01±2,61	
		p<0,05			
	1 год	19 (16,4%)	17 (26,0%)	36 (19,0%)	
	2-5 лет	23 (19,8%)	21 (28,8%)	44 (23,3%)	
	более 5 лет	74 (63,8%)*	35 (47,9%)*	109 (57,7%)	
		p<0,05			
ВРТ в анамнезе	число больных	67 (57,8%)	60 (82,2%)	127 (68,3%)	
	Среднее число попыток	3,48±0,98	2,83±0,69		
		p<0,05			
	Кол-во попыток	1	17 (25,4%)	23 (38,3%)	40 (21,2%)
		2 -3	15 (22,4%)	27 (45,0%)	42 (22,2%)
>3		35 (52,2%)	10 (16,7%)	45 (23,8%)	
		p<0,01			
эффективность	16 (23,9%)	15 (25,0%)	31		
Исходы беременностей, наступивших после ВРТ в анамнезе	роды	5 (7,5%)	8 (13,3%)	13	
	с/выкидыши	10 (14,9%)	5 (8,3%)	15	
	внематочная беременность	1 (1,5%)	2 (1,3%)	3	

Что касается ВРТ в анамнезе, оно достоверно чаще (**p<0,001**) выявлено у пациенток с удачной попыткой ВРТ после операционного лечения, то есть в **группе В – у 60 (82,2%)**, чем у пациенток в группе А – у 67 (57,8%).

Число попыток ВРТ в анамнезе более трех достоверно чаще (**p<0,001**) отмечено у **больных в группе А**, то есть у пациенток с неудачной попыткой ВРТ после операции – у **35 (52,2%)**, по сравнению с таковым показателем у пациенток группы В – у 10 (16,7%).

Эффективность ВРТ в анамнезе у пациенток с ВСРТ после операции не имели достоверных различий ($p>0,05$) между группами: в группе А у 16 (23,9%) и в группе В у 15 (25%).

Наличие в анамнезе 3-х и более неэффективных программ ВРТ явилось фактором риска повторных неудачных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого лечения (**OR 5.469, 95%CI 2,382-12,556**).

При анализе структуры перенесённых ранее гинекологических заболеваний (таблица 18), обращает на себя внимание преобладание указаний на наличие хронического эндометрита у большинства больных (47,6%), при этом отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток с хроническим эндометритом (56,8% и 13,0%, соответственно, **$p<0,001$**). Хронический эндометрит в анамнезе был фактором риска неудачной текущей программы ВРТ у больных аденомиозом (**OR 2.695, 95%CI 1,463-4,966**).

Таблица 18 - Гинекологические заболевания в анамнезе у больных аденомиозом.

Исследуемые показатели	Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)
Эрозия шейки матки	18 (15,5 %)	12 (16,4 %)	30(15,8 %)
Хронический эндометрит	66 (56,8 %)	24 (13,0%)	90 (47,6 %)
	$p<0,001$		
Кисты яичников	25 (21,5%)	16 (21,9 %)	41 (21,6 %)
Миома матки	28 (24,1%)	10 (13,6 %)	38 (20,1 %)
Полипы эндометрия	21 (18,1 %)	16 (21,9 %)	37 (19,6 %)

В структуре перенесённых акушерских и гинекологических операций (таблица 19) преобладали гистероскопии в сочетании с РДВ эндометрия и эндоцервикса по поводу различной внутриматочной патологии (38,1%), лапароскопия и иссечение/коагуляция очагов НГЭ (32,3%) и резекции яичников

(21,7%). Необходимо отметить статистически достоверное преобладание числа случаев оперативных вмешательств по поводу НГЭ в группе больных с неудачной попыткой ЭКО (41,4% и 17,9%, соответственно, $p<0,001$).

Таблица 19 - Акушерско-гинекологические операции в анамнезе у больных аденомиозом.

Исследуемые показатели показателей	Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)
Гистероскопия +РДВ	44 (29,3 %)	28 (38,4 %)	72 (38,1 %)
Резекция яичника	25 (21,6 %)	16 (21,9 %)	41 (21,7 %)
в тч по поводу эндометриoidных кист	12 (10,3 %)	8 (10,9 %)	20 (10,5 %)
Лапароскопия, иссечение и коагуляция очагов НГЭ	48 (41,4 %)	13 (17,9 %)	61(32,3%)
	$p<0,001$		
Миомэктомия	7 (6,0 %)	7 (9,5 %)	14 (7,4 %)
Сальпингэктомия	6 (5,2 %)	4 (5,4 %)	10 (5,3 %)

Показаниями к оперативному лечению были обильные менструации, приводящие к анемии, выраженный болевой синдром, отсутствие эффекта от ранее проведённой консервативной терапии, отсутствие наступления беременности, наличие противопоказаний для проведения программы ВРТ и их неэффективные попытки в анамнезе.

Пациенткам было проведено хирургическое лечение лапароскопическим и гистероскопическим доступом: при узловой форме АМ выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме - максимально возможное иссечение миометрия, поражённого аденомиозом с применением моно – и биполярных электрохирургических инструментов, с последующим восстановлением целостности стенки матки в два ряда с использованием современных шовных материалов с длительным сроком рассасывания.

Частота сочетания аденомиоза с другими формами эндометриоза и гинекологическими заболеваниями на основании интраоперационных данных и морфологическим исследованием представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Интраоперационные данные при органосохраняющем лечении больных аденомиозом.

Наименование показателей		Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)
Эндометриоз	Диффузная форма аденомиоза	45 (38,9%)	22 (30,1 %)	67 (35,4 %)
	в т.ч. изолированная форма	27 (23,3 %)	8 (11,0 %)	35 (18,5 %)
			p<0,05	
	Узловая форма аденомиоза	71 (61,2 %)	51 (69,9 %)	122 (64,5%)
	в т.ч. изолированная форма	14 (12,1 %)	13 (17,8 %)	27 (14,3%)
	НГЭ	16 (13,8 %)	18 (24,6 %)	34 (17,9%)
	ИФ НГЭ	18 (15,5 %)	13 (17,8 %)	31 (16,4 %)
	ЭКЯ	26 (22,4 %)	8 (11,0 %)	34 (17,9 %)
		p<0,05		
	РЦЭ	15 (12,9 %)	13 (17,8 %)	28 (14,8 %)
Гиперплазия эндометрия		21 (18,1 %)	20 (28,8 %)	41 (21,6 %)
Полипы эндометрия		28 (24,1 %)	12 (16,4 %)	40 (21,6 %)
Эндометрит		20 (17,2 %)	4 (5,4 %)	24 (12,7 %)
		p<0,05		
Пороки развития гениталий		8 (6,8 %)	1 (1,3 %)	9 (4,7 %)
Спаечный процесс в малом тазу		49 (42,2 %)	22 (30,1%)	71 (37,5 %)

При анализе интраоперационных данных, отмечено наличие изолированной формы аденомиоза в 32,8% случаев, а сочетание аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом – в 67,2% случаев. Отмечено статистически достоверное преобладание случаев изолированного диффузного аденомиоза в группе больных с неудачной попыткой ВРТ по сравнению с группой с удачной попыткой (23,3% и 11,0%, соответственно, $p<0,05$), а также числа случаев сочетания аденомиоза с эндометриодными кистами (22,4% и 11,0%, соответственно, $p<0,05$). Таким образом, при наличии диффузной

формой аденомиоза высока вероятность неудачных программ ВРТ (OR 2.465, 95%CI 1,052-5,775).

Наиболее частым было сочетание аденомиоза и патологии эндометрия (55,6%), при этом отмечено достоверное преобладание числа случаев сочетания аденомиоза с хроническим эндометритом в группе больных с неудачной попыткой ВРТ (17,2 % и 5,4 %, соответственно, $p<0,05$). Хронический эндометрит оставался фактором риска неудачных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого комплексного лечения (OR 3.594, 95%CI 1,176-10,984).

Результаты хирургического лечения и послеоперационной гормонотерапии представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Результаты хирургического лечения и послеоперационной гормонотерапии больных аденомиозом.

Наименование показателей		Группа А (n=116)	Группа В (n=73)	Всего (n=189)	
Иссечение аденомиоза со вскрытием полости матки		48 (41,4%)	15 (20,5%)	63(33,3%)	
		$p<0,05$			
Удаление узлов аденомиоза	До 4 см	10 (8,6%)	7 (9,6%)	17(8,9%)	
	4-6 см	47 (40,5%)	32 (43,8%)	79(41,8%)	
	Более 6 см	12 (16,4%)	14 (19,2%)	26(13,8%)	
	Средний размер узлов	5,65±1,9	4,89±1,64	5,32±1,8	
			$p<0,05$		
	Единичный узел	39 (33,9%)	30 (41,1%)	77 (40,7%)	
Множественные узлы		30 (25,8%)	23 (31,5%)	45 (23,8%)	
Иссечение и коагуляция очагов НГЭ		49 (42,2%)	41 (56,2%)	90 (47,6%)	
Резекция яичника по поводу ЭКЯ		26 (22,4%)	8 (11,0 %)	32 (16,9%)	
		$p<0,05$			
Коррекция порока развития		8 (6,8 %)	1 (1,3%)	9 (4,7 %)	
Разделение спаек		49 (42,2%)	22 (30,1%)	71 (37,5%)	
Гормонотерапия после операции	Без гормонотерапии	27 (23,3%)	5 (6,8%)	32 (16,9%)	
		$p<0,05$			
	Диеногест 2 мг	49 (42,2%)	21 (28,8%)	70 (37,0%)	
	аГнРГ (гозерелин 3,6мг)	40 (34,5%)	47 (64,4%)	87 (46,0%)	
		$p<0,05$			

В ходе оперативного лечения иссечение аденомиоза со вскрытием полости матки было выполнено у 33,3% больных, при этом достоверно чаще вскрытие полости матки при иссечении диффузного или узлового аденомиоза отмечено в группе больных с неудачной попыткой ВРТ после проведённого комплексного лечения (41,4 % и 20,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза оказывает достоверное негативное влияние на результаты программы ВРТ у больных аденомиозом (**OR 2.729, 95%CI 1,386-5,374**).

В большинстве случаев (41,8%) диаметр удалённых узлов аденомиоза составлял 4-6 см, более 6 см – 13,8%, менее 4 см – 8,9%. Не отмечено достоверных различий в величине удалённых узлов аденомиоза у пациенток как группы А, так и группы В ($p > 0,05$).

Резекция яичника по поводу ЭКЯ достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечается у пациенток с неудачным ВРТ после операции – у 27 (23.3%) по сравнению с пациентками, у которых с ВРТ после операции наступила беременность – у 8 (11%).

Всем пациенткам в послеоперационном периоде назначали гормонотерапию, однако 32 (16,9%) пациентки из 189 не завершили курс гормонотерапии по различным причинам. Диеногест в дозировке 2 мг получали 70 пациенток (37%), препарат аГнРГ (гозерелин 3,6 мг) – 87 пациенток (46%). Отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде у больных аденомиозом явилось фактором риска неудачной попытки ЭКО (**OR 4.126, 95%CI 1,510-11,273**).

Отмечено достоверное меньшее число пациенток с аденомиозом, получавших а-ГнРГ в послеоперационном, в группе с неудачной программой ВРТ (34,5% и 64,4%, соответственно, $p < 0,05$). Назначение а-ГнРГ в

послеоперационном периоде после органосохраняющего лечения аденомиоза способствуют повышению эффективности программы ВРТ (**OR 3.435, 95%CI 1,860-6,342**).

Таким образом, при анализе результатов программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого комплексного лечения (оперативное, гормональное, физиотерапевтическое), нами выявлены **следующие факторы риска неудачных программ ВРТ:**

- возраст старше 35 лет (**OR 1.915, 95%CI 1,002-3,661**);
- наличие бесплодия длительностью более 5 лет (**OR 1.913, 95%CI 1,055-3,469**);
- наличие 3-х и более неэффективных программ ВРТ в анамнезе (**OR 5.469, 95%CI 2,382-12,556**);
- хронический эндометрит (**OR 2.695, 95%CI 1,463-4,966**);
- диффузная форма аденомиоза (**OR 2.465, 95%CI 1,052-5,775**);
- вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза (**OR 2.729, 95%CI 1,386-5,374**);
- отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде у больных аденомиозом (**OR 4.126, 95%CI 1,510-11,273**).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ И БЕСПЛОДИЕМ

Включённые в исследование 510 больных были разделены на четыре группы: I группу составили 250 больных, подвергшихся миомэктомии с использованием лапароскопического доступа, II группу – 70 женщин, оперированных лапаротомным доступом, III группу – 100 пациенток, которым была выполнена гистероскопическая миомэктомия, в IV группу вошли 90 женщин, у которых миомэктомия была выполнена лапароскопическим и гистероскопическим доступами.

Средний возраст пациенток составил $36,2 \pm 5,68$ года (табл. 22). Основная часть пациенток (44,7%) относились к возрастной категории 31-40 лет, 32,2% пациенток были в возрасте 41- 45 лет и 22,3% к возрастной категории 28-30 лет ($p < 0,001$).

Таблица 22 - Распределение больных с миомой матки по возрасту и виду оперативного лечения.

Возраст	Вид вмешательства							
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
28-30 лет	56	22,4	16	22,9	24	28,0	18	20,0
31-40 лет	114	45,6	34	48,6	50	60,0	30	33,3
41-45 лет	80	32	20	28,5	22	12,0	42	46,7
Средний возраст (M±s) по группам	35,9±5,77		35,8±5,4		36,0±5,5		37,5±5,72*	
Средний возраст	$36,2 \pm 5,68$							

Как видно из таблицы 22, в IV группе статистически достоверно были пациентки более старшего возраста ($37,5 \pm 5,72$ лет) по сравнению с пациентками других групп ($35,9 \pm 5,77$; $35,8 \pm 5,4$; $36,0 \pm 5,5$ лет, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 23 - Жалобы больных миомой матки.

Жалобы	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n=510)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Боли в нижних отделах живота	100	40,0	30	42,9	34	34,0	35	38,9	199	39
Обильные менструации	167	66,8 ^{*/**}	43	61,4 ^{*/**}	85	85 [*]	78	86,7 ^{**}	373	73,1
[*] p<0,001 IVгр/ Iгр и IIгр ^{**} p<0,001 IIIгр / Iгр и IIгр										
Болезненные менструации	42	16,8	9	12,6	11	11	9	10	71	13,9
Длительные менструации	107	42,8 ^{*/**}	34	48,6 ^{*/**}	77	77 ^{**}	62	68,9 [*]	280	54,9
[*] p<0,05 IVгр/ Iгр и IIгр ^{**} p<0,05 IIIгр / Iгр и IIгр										
Нарушение функции соседних органов	57	22,8 [*]	28	40,0 [*]	12	12,0 [*]	16	17,7 [*]	113	22,2
[*] p<0,05 IIгр / Iгр; IVгр										
Бесплодие	250	100,0	70	100,0	100	100,0	90	100,0	510	100

Основными жалобами больных миомой матки, включённых в данный раздел исследования (таблица 23), были бесплодие (100%), обильные (73,1%), длительные (54,9%), болезненные менструации (13,9%), нарушение функции соседних органов (22,2%). Нами отмечено статистически значимое преобладание ($p < 0,001$) доли пациенток в III и IV группах с жалобами на обильные менструации - у 85 (85%) и 78 (86,7%) соответственно по сравнению с пациентками I и II групп - у 167 (66,8%) и у 43 (61,4), при этом не обнаружено достоверной разницы ($p > 0,05$) по этому показателю между пациентками III и IV групп.

Длительные менструации также достоверно чаще отмечены у больных III и IV групп. Так, при сравнении данных по этому показателю у больных этих групп с таковым первой группы достоверность различий составила $p < 0,001$. При проведении сравнения между II и III группами достоверность различий в доле больных с длительными менструациями составила также $p < 0,001$; а между пациентками II IV групп - $p < 0,01$; Не отмечено достоверных различий ($p > 0,05$) в числе больных с длительными менструациями между пациентками III IV групп. Жалобы на нарушение функции соседних органов статистически значимо чаще были у больных II группы по сравнению с другими группами (22,8%, 40%, 12%, 17,7%, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 24 - Сопутствующие экстрагенитальные заболевания у больных миомой матки.

Заболевания	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n=510)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Детские инфекционные заболевания	210	84,0	61	88,0	76	76,0	72	80,0	418	82,0
Острые респираторные заболевания, ангины, тонзиллиты	110	44,0	14	20,0	28	28,0	37	42,0	189	37
Заболевания органов дыхания	75	30,0	28	40,0	40	40,0	28	32,0	171	33,5
Заболевания органов пищеварения	130	52,0	48	68,0	40	40,0	72	80,0	290	56,9
Заболевания нервной системы	10	4,0	11	16,0	20	20,0	7	8,0	48	9,4
Заболевания почек и мочевыводящих путей	90	36,0	20	28,6	8	8,0	14	16,0	132	25,9
Заболевания молочной железы	20	8,0	13	18,6	32	32,0	4	4,4	69	27,6
Эндокринные заболевания	80	32,0	20	28,6	16	16,0	14	15,6	130	25,5
Заболевания системы кроветворения	15	6,0	14	20,0	32	32,0	25	27,8	86	16,9

Согласно данным таблицы 24, среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний достоверно преобладали $p < 0,001$ детские инфекционные заболевания у 418 (82%). Между группами достоверных различий в этом показателе не найдено ($p < 0,05$).

Из данных таблицы 25 представлена структура перенесённых оперативных вмешательств. Наиболее частым оперативным вмешательством была аппендэктомия (37%).

Таблица 25 - Перенесённые операции у больных миомой матки.

Операции	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n=510)	
	абс. (n)	отн (%)	абс. (n)	отн (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)
Тонзиллэктомия	69	27,6	14	20,0	32	32,0	14	15,6	48	24,0
Холецистэктомия	55	22,0	8	11,4	12	12,0	16	17,8	31	15,5
Аппендэктомия	80	32,0	28	40,0	36	36,0	36	40,0	74	37,0
Грыжесечение	20	8,0	3	4,3	12	12,0	7	7,8	16	8,0
Офтальмологические операции	50	20,0	17	24,3	12	12,0	16	17,8	95	18,6

Данные о менструальной функции представлены в таблице 26.

Средний возраст менархе составил $12,6 \pm 1,3$ лет. Средняя продолжительность цикла составила $29,0 \pm 2,6$ дней и не различалась по группам.

Средняя длительность менструации составила $4,8 \pm 1,2$ дня, варьируя от 3 до 7 дней. Более длительными менструации статистически достоверно ($p < 0,001$) были в группах III и IV по сравнению с пациентками I группы, за счёт преобладания доли пациенток с длительностью менструаций более 5 дней ($p < 0,05$). Между пациентками II и III групп достоверная разница по этому показателю также составила $p < 0,001$; между пациентками II и IV групп

достоверная разница была $p < 0,01$. Не отмечено достоверной разницы в длительности менструаций ($p > 0,05$) между больными III и IV групп.

Отмечено статистически достоверное преобладание числа женщин с обильными менструациями (73,1%). При сравнении числа больных с обильными менструациями между группами достоверно большее их число ($p < 0,001$) было в III и IV группах по сравнению с числом больных в I и II группах. Между III и IV группами число больных с обильными менструациями не имело достоверных различий ($p > 0,05$).

Болезненные менструации отметили 13,9 % женщин.

Таблица 26 - Менструальная функция обследованных больных.

Признак	I группа (n=250)	II группа (n=70)	III группа (n=100)	IV группа (n=90)	Всего (n = 510)
Регулярный ритм менструации	100%	100%	100%	100%	100%
Менархе (M±m)	12,7±1,4	12,7±1,4	12,5±1,3	12,4±1,3	12,6±1,3
Продол-ть менструального цикла, (M±m)	28,8±2,7	29,1±2,7	29,2±2,5	29,1±2,4	29,0±2,6
Длительность менструаций					
3 - 5 дней	143 (57,2%)	36 (51,4%)	23 (23%)	28 (31,1%)	230 (45,1%)
более 5 дней	107 (42,8%)*/**	34 (48,6%)*/**	77 (77%)*	62 (68,9%)*	280 (54,9%)
средняя длительность	5,0± 1,2*/**	4,7±1,2*/**	5,8±1,6*	5,7±1,4**	4,8±1,2
	*p<0,05 IV гр/ I и II гр **p<0,05 III гр/ I и II гр				
Интенсивность менструации					
умеренные	83 (33,2%)*	27 (38,6%)*	15(15%)*/**	12(13,3%)*/**	137 (26,8%)
	*p<0,001 I гр/ III гр и IV гр **p<0,001 II гр / III гр и IV гр				
обильные	167 (66,8%)*/**	43(61,4%)*/**	85 (85%)*	78 (86,7%)*	373 (73,1%)
	*p<0,001 III гр / I и II гр **p<0,001 IV гр/ I и II гр				
болезненные	42 (16,8%)	9 (12,6%)	11 (11%)	9 (10%)	71 (13,9%)
безболезненные	208 (76,8%)	61 (87,1%)	89 (89%)	81(90%)	439 (86,1%)

Перенесённая гинекологическая патология отражена в таблице 27.

Таблица 27 - Перенесённая гинекологическая патология у больных с миомой матки.

Заболевания	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n = 510)	
	абс (n)	отн (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)
Сальпингоофорит	120	48,0	25	35,7	42	42,0	40	44,4	227	44,5
НГЭ	60	24,0	21	30,0	26	26,0	25	28,0	132	25,9
Эндометрит	70	28,0	15	21,4	22	22,0	17	18,8	124	24,3
Гиперплазии эндометрия	30	12,0	11	15,7	20	20,0	10	11,1	71	13,9
Полипы эндометрия	38	15,2	18	25,7	23	23,0	19	21,1	98	19,2
Кистама яичника	20	8,0	8	11,4	12	12,0	12	13,3	52	10,2

Достоверно чаще ($p < 0,001$) у больных миомой матки и бесплодием – у 227 (44,5%) был хронический сальпингоофорит. В каждой группе больных были также НГЭ, эндометрит, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, кистомы яичника, но без достоверной разницы в числе больных между ними ($p > 0,05$). Таким образом, в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2-х перенесённых гинекологических заболеваний в анамнезе.

У 473 больных (92,7%) ранее выполнялись различные гинекологические операции. Согласно данным таблицы 26, в III и IV группах больных статистически достоверно ($p < 0,001$) преобладали пациентки, перенесшие в анамнезе гистероскопию и ДВ, соответственно – у 96 (96%) в III группе и у 68 (75,5%) в IV группе по сравнению с пациентками I и II групп, соответственно – у 125(50%) в I и у 44 (62,8%) – в IV группе. При этом между пациентками III и IV групп сохранялись достоверные различия ($p < 0,01$), с преобладанием III группы над IV, а между пациентками I и II групп достоверная разница отсутствует ($p > 0,05$).

Удаление маточных труб была произведена в анамнезе у 36,2% женщин. Необходимо отметить, что 19,7% женщин ранее уже перенесли операции по поводу миомы матки, из них 13% пациенток была выполнена миомэктомия, 3,7% – ЭМА, 2,9% – ФУЗ-абляция. Не отмечено статистически достоверных различий ($p>0,05$) в таких операциях как ЭМА и ФУЗ-абляция между больными всех четырех групп.

Таблица 28 - Оперативные вмешательства в анамнезе по поводу гинекологических заболеваний у больных миомой матки.

Операции	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n = 510)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Гистероскопия +ДВ	125	50,0	44	62,8	96	96,0*	68	75,5*	333	65,3
Резекция яичника	20	8,0	8	11,4	12	12,0	12	13,3	52	10,2
Тубэктомия	105	42,0	22	31,4	38	38,0	20	22,2	185	36,2
Миомэктомия	30	12,0	12	17,1	14	14,0	11	12,2	67	13,1
Эмболизация маточных артерий	7	2,8	6	8,5*	0	0	6	6,6	19	3,7
ФУЗ-абляция	6	2,4	5	7,1*	-	-	4	4,4	15	2,9

Все пациентки, включённые в исследование, страдали бесплодием. Распределение пациенток по типу и длительности бесплодия представлено в таблице 29. Первичное бесплодие было у 196 (38,0%), вторичное – у 314 (62,0%) женщин. Статистически достоверно ($p<0,001$) у пациенток с миомой матки и бесплодием преобладало вторичное бесплодие.

Средняя продолжительность бесплодия составила $4,4\pm 1,9$ года, при этом у большинства пациенток (51%) длительность бесплодия была от 3-х до 5 лет,

длительность бесплодия более 5 лет отмечена у 30% пациенток. При этом статистически достоверно большая доля (58,6%) пациенток с длительностью бесплодия более 5 лет отмечена в II группе ($p < 0,01$).

Таблица 29 - Число женщин, страдающих бесплодием до оперативного лечения.

Данные анамнеза		Вид вмешательства									
		I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n = 510)	
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Первичное бесплодие		100	40	21	30	44	44	31	34,4	196	38
Вторичное бесплодие		150	60	49	70	56	56	59	65,6	314	62
Средняя продолжительность бесплодия		4,14±1,9		4,93±1,6		4,65±1,9		4,6±1,8		4,43±1,9	
Длительность бесплодия (лет)	1-2	58	23,2	8	11,4	15	15	14	15,6	95	19
	3-5	134	53,6	21	30	56	56	50	55,6	261	51
	>5	58	23,2	41	58,6*	29	29	26	28,8	154	30
	* $p < 0,01$ между II гр / I гр										
ВРТ в анамнезе (число больных)		145	58*	45	64,3*	50	50*	48	53,3*	288	56,4
* $p < 0,01$ между I гр / II гр; III гр и IV гр											
Кол-во попыток ВРТ		2,91±1,3		2,97±1,1		2,06±0,7		3,23±0,8		3,36±1,3	
Кол-во попыток ВРТ	1	24	16,5	7	15,6	11	22	0	0	42	14,6
	2 -3	70	48,3*	23	51,1*	38	76*	30	63	161	55,9
	>3	51	35,2**	15	33,3**	1	2**	18	37**	85	29,5
	* $p < 0,05$ между III гр / I гр; II гр ** $p < 0,001$ между III гр / I гр; II гр и IV гр										
Неудачные попытки ВРТ в анамнезе (отсутствие беременности)		78	54*	31	69*	28	56*	30	62,5*	167	58,0
* $p < 0,05$ между IV гр / I гр; III гр * $p < 0,05$ между II гр / I гр; III гр											
Кол-во неудачных попыток ВРТ		3,5±1,7		3,74±2,1		1,79±0,1		3,57±1,1		3,26±1,7	
Кол-во неудачных попыток ВРТ	1		15,6	5	16,1	15	53,6*	0	0	32	19,2
	2 -3	23	29,4**	11	35,5	12	42,9	16	53**	62	37,1
	>3	43	55	15	48,4	1	3,5*	14	47	73	43,7
	* $p < 0,001$ между III гр / I гр; II гр и IV гр ** $p < 0,05$ между IV гр / I гр;										

У 288 (56,4%) пациенток с миомой матки отмечено в анамнезе использование методов ВРТ в лечении бесплодия. Нами не выявлено статистически достоверных различий ($p>0,05$) между группами по числу пациенток с ВРТ в анамнезе.

Среднее количество попыток ВРТ составило $3,36\pm 1,28$ и статистически не различалось по группам. У большинства пациенток с миомой матки проводились неоднократные попытки ВРТ с целью преодоления бесплодия (у 236 из 288, что составило 84%), при этом в основном ВРТ применялись в анамнезе 2-3 раза (55,9%), более 3-х попыток ВРТ было у 29,5% женщин.

У 288 (56,4%) пациенток с миомой матки отмечено в анамнезе использование методов ВРТ в лечении бесплодия. Нами не выявлено статистически достоверных различий ($p>0,05$) между группами по числу пациенток с ВРТ в анамнезе.

Среднее количество попыток ВРТ составило $3,36\pm 1,3$ и статистически не различалось по группам. У большинства пациенток с миомой матки проводились неоднократные попытки ВРТ с целью преодоления бесплодия (у 236 из 288, что составило 84%), при этом в основном ВРТ применялись в анамнезе 2-3 раза (55,9%), более 3-х попыток ВРТ было у 29,5% женщин.

Наличие неудачных попыток ВРТ в анамнезе было у 167 (58%) пациенток (58,0%), при этом статистически значимо большая доля женщин с неудачными попытками ВРТ в анамнезе отмечены во II (69%) группе по сравнению с I (54%), при ($p<0,02$). Между пациентками остальных групп достоверных различий в этом показателе не выявлено ($p>0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев (43,7%) было 3 и более неудачные попытки ВРТ в анамнезе. Достоверно меньшее их число ($p<0,001$) было в III группе – у 1 пациентки (3,5%) по сравнению с I, II и IV группами, соответственно у 43 (55%), у 15 (48,4%) и у 14 (47%). В III группе это

была пациентка с субмукозной миомой матки, ранее направленная на оперативное лечение.

Анализ данных по репродуктивной функции пациенток с миомой матки и вторичным бесплодием до оперативного лечения приведён в таблице 30.

Среднее число беременностей у них было $1,98 \pm 0,8$. У пациенток с миомой матки до оперативного лечения нами отмечено, статистически значимое меньшее число (39,5%) беременностей, завершившихся родами, по сравнению с числом (60,5%) случаев неблагоприятного завершения беременности (аборты, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности), при ($p < 0,001$).

Статистически достоверное преобладание пациенток с самопроизвольными выкидышами в анамнезе отмечено у больных **III группы** по сравнению с пациентками I и II групп. Так, между III и I группами, соответственно **29,6%** и 13,4%, при $p < 0,01$, а между III и II группами, соответственно **29,6%** и 15%, при $p < 0,02$.

После проведения программ ВРТ наступило 127 беременностей (20,4%). Из них родами они завершились лишь у 27 (20,5%) пациенток, что также было статистически значимо меньше ($p < 0,001$) по сравнению с общим числом случаев (78,7%) неблагоприятных исходов беременности (аборты, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности).

У 56 (44,1%) больных беременность, наступившая после проведения программ ВРТ, завершилась самопроизвольным выкидышем (СВ) в различные сроки. При этом статистически достоверно большее число пациенток с СВ была в **III группе** – у **15 (53,4%)** по сравнению с IV группой – у 7 (38,8%), при $p < 0,001$. Между пациентками с СВ после ВРТ в III и I группах, соответственно у **15 (53,4%)** и у 27 (40,3%), различие также было достоверно ($p < 0,01$). Между пациентками II и III групп, соответственно у 7 (50%) и у 15 (53,4%) достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 30 - Репродуктивный анамнез пациенток с миомой матки и вторичным бесплодием до оперативного лечения.

Данные анамнеза		Вид вмешательства									
		I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n = 510)	
		абс (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)	абс (n)	отн (%)
Число женщин с беременностью в анамнезе		150	60	49	70	56	56	59	65,5	314	61,6
Число беременностей (всего)		299		100		108		115		622	
Среднее число беременностей		1,9±0,7		2,0±0,8		1,9±0,4		1,9±0,5		1,98±0,8	
Исходы беременностей	Эктопическая беременность	25	8,3	10	10,0	8	7,4	11	9,6	54	8,7
	Искусственное прерывание беременности	100	33,4	39	39,0	28	25,9	45	39,1	212	34,1
	Самопроизвольные выкидыши	40	13,4	15	15,0	32	29,6	23	20,0	110	17,7
	Роды	134	40,0	36	36,0	40	37,0	36	31,3	246	39,5
Число беременностей, наступивших при проведении ВРТ (всего)		67	22,4	14	14,0	28	20,3	18	15,6	127	20,4
Исходы беременностей после ВРТ	Эктопическая беременность	19	28,4	3	21,4	8	28,5	5	27,7	35	27,5
	Искусственное прерывание беременности	5	7,5	1	7,1	1	3,5	2	11,1	9	7,1
	Самопроизвольные выкидыши	27	40,3	7	50,0	15	53,4	7	38,8	56	44,1***
	Роды	16	23,8	3	21,4	4	14,3	4	22,2	27	21,3**
p<0,01 * p<0,01											

Перед операцией всем пациенткам было проведено бимануальное влагалищное исследование и УЗИ органов малого таза, а также МРТ у пациенток с перенесёнными ранее оперативными вмешательствами по поводу миомы матки (ЭМА, ФУЗ-абляция, миомэктомия).

Размеры матки у больных миомой матки определялись по данным бимануального влагалищного исследования (Табл. 31). У достоверно большего ($p<0,001$) числа больных - у **413 (81%)** отмечена величина матки, соответствующая 5 – 15 неделям условной беременности, по сравнению с числом больных – 97 (19%) с величиной матки 16 и более недель. При сравнении по группам величина матки 5 – 15 недель достоверно чаще ($p<0,001$) была у пациенток **I группы – у 228 (91,2%)**, отличаясь от таковой у больных II - у 20 (28,6%) и IV – у 65 (72,2%) групп. **В IV группе** при достоверности $p<0,001$ больных с величиной миоматозной 5 – 15 недель было больше по сравнению со II группой. У всех больных III группы (100%) размеры матки соответствовали 5 – 15 неделям условной беременности.

Что касается величины матки, соответствующей 16 и более недель, то большее число пациенток с этим показателем отмечено во II группе – у 50 (71,4%) и достоверно отличалось ($p<0,001$) с таковым у пациенток I группы – у 22 (8,8%) и IV группы - у 25 (27,8%).

Средняя величина матки (в неделях) составила $12,3 \pm 3,9$ и не имела достоверных отличий от таковой у пациенток всех четырех групп. При сравнении этого показателя по группам выявлена достоверно большая $p<0,01$ его величина у пациенток **II группы ($17 \pm 4,0$)**, чем у пациенток I ($11,53 \pm 3,2$), III ($9,1 \pm 1,9$) и IV ($13,84 \pm 2,5$) групп, соответственно.

Таблица 31 - Величина матки по данным влагалищного исследования.

Показатель	Вид вмешательства								Всего (n=510)	
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)			
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
5-15 недель	228	91,2	20	28,6	100	100	65	72,2	413	81
16 и более недель	22	8,8 ^{*/**}	50	71,4 [*]	0	0	25	27,8 ^{*/**}	97	19
	*/**p<0,001									
Средняя величина матки, недели (M±m)	11,53 ± 3,2 ^{*/**}		17,47 ± 4,0 [*]		9,1 ± 1,9 ^{*/**}		13,84 ± 2,5 ^{*/**}		12,3±3,9	
	*p<0,05 **p<0,005									

Данные УЗИ с описанием величины матки, размеров, количества и локализацией узлов миомы представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Величина матки и миоматозных узлов по данным (УЗИ).

Размеры	Вид вмешательства			
	I группа (n=250)	II группа (n=70)	III группа (n=100)	IV группа (n=90)
Длина матки, см	14,93 ± 3,25	16,17 ± 3,31	6,25 ± 1,24	15,75 ± 2,13
Переднезадний размер матки, см	11,15 ± 2,13	12,05 ± 3,17	7,10 ± 1,5	10,35 ± 2,30
Ширина матки, см	13,17 ± 4,45	14,75 ± 3,15	7,17 ± 2,27	11,87 ± 3,56
Средний диаметр узлов, см	6,75 ± 2,51	8,82 ± 2,3 [*]	2,17 ± 1,3	7,90 ± 2,87

Были отмечены статистически значимо большие размеры миоматозных узлов в II группе по сравнению с другими группами (6,8±2,5; 8,8±2,3; 2,17±1,3; 7,9±2,9 соответственно, p<0,05).

На таблице 33 дано количество миоматозных узлов по данным УЗИ малого таза. Согласно данным таблицы 33, у наибольшего числа больных миомой матки – у **279 (54,7%)** статистически достоверно ($p<0,001$) преобладало количество миоматозных узлов **от одного до трех**, по сравнению с числом больных 231 (45,3%) , у которых количество миоматозных узлов было четыре и более. При сравнении по группам наибольшее число больных миомой матки с числом миоматозных узлов от одного до трех статистически достоверно ($p<0,001$) отмечено в **III группе – у 86 (86%)** по сравнению с I у 146 (58,4%), со II – у 14 (20%) и IV – у 33 (36,6%) группами.

Таблица 33 - Количество миоматозных узлов у пациенток репродуктивного возраста в группах миомэктомий (по данным УЗИ).

Кол-во узлов	Вид вмешательства							
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
От 1 до 3	146	58,4	14	20,0	86	86,0	33	36,6
4 и более	104	41,6*	56	80,0*	14	14,0*	57	63,3*
	* $p<0,01$ между II гр/I гр; III гр и IV гр; между IV гр/ I и III гр							
Среднее число узлов (M±m)	4,2 ±1,9 ^{*/**}		7,02 ±4,0 ^{*/**}		2,43 ±0,9 ^{*/**}		3,81 ±1,2 ^{*/**}	
	* $p<0,001$ между III гр / I гр; II гр и IV гр ** $p<0,001$ между II гр/I гр; III гр и IV гр							

Локализация миоматозных узлов у обследованных больных представлена в таблицах 34 и 35. Большинство узлов располагалось по передней и задней стенкам матки (табл. 34).

Таблица 34 - Локализация узлов миомы матки в обследованных группах (по данным УЗИ).

Локализация миоматозных узлов	Вид вмешательства							
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
По передней стенке	105	42,0	23	32,9	29	29,0	33	36,6
По задней стенке	77	31,0	15	21,4	43	43,0	18	20,0
В перешейке	42	16,8	20	28,6	14	14,0	20	22,2
В дне матки	26	10,2	12	17,1	14	14,0	19	21,1
Всего	250	100	70	100	100	100	90	100

Таблица 35 - Расположение миоматозных узлов в матке (по данным УЗИ)

Локализация миоматозных узлов	Вид вмешательства							
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Субсерозные	55	22,0	14	20,0	-	-	11	12,3
Интерстициальные	165	66,0	29	41,4	-	-	32	35,5
Субмукозные	-	-	-	-	100	100	90	100,0
Смешанная локализация узлов	30	12,0	27	38,5	-	-	47	52,2

Субсерозные миоматозные узлы достоверно чаще ($p<0,02$) были отмечены у больных **I** группы по сравнению с больными **IV** группы, соответственно – у **55 (22%)** и у 11 (12,3) больных. При сравнении данных **I** и **II** групп, соответственно 55 (22%) и 14 (20%), достоверной разницы не выявлено.

В **I** группе также достоверно чаще ($p<0,001$) преобладали пациентки с **интерстициальной** локализацией миоматозных узлов – у **165 (66%)** по сравнению с пациентками **II** и **IV** групп, соответственно у 29 (41,4%) и 32 (35,5%).

Субмукозная локализация миоматозных узлов наблюдалась преимущественно у пациенток **III** и **IV** групп (у 100%).

Смешанная локализация миоматозных узлов достоверно чаще ($p<0,001$) отмечалась у больных **IV** группы - у **47 (52,2%)** по сравнению с больными **I** группы – у 30 (12%), а при сравнении со **II** группой - 27 (38,5%) достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Немаловажной явилась также оценка отношения к полости матки узлов миомы матки с их интерстициальной и смешанной локализацией по данным УЗИ, в том числе оценка расстояния между полостью матки и полюсом доминантного узла, не деформирующего полость матки. Данные результаты представлены в таблице 36.

Согласно данным таблицы 36, у 330 пациенток с интерстициальным или смешанным расположением узлов отмечалась деформация полости матки доминантным узлом в 21% случаев или его близкое расположение к полости матки (расстояние до эндометрия ≤ 5 мм) в 29,4% случаев.

Таблица 36 - Отношение к полости матки узлов миомы матки с интерстициальной и смешанной локализацией (по данным УЗИ).

Локализация узлов		Вид вмешательства									
		I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n =510)	
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Интерстициальные	Всего	165	66,0	29	41,4	-	-	32	35,5	226	44,3
	Без деформации	97	38,8	11	15,7	---	---	21	23,3	129	25,3
	Расстояние до эндометрия ≤5 мм	62	24,8	5	7,1	---	----	9	10,0	76	14,9
	Расстояние до эндометрия >5 мм	35	14,0	6	8,6	----	----	12	13,3	53	10,4
	С деформацией	68	27,2	18	25,7	----	----	11	12,2	97	19,0
Смешанная	Всего	30	12,0	27	38,5	-	-	47	52,2	104	20,4
	Без деформации	19	7,6	13	18,6	---	----	24	26,6	56	11,0
	Расстояние до эндометрия ≤5 мм	6	2,4	5	7,1	----	----	10	11,1	21	4,1
	Расстояние до эндометрия >5 мм	13	5,2	8	11,4	----	----	14	15,5	35	6,9
	С деформацией	11	4,4	14	20,0	----	----	23	25,6	48	9,4

Таким образом, анализ клинических и анамнестических данных и результатов обследования показал, что средний возраст пациенток составил $36,2 \pm 5,68$ года. Большинство пациенток относились к возрастной категории 31-40 лет ($p < 0,001$).

Основными жалобами больных миомой матки, включённых в данный раздел исследования, были: бесплодие (100%), обильные (73,1%), длительные (54,9%), болезненные менструации (13,9%), нарушение функции соседних органов (22,2%).

Длительность менструации в среднем составила $4,8 \pm 1,2$ дня. Более длительными менструации также статистически достоверно были в III и IV группах по сравнению с двумя другими группами, за счёт преобладания доли пациенток с длительностью менструаций более 5 дней ($p < 0,001$).

Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у них статистически достоверно преобладали ($p < 0,001$) детские инфекционные заболевания, без достоверной разницы между группами.

Из перенесенных гинекологических заболеваний достоверно чаще ($p < 0,001$) у больных миомой матки и бесплодием был хронический сальпингоофорит. В каждой группе больных были также НГЭ, эндометрит, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, кистомы яичника, но без достоверной разницы в числе больных между ними ($p > 0,05$). Таким образом, в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2-х перенесённых гинекологических заболеваний в анамнезе.

Хирургическое лечение по поводу различных гинекологических заболеваний было в анамнезе у 92,7% пациенток с миомой матки, самым частым вмешательством (65%) в анамнезе были гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса.

Необходимо отметить, что ранее уже перенесли операции по поводу миомы матки 19,7% женщин: миомэктомия – в 13%, ЭМА – 3,7%, ФУЗ-абляция – в 2,9%. Не отмечено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в таких операциях как ЭМА и ФУЗ-абляция между больными всех четырех групп.

Все пациентки, включённые в исследование, страдали бесплодием: первичным – 196 (38,0%), вторичным – 314 (62,0%). Статистически достоверно ($p < 0,001$) у пациенток с миомой матки и бесплодием преобладало вторичное бесплодие. Длительность бесплодия в среднем составила $4,4 \pm 1,9$ года, при этом у большинства пациенток (51%) длительность бесплодия была от 3-х до 5 лет, длительность бесплодия более 5 лет отмечена у 30% пациенток. При этом

статистически достоверно большая доля (58,6%) пациенток с длительностью бесплодия более 5 лет отмечена в II группе ($p < 0,001$).

Более половины - 288 (54,5%) пациенток с миомой матки прибегли в анамнезе к использованию методов ВРТ в лечении бесплодия. Среднее количество попыток ВРТ составило $3,36 \pm 1,3$. У большинства пациенток (84%) с миомой матки проводились неоднократные попытки ВРТ с целью преодоления бесплодия, при этом в основном ВРТ применялись в анамнезе 2-3 раза (55,8%), более 3-х попыток ВРТ было у 29,1% женщин.

Эффективность ВРТ в анамнезе у пациенток с ВРТ после операции не имели достоверных различий ($p > 0,05$) между группами: в группе А у 16 (23,9%) и в группе В у 15 (25%).

Неудачные попытки ВРТ в анамнезе были у 167 из 278 женщин, что составило 60%. Не выявлено статистически достоверной разницы между группами по числу пациенток с неудачными попытками ВРТ в анамнезе и среднее число неудачных попыток ВРТ не имели достоверных различий между группами.

Обращает внимание тот факт, что в большинстве случаев (43,7%) было 3 и более неэффективные программы ЭКО в анамнезе.

У пациенток с миомой матки и вторичным бесплодием до оперативного лечения среднее число беременностей было $1,98 \pm 0,8$, у них отмечено статистически значимо меньшее число (39,5%) беременностей, завершившихся родами, по сравнению с числом (60,5%) случаев неблагоприятного завершения беременности (аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности). Наступление беременностей после проведения программ ВРТ отмечено в 20,4% случаев от общего числа всех беременностей (127 из 622), при этом обращала на себя внимание низкая частота родов (21,3%) и высокая частота (78,1%) неблагоприятных исходов беременности (аборт, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности).

Большинство беременностей (44,1%), наступивших после проведения программ ВРТ, завершились самопроизвольными выкидышами в различные сроки, данный показатель был также статистически значимо большим по сравнению с другими показателями исходов беременностей (27,5%, 7,1% и 20,9%, соответственно, $p < 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Показаниями к операции у больных миомой матки были характерные клинические проявления заболевания, представлены в таблице 37.

Операции	Вид вмешательства									
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n=510)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Боли в нижних отделах живота	100	40,0	30	42,9	34	34,0	35	38,9	199	39,0
Обильные менструации	167	66,8	43	61,4	85	85	78	86,7	373	73,1
Болезненные менструации	42	16,8	9	12,6	11	11	9	10	71	13,9
Длительные менструации	107	42,8	34	48,6	77	77	62	68,9	280	54,9
Нарушение функции соседних органов	57	22,8	28	40,0	12	12,0	16	17,7	113	22,2
Большие размеры миоматозных узлов или матки	75	30,0	34	48,5	----	-----	23	25,6	132	25,8
Отмеченный рост миоматозных узлов	85	34,0	27	38,6	10	10,0	27	30,0	149	29,2
Бесплодие	250	100,0	70	100,0	100	100,0	90	100,0	510	100

Таблица 37 - Показания к операции у больных миомой матки.

Большинство пациенток отмечала обильные (73,1%) и/или длительные менструации (54,5%), вызванные размерами и локализацией миоматозных узлов, которые приводили к постгеморрагической анемии различной степени тяжести

у 41,0%. Жалобы на боли в нижних отделах живота предъявляли 39% пациенток, отмеченный рост миоматозных узлов наблюдался у 29,2% пациенток, включённых в данный раздел исследования.

В ходе операций помимо оценки количества миоматозных узлов, их расположения и размеров, объёма интраоперационной кровопотери, длительности операции, нами выделены некоторые особенности (тип субмукозного узла, интралигаментарное и перешеечное расположение узлов миомы, повышенная кровоточивость тканей, нарушение кровоснабжения в узле, вскрытие полости матки, наличие конгломерата узлов, наличие спаечного процесса), которые представлены в таблице 38. Так, интралигаментарное расположение миоматозных узлов отмечено 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 вылуцивании миоматозных узлов – у 21,8%, наличие конгломератов миоматозных узлов – у 19,2%, повышенная кровоточивость тканей – у 14,3%, спаечный процесс в малом тазу – у 10,6%. Достоверно меньшая длительность операции ($p < 0,05$) отмечалась в III группе, которая составила $40,3 \pm 15,6$ минуты, объем операционной кровопотери так же был достоверно ($p < 0,05$) меньше в этой группе ($52,3 \pm 31,0$ мл). Таким образом, практически у каждой второй пациентки произведённая миомэктомия являлась операцией повышенной сложности, требовавшей соответствующей квалификации хирургической бригады.

После вылуцивания миоматозного узла целостность стенки матки вне зависимости от использовавшегося для миомэктомии доступа (лапароскопии или лапаротомии) восстанавливалась послойно путем наложения двухрядного шва с использованием современных ареактивных шовных материалов.

Особенности операции	Группы							
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Субмукозный узел 0-1 типа	-	-	-	-	56	56,0	38	42,2
Субмукозный узел 2 типа	-	-	-	-	44	44,0	52	57,7
Интралигаментарное расположение узла	90	36,0	21	30,0	-	-	12	13,3
Перешеечное расположение узла	85	34,0	27	38,6	-	-	22	24,4
Узел с нарушением кровоснабжения	30	12,0	11	15,7	-	-	8	8,9
Размеры узла $\geq 15,0$ см	40	16,0	20	28,6	-	-	11	12,2
Вскрытие полости матки при вылушивании узла	72	28,8	21	30,0	---	----	18	20,0
Наличие конгломератов узлов	56	22,4	30	42,8	---	----	12	13,3
Спаечный процесс в малом тазу	25	10,0	17	24,3	-	-	12	12,4
Повышенная кровоточивость тканей	41	16,4	23	32,8	-	-	9	10,0
Интраоперационная кровопотеря, мл	191,3 \pm 150,7		420,5 \pm 263,1		52,3 \pm 31,0		210,5 \pm 115,9	
Длительность операции, мин	113,5 \pm 32,4		109,7 \pm 29,6		40,3 \pm 15,6		122,3 \pm 31,4	

Таблица 38 - Особенности миомэктомий, выполненных разными доступами

В послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия, направленная на профилактику инфекционных и тромбоэмболических осложнений, лечение анемии, симптоматическая терапия, физиотерапия, ранняя активизация больных. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Через 1 месяц после оперативного лечения пациентки приглашались на контрольный осмотр.

Результаты хирургического лечения (рецидив заболевания, реализация репродуктивной функции, течение беременности) отслеживались в сроке до 2 лет после миомэктомии.

Анализ отдалённых результатов хирургического лечения больных миомой матки с применением различных оперативных доступов показал, что за период наблюдения до 2-х лет рецидивы миомы матки отмечены у 24,3% женщин, при этом достоверно значимых различий по группам в частоте рецидивов в зависимости от доступа не было отмечено: после лапаротомии – у 28,6% женщин, после лапароскопии – у 23,6%, после гистерорезектоскопии – у 19% и при сочетанном эндоскопическом вмешательстве – у 28,8 % случаев.

Планирование беременности разрешалось через 3 месяца в III группе и через 6-8 месяцев в остальных группах. Все пациентки были повторно консультированы репродуктологом, проведены программы ВРТ.

Пациенткам, включённым в исследование, проводилось лечение бесплодия в протоколе ЭКО+ICSI с контролируемой стимуляцией функции яичников и переносом в полость матки нативных эмбрионов (300 женщин - 58,8%) или криопротокол (210 пациенток - 41,2%).

Результаты восстановления репродуктивной функции представлены в таблице 39.

После проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ беременность наступила у 226 (44,3%) пациентки, что статистически достоверно ($p<0,001$) больше аналогичного показателя до оперативного лечения (23,7%), данная тенденция прослеживается во всех группах больных независимо от доступа.

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. Данный показатель был наибольшим в группе пациенток, перенёсших гистерорезектоскопию, миомэктомию (71,4%). Анализ исходов

беременностей до и после миомэктомии показал статистически достоверное увеличение доли пациенток с беременностью, завершившейся родами, в 2 раза (22,3% и 58,8%, соответственно, $p<0,001$), а также уменьшение количества самопроизвольных выкидышей в 2 раза (46,2% и 23,3%, соответственно, $p<0,001$).

Таблица 39 - Репродуктивная функция женщин после миомэктомии

Репродуктивная функция женщин		Вид вмешательства										
		I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)		Всего (n = 510)		
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	
Проведение программ ВРТ после операции		250	100	70	100	100	100	90	100	510	100	
Наступ беременности	До операц	67	26,8	14	20,0	28	28,0	18	20,0	121	23,7	
	После операции	108	43,2	28	40,0	49	49,0	41	45,5	226	44,3	
		$p<0,001$		$p<0,01$		$p<0,001$		$p<0,001$		$p<0,001$		
Исходы беременностей	Экт бер	До операц	19	28,3	3	21,4	8	28,6	5	27,7	35	28,9
		После опер	20	18,5	4	14,2	9	18,3	8	19,5	41	18,1
	Аборты	До операц	5	7,4	1	7,1	1	3,5	2	11,1	9	7,4
		После операции	0	0	2	7,1	0	0	1	2,4	3	1,4
	С/вык-ши	До операц	27	40,3	7	50,0	15	53,4	7	38,8	56	46,2
		После операции	27	25,0	8	28,6	5	10,2	9	21,5	56	24,8
				$p<0,05$				$p<0,001$				$p<0,001$
	* $p<0,01$ III гр / I гр II гр IV гр											
	Роды	До операц	16	23,8	3	21,4	4	14,3	4	22,2	27	22,3
		После операции	61	56,5*	14	50,0*	35	71,4*	23	56,1*	133	58,8
		$p<0,001$		$p<0,05$		$p<0,001$		$p<0,01$		$p<0,001$		

Таким образом, миомэктомия, выполненная различными доступами, является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ в 1,5 раза (OR 2.396, 95%CI 1,120-5,124), уменьшению частоты репродуктивных потерь в 2 раза (OR

2.796, 95%CI 1,712-4,567) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в 2 раза (OR 8.168, 95%CI 4,820-13,842).

Осложненное течение беременности после проведенной миомэктомии отмечено у 48,1% женщин, при этом чаще (34,9%) всего угроза прерывания беременности в различные сроки (табл. 40).

Таблица 40 - Течение беременности у женщин после миомэктомии, выполненной разными доступами

Осложнения беременности	Вид вмешательства								Всего (n=189)	
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)			
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Предлежание плаценты	2	2,2	1	4,3	1	2,5	1	5,88	5	2,6
Угроза прерывания беременности	33	36,2	10	43,4	12	30,7	11	30,6	66	34,9*
Плацентарная недостаточность	4	4,4	2	8,7	1	2,6	3	8,3	10	5,3
Преэклампсия	5	5,5	1	4,3	2	5,1	2	5,5	10	5,3
Всего	44	48,4	14	60,8	16	41,0	16	44,4	91	48,1

75,1% женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения (табл. 41), самопроизвольные роды через естественные родовые пути были у 24,9% пациенток.

У 72,5% пациенток кесарево сечение было выполнено в плановом порядке и у 27,5% было произведено экстренное кесарево сечение по акушерским показаниям: слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, острая гипоксия плода.

Таблица 41 - Тактика родоразрешения после миомэктомии, выполненной разными доступами

Способ родоразрешения	Вид вмешательства								Всего (n=189)	
	I группа (n=250)		II группа (n=70)		III группа (n=100)		IV группа (n=90)			
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Кесарево сечение	79	86,8	21	91,3	14	35,9	28	77,8	142	75,1
Роды через естественные родовые пути	12	13,2	2	8,7	25	64,1	8	22,2	47	24,9

Таким образом, при анализе отдалённых результатов хирургического лечения различными доступами больных миомой матки и бесплодием рецидив миомы матки составил 24,3% женщин за период наблюдения до 2-х лет.

После проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ беременность наступила у 59% пациенток. В большинстве случаев беременности завершились родами (58,1%), что превышало суммарную долю (41,8%) неблагоприятных исходов беременности (внематочная беременность, аборт, самопроизвольные выкидыши в различные сроки) в 1,4 раза.

У 288 пациенток с наличием ВРТ в анамнезе после проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ наступление беременности отмечено в 37% случаев, что в 1,5 раза статистически достоверно ($p<0,001$) больше аналогичного показателя до оперативного лечения (23,7%).

Анализ исходов беременностей до и после миомэктомии у больных с наличием ВРТ в анамнезе показал статистически достоверное увеличение доли пациенток с беременностью, завершившейся родами, в 2 раза (22,3% и 48,6%, соответственно, $p<0,001$), а также уменьшение количества самопроизвольных выкидышей в 2 раза (46,2% и 23,3%, соответственно, $p<0,001$) после проведения программ ВРТ. Беременности протекали с осложнением у 48,1% женщин. Наиболее частым осложнением при беременности была угроза прерывания беременности, которая наблюдалась у 34,9% больных.

75,1% женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения, самопроизвольные роды через естественные родовые пути были у 24,9% пациенток. Ни в одном случае не отмечено признаков несостоятельности рубца на матке во время беременности и родов, каким бы доступом она ни была выполнена. После гистероскопической миомэктомии пациентки могут быть родоразрешены через естественные родовые пути при отсутствии акушерских противопоказаний.

Миомэктомия является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты наступления беременности в программах ВРТ в 1,5 раза (OR 2.396, 95%CI 1,120-5,124), уменьшению частоты репродуктивных потерь в 2 раза (OR 2.796, 95%CI 1,712-4,567) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами в 2 раза (OR 8.168, 95%CI 4,820-13,842). Следует отметить, что после выполнения миомэктомии с использованием эндоскопических доступов частота реализации репродуктивной функции, по данным нашего исследования, статистически достоверно больше, чем при выполнении миомэктомии лапаротомным доступом.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет анализ клинических и анамнестических данных и результатов лечения пациенток с двумя и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе, а также выявление возможных факторов риска повторных неудач ВРТ.

По данным нашего исследования две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 135 из 288 пациенток с наличием ВРТ в анамнезе (46,9%). Мы посчитали целесообразным ретроспективно разделить этих пациентов на две группы в зависимости от результатов программы ЭКО, проведённой после оперативного лечения. В группу А вошли 59 пациенток с отсутствием беременности после проведённой программы ВРТ, в группу Б – 76 женщин с наступившей и подтверждённой при УЗИ беременностью в результате ВРТ.

Пациенткам, включённым в исследование, проводилось лечение бесплодия в протоколе ЭКО+ICSI в цикле контролируемой стимуляции

яичников и переносом в полость матки нативных эмбрионов или криопротокол. Перенос эмбриона в цикле стимуляции использовался у 33 (55,9%) пациенток группы А и у 39 (51,3%) пациенток группы Б, криопротокол проводился 26 (44,1%) пациенток группы А и 37 (48,7%) пациенток группы Б.

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 42.

Среди пациенток с двумя и более неэффективными попытками ЭКО отмечено преобладание числа женщин старше 30 лет (84%). Также при сравнении групп А и Б отмечено статистически значимо большее число 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 больше ($37,4 \pm 5,27$ и $35,1 \pm 4,87$ лет, соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 42 - Распределение больных с миомой матки по возрасту

Возраст	Вид вмешательства			
	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
28-30 лет	8	13,6	14	18,4
31-40 лет	28	47,5	46	60,5
41-45 лет	23	38,9*	16	21,1
Средний возраст по группам	37,4±5,27*		35,1±4,87	
*p<0,05				

Таким образом, **возраст женщины при вступлении в программу ВРТ старше 40 лет оказался фактором риска нескольких неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных миомой матки (OR 2.396, 95%CI 1,120-5,124).**

Жалобы больных представлены в таблице 43.

Таблица 43 - Жалобы больных миомой матки.

Жалобы больных миомой матки	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Боли в нижних отделах живота	24	40,6	32	42,1
Обильные менструации	39	66,1	47	61,8
Болезненные менструации	10	16,9	9	11,8
Длительные менструации	25	42,4	36	45,6
Нарушение функции соседних органов	13	22,0	18	23,6
Бесплодие	59	100,0	76	100,0

Нами не отмечено каких-либо различий между группами, так и в целом от общей группы больных миомой матки в структуре и характере предъявляемых жалоб.

Анализ структуры перенесённых соматических заболеваний и оперативных вмешательств не выявил каких-либо различий между группами: наиболее частыми экстрагенитальными заболеваниями были заболевания органов пищеварения и дыхания, а наиболее частой операцией в анамнезе была аппендэктомия.

Менструальная функция пациенток сравниваемых групп достоверно не отличались: возраст менархе составил $12,5 \pm 1,4$ лет, длительность менструального цикла в среднем $28,8 \pm 0,9$ дня, продолжительность менструаций - $4,8 \pm 1,2$ дня.

Таблица 44 - Характеристика репродуктивной функции пациенток с миомой

Характеристика репродуктивной функции пациенток с миомой		Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)	
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Первичное бесплодие		19	32,2	21	27,6
Вторичное бесплодие		40	67,7	55	72,3
Средняя продолжительность бесплодия		5,64±2,81*		4,61±2,48*	
Длительность бесплодия (лет)	1-2	10	16,9	16	21,0
	3-5	15	25,4	30	39,9
	>5	34	57,6*	30	39,9
Среднее кол-во неэффективных попыток ВРТ		4,57±1,56		4,10±1,55	
Количество неэффективных попыток ВРТ	2 -3	11	48,3	26	34,2
	>3	48	81,3*	50	65,8*
*p<0,05					

маткой с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе

При анализе показателей **репродуктивной функции** пациенток (таблица 44) выявлена статистически значимо большая длительность бесплодия (5,64±2,81 и 4,61±2,48 лет, соответственно, p<0,05), преобладание доли женщин с длительностью бесплодия более 5 лет в группе с неэффективной последующей программой ВРТ (57,6% и 39,9%, соответственно, p<0,05), а также преобладание доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (81,3% и 65,8%, соответственно, p<0,05).

Как свидетельствуют приведённые в таблице 44 данные, **длительность бесплодия более 5 лет (OR 2.085, 95%CI 1,044-4,164) и наличие 3 и более неэффективных попыток ЭКО в анамнезе (OR 2.269, 95%CI 1,011-5,094) явились факторами риска повторных неблагоприятных исходов при использовании методов ВРТ у больных миомой матки.**

Перенесенные гинекологические заболевания отражена в таблице 45.

Таблица 45 - Перенесённая гинекологическая патология у больных с миомой матки с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе

Сопутствующая гинекологическая патология	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)		Всего (n=135)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Сальпингоофорит	12	20,3	19	25,0	31	22,9
Наружный генитальный эндометриоз	31	52,5*	26	34,2*	57	42,2
Эндометрит	18	30,5*	12	15,8*	30	22,2
Гиперплазии эндометрия	8	13,6	14	18,9	22	16,3
Полипы эндометрия	20	33,9	32	43,4	52	38,5
Киста яичника	5	8,5	9	11,8	14	10,4
*p<0,05						

Наиболее часто у больных миомой матки в анамнезе были хронический сальпингоофорит, наружный генитальный эндометриоз, хронический эндометрит и полипы эндометрия (22,9%, 42,2%, 22,2%, и 38,5%, соответственно), в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2-х перенесённых гинекологических заболеваний в анамнезе. При этом статистически достоверно чаще в группе с неудачной попыткой ВРТ после оперативного вмешательства (группа А) 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.

Наличие наружного генитального эндометриоза (OR 2.129, 95%CI 1,061-4,274) и эндометрита (OR 2.341 95%CI 1,022-5,364) являются

факторами повторных неудачных программ ВРТ у пациенток с миомой матки и двумя и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Структура ранее перенесённых операций в анамнезе по поводу гинекологических заболеваний у больных миомой и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе представлена в таблице 46.

Среди перенесённых оперативных вмешательств по поводу гинекологических заболеваний отмечено преобладание гистероскопий и отдельных диагностических выскабливаний эндометрия и эндоцервикса (у 104 из 135 больных, что составило 77%). У 49 (36,3%) пациенток были оперативные вмешательства по поводу миомы матки (миомэктомия – 14,1%, ЭМА – 13,3%, ФУЗ-абляция – 8,8% случаев). В группе А отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3% и 7,8%, соответственно $p < 0,05$) и ФУЗ-абляции (15,2% и 3,9%, соответственно $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой Б.

Таблица 46 – Операции в анамнезе по поводу гинекологических заболеваний у больных миомой матки и неэффективными

Оперативные вмешательства	Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)		Всего (n=135)	
	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Гистероскопия +РДВ	46	77,9	58	76,3	104	77,0
Резекция яичников	5	8,5	9	11,8	14	10,4
Тубэктомия	25	42,4	24	31,6	49	36,3
Миомэктомия	7	11,9	12	15,8	19	14,1
Эмболизация маточных артерий (ЭМА)	12	20,3	6	7,8*	18	13,3
ФУЗ-абляция	9	15,2	3	3,9*	12	8,8
* $p < 0,05$						

попытками ЭКО в анамнезе

Наличие ранее перенесённых оперативных вмешательств, таких как ЭМА (OR 2.979, 95%CI 1,045-8,490) и ФУЗ-абляция (OR 4.380, 95%CI 1,129-16,985), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе является фактором риска повторных неудачных программ ВРТ.

При анализе результатов обследования нами отмечено отсутствие статистических различий в величине матки, среднем диаметре миоматозных узлов (таблица 47).

Отмечено статистически достоверное преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неудачной 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 (37,1% и 27,9%, соответственно, $p < 0,05$) или располагающегося на расстоянии менее 5 мм по отношению к эндометрию (55,6% и 44,9%, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 47 - Результаты УЗИ до операции у больных миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе

Исследуемые показатели		Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)	
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Средняя величина матки		10,53 ± 3,8		11,51 ± 3,2	
Средний размер узлов, см		7,75 ± 2,54		6,98 ± 2,86	
Кол-во узлов	1-3	24	40,7	30	39,5
	4 и более	35	59,3	46	60,5
Общее число узлов		254		362	
Среднее число узлов		4,53 ± 2,31		4,76 ± 2,61	
Локализация узлов	субсерозные	29	11,4	61	16,9
	интерстициальные	98	38,5	158	38,7
	субмукозные	56	22,0**	32	8,8
	смешанные	71	27,9	111	30,7
Отношение к полости матки доминантных интерстициальных или узлов смешанной локализации	Кол-во узлов	169		269	
	Без деформации	106	62,7*	194	72,1
	Расстояние до эндометрия ≤ 5 мм	94	55,6*	121	44,9
	Расстояние до эндометрия > 5 мм	12	7,1**	73	27,1
	С деформацией	63	37,3*	75	27,9
*p<0,05 **p<0,001					

Наличие субмукозной миомы (OR 2.917, 95%CI 1,825-4,661), наличие миомы, деформирующей полость матки (OR 1.537, 95%CI 1,02-2,317), наличие доминантного узла миомы, расположенного близко к полости матки (OR 1.822, 95%CI 1,207-2,750), у пациенток с миомой матки и

неэффективными попытками ЭКО в анамнезе является фактором риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Особенности операций больных миомой матки с неудачными программами ВРТ в анамнезе представлены в таблице 48.

Таблица 48 - Результаты хирургического лечения.

Особенности оперативного вмешательства		Группа А (n=59)		Группа Б (n=76)		Всего (n=135)	
		абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)	абс. (n)	отн. (%)
Доступ оперативного вмешательства	ЛС	16	27,1	21	27,6	37	27,4
	ЛТ	8	13,6	13	17,1	21	15,6
	ГРС	18	20,5	19	25,0	37	27,4
	ЛС+ГРС	17	28,8	23	30,2	40	29,6
Вскрытие полости матки при вылуцивании узла		12	20,3*	6	7,9	18	13,3
Узел с нарушением кровоснабжения		27	45,8*	20	26,3*	47	34,8
Наличие конгломерата узлов		19	32,2	16	21,1	35	25,9
Спаечный процесс в малом тазу		15	25,4	21	27,5	36	26,7
*p<0,05							

Нами не выявлено зависимости результатов программы ВРТ после операции от доступа, которым была выполнена миомэктомия, а также наличия конгломератов узлов и спаечного процесса. Однако, отмечено статистически достоверное 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 неудачной 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 2.979, 95%CI 1,045-8,490) и наличие миоматозных узлов с признаками нарушения

кровообращения (OR 2.206, 95%CI 1,069-4,552) у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе явилось фактором риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Таким образом, по данным нашего исследования две и более неэффективные попытки ЭКО в анамнезе отмечены у 46,9% пациенток.

Среди пациенток с двумя и более неэффективными попытками ЭКО отмечено статистически значимое преобладание доли женщин старше 30 лет (84%), отмечена статистически значимо большая доля пациенток в возрасте 40 лет и старше в группе женщин с неэффективной текущей попыткой ЭКО после оперативного лечения (38,9% и 21,1%), соответственно, $p < 0,01$).

Пациентки сравниваемых групп достоверно не отличались ни между собой по характеру жалобам, перенесённым соматическим заболеваниям оперативным вмешательствам, характеристикам менструального цикла.

При изучении показателей **репродуктивной функции** отмечено статистически значимое преобладание доли женщин с длительностью бесплодия 5 лет и больше в группе с неэффективной последующей программой ВРТ (57,6% и 39,9%, соответственно, $p < 0,05$), а также преобладание доли пациенток с 3 и более неэффективными попытками ВРТ (81,3% и 65,8%, соответственно, $p < 0,05$).

Наиболее часто у больных миомой матки с неэффективными попытками ЭКО наиболее часто имелись указания на наличие сальпингоофорита, наружного генитального эндометриоза, хронический эндометрита и полипов эндометрия в анамнезе (22,9%, 42,2%, 22,2%, и 38,5%, соответственно). При этом статистически достоверно чаще в группе с неудачной попыткой ЭКО отмечено наличие наружного генитального эндометриоза (52,5% и 34,5%, соответственно $p < 0,05$) и эндометрита (30,5% и 15,8%, соответственно $p < 0,05$).

У 36,3% пациенток с неэффективными программами ЭКО были выполнены оперативные вмешательства по поводу миомы матки (миомэктомия -14,1%, ЭМА – 13,3%, ФУЗ-абляция – 8,8% случаев). В группе с неэффективной попыткой ВРТ после хирургического лечения отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3% и 7,8%, соответственно $p < 0,05$) и ФУЗ-абляции (15,2% и 3,9%, соответственно $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой с удачной текущей программой ВРТ.

Отмечено статистически достоверное преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неудачной текущей попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей в результате ЭКО беременностью (13,4% и 8,8%, соответственно, $p < 0,05$), а также наличие доминантного узла деформирующего полость матки (37,1% и 27,9%, соответственно, $p < 0,05$) или близко располагающегося к ней (26,1% и 19,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Анализ характера проведённых оперативных вмешательств (доступ оперативных вмешательств, частоте случаев миомэктомий со вскрытием полости матки, наличие конгломератов миоматозных узлов и спаечного процесса) не выявил достоверных различий в изучаемых группах. При этом нами отмечено статистически достоверное преобладание доли оперативных вмешательств с удалением миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения в группе больных с неудачной последующей попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей беременностью (44,0% и 26,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, факторами риска повторных неудачных программ ВРТ в группе больных миомой матки с двумя и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе явились:

- **возраст женщины старше 40 лет при проведении программы ЭКО (OR 2.396, 95%CI 1,120-5,124);**






- длительность бесплодия более 5 лет (OR 2.085, 95%CI 1,044-4,164) и наличие 3 и более неэффективных попыток ЭКО в анамнезе (OR 2.269, 95%CI 1,011-5,094);
- наличие ранее перенесённых оперативных вмешательств таких как эмболизация маточных артерий (OR 2.979, 95%CI 1,045-8,490) и ФУЗ-абляция (OR 4.380, 95%CI 1,129-16,985);
- субмукозная миома (OR 2.917, 95%CI 1,825-4,661), наличие миомы, деформирующей полость матки (OR 1.537, 95%CI 1,02-2,317), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (OR 1.822, 95%CI 1,207-2,750), наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (OR 2.206, 95%CI 1,069-4,552) и миомэктомия со вскрытием полости матки (OR 2.979, 95%CI 1,045-8,490).
- сочетание наружного генитального эндометриоза (OR 2.129, 95%CI 1,061-4,274) и эндометрита с миомой матки (OR 2.341 95%CI 1,022-5,364);

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МАТКИ

В отделении оперативной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России с 2014 по 2018 гг. обследованы и оперированы 255 пациенток с аномалиями развития матки в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст составил $31,2 \pm 5,4$ лет), у которых после оперативного лечения оценены результаты восстановления репродуктивной функции.

У 152 женщин выявлена внутриматочная перегородка (неполная – у 95 и полная – у 57 женщин), у 32 – двурогая матка, у 31 – удвоение матки, у 24 – однорогая матка (Таблица 49).

Таблица 49 - Распределение включенных в исследование пациенток в зависимости от вида аномалии развития матки.

Вид порока развития матки		Распределение пациенток	
		абс.	%
	неполная внутриматочная перегородка	95	37,5
	полная внутриматочная перегородка	57	22,3
	двурогая матка	48	18,8
	удвоение матки и влагалища	31	12
	однорогая матка	24	9,4
Всего		255	100

Распределение больных по возрасту представлено в таблице 50. Наибольшее число пациентов (34%) было в возрастной категории 31-35 лет.

Таблица 50 - Распределение больных по возрасту в зависимости от вида

Возраст больных (лет)	непол в/м перегород (n=95)	полн в/м перегород (n=57)	двурога матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорога матка (n=24)	Всего (n=255)
19-20	0	0	0	2	1	3 (1,2%)
21 - 25	12	10	6	5	8	41 (16%)
26 – 30	20	6	8	8	2	44 (17%)
31 - 35	29	21	18	9	9	86 (34%)
36 - 40	20	12	14	6	4	56 (22%)
41 - 45	14	8	2	1	0	25(9,8%)

аномалии развития матки.

Основными жалобами пациенток были: отсутствие наступления беременности в течение от 1 до 12 лет при регулярной половой жизни без контрацепции - у 100 %, потери беременности в анамнезе - у 59,1%, болевой синдром - у 22,7% (Таблица 51).

Таблица 51 - Жалобы обследованных больных в зависимости от вида аномалии развития матки.

Порок матки Жалобы	непол в/м перегород (n=95)	полн в/м перегород (n=57)	двурога матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)	Всего 255
	a	b	c	d	e	
	a/c; a/e $p<0,001$. a/d; b/c; b/e $p<0,01$. b/d $p<0,05$.					
Невынашивание беременности	60 ^{b, c, d, e} (78%)	32 ^{a, c, d, e} (66,6%)	23 ^{a, b} (53,4%)	8 ^{a, b} (29,6%)	4 ^{a, b} (20%)	127 (59,1%)
	a/c; a/d; a/e; b/c; b/e $p<0,001$.					
Обильные менструации	15 ^e (16%)	9 ^e (15,8%)	9 ^e (18,8%)	8 (25,8%)	12 ^{a, b, c} (50%)	53 (21%)
	a/e; b/e; c/e $p<0,01$.					
Болезненные менструации	12 ^e (12,6%)	6 ^e (10,5%)	9 ^e (18,8%)	11 ^e (39%)	20 ^{a, b, c} (83,3%)	58 (22,7%)
	a/e; b/e; d/e; c/e $p<0,001$.					
Дискомфорт при половой жизни	1 ^d (1%)	1 ^d (1,8%)	2 ^d (4,2%)	20 ^{a, b, c, e} (64,5%)	4 ^d (16,7%)	28 (11%)
	a/d; b/d; c/d; e/d $p<0,001$.					

Пациентки с внутриматочной перегородкой статистически значимо чаще имели жалобы на привычное невынашивание беременности в анамнезе по сравнению с пациентками других групп ($p<0,001$).

Жалобы на обильные менструации достоверно чаще предъявляли пациентки с однорогой маткой (с наличием функционирующих рудиментарных рогов) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой (50%, 16%, 15,8%, 18,8%, соответственно $p<0,001$). Болезненные менструации чаще отмечали пациентки с однорогой маткой ($p<0,001$).

Дискомфорт при половой жизни, обусловленный наличием перегородки влагалища, достоверно чаще отмечен среди пациенток с удвоением матки и влагалища (64,5%).

Наследственность не была отягощена у 67,5% пациенток. Статистически значимых различий между группами не было выявлено.

Таблица 52- Наследственный анамнез пациенток с пороками развития матки.

Наследственный анамнез	Количество больных (n=255)	
	N	%
Не отягощен	172	67,5
Пороки развития половых органов	4	1,5
Сахарный диабет	16	6,3
Онкологические заболевания	24	9
Сердечно-сосудистые заболевания	16	6,3
Наследственные <u>тромбофилии</u>	11	4
Аутоиммунные заболевания	2	0,8
Наружный генитальный эндометриоз	23	9
Миома матки	10	3,9
Варикозное расширение вен	5	1,9

При анализе структуры перенесенной **соматической патологии** не было отмечено статистически значимых различий (таблица 53). Различные соматические заболевания были отмечены у 107 (42%) из 255 пациенток: преимущественно заболевания ЖКТ (14,5%) и заболевания органов мочевыделительной системы (9,8%).

Таблица 53 - Соматическая патология у больных пороками развития матки

Соматическая патология	Количество больных (n=255)	
	N	%
Не было соматических заболеваний	148	58%
Заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хр. бронхит, хр. тонзиллит)	11	4,3
Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана)	18	7,1
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта (хр. гастрит, холецистит)	37	14,5
Заболевания органов мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит)	25	9,8
Эндокринологические заболевания (гипотиреоз)	7	2,7
Миопия слабой и средней степени	10	3,9
Заболевания молочных желез (фиброаденома, фиброзно-кистозная мастопатия)	4	1,6
Тромбофилические мутации, АФС	13	5,1

Таблица 54 - Частота выявления аномалий развития мочевого системы у пациенток с пороками развития матки.

Порок матки Порок мочевых путей	непол в/м перегор (n=95)	полн в/м перегор (n=57)	двурогая матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)	Всего 255
	a	b	c	d	e	
Аномалии почек	10 (10,5%)	10 (17,5%)	1 (2%)	9 (29%)	7 (29,2%)	37
Аплазия почек	1 (1%)	1 (1,8%)	2 (4,2%)	3 (9,7%)	4 (16,7%)	11
Удвоение почек и/или мочеточников	3 (3,2%)	3 (5,2%)	2 (4,2%)	4 (12,9%)	0 (0%)	12
Тазовая дистопия почек, нефроптоз	6 (6,3%)	1 (1,8%)	3 (6,3%)	3 (9,7%)	4 (16,7%)	17
Всего	20 ^{d, e} (21%)	15 ^{d, e} (26,3%)	8 ^{d, e} (16,7%)	19 ^{a, b, c} (61,3%)	15 ^{a, b, c} (62,4%)	77 (30%)
a/d; b/d; c/d; a/e; b/e; c/e p<0,001.						

Аномалии развития мочевого системы наблюдались у 30 % больных с пороками развития матки (таблице 54). При этом статистически чаще аномалии развития мочевого системы наблюдались среди пациенток с удвоением матки и

влагалища и однорогой маткой по сравнению с другими пороками матки (61,3%, 62,4%, 21%, 26% и 17%, соответственно, $p < 0,001$)

Нами не было выявлено статистически значимых различий между группами при анализе структуры **перенесённых операций** (таблица 55). Различные операции в анамнезе отмечены у 21,9%.

Таблица 55 - Оперативные вмешательства в анамнезе у пациенток с пороками развития матки.

Показатель	Кол-во пациентов	
	n	%
<u>Аппендэктомия</u>	43	16,8%
Пластика паховой грыжи; пластика бедренной грыжи	5	1,96%
На молочных железах (фиброаденомы, кисты)	2	0,8%
<u>Флебэктомия</u>	2	0,8%
<u>Холецистэктомия</u>	4	1,6%
Всего	56	21,9%

Нами не было выявлено статистически значимых различий между пациентками с различными пороками развития матки при изучении **менструальной функции**. Средний возраст менархе составил $13,1 \pm 1,5$ лет. Длительность менструации варьировала от 2 до 8 дней, в среднем составил $5,3 \pm 1,2$ дней. Продолжительность менструального цикла составила в среднем $28,6 \pm 2,7$ дней.

Различные **нарушения менструальной функции** отмечены у 61,9% пациенток с пороками развития матки (таблица 56).

Таблица 56 - Нарушения менструальной функции у пациенток с пороками развития матки.

Порок матки	непол в/м перегор (n=95)	полн в/м перегор (n=57)	двуругая матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)	Всего 255
	a	b	c	d	e	
Обильные менструации	15 ^e (16%)	9 ^e (15,8%)	9 ^e (18,8%)	8 (25,8%)	12 ^{a, b, c} (50%)	53 (21%)
	a/e; b/e; c/e p<0,01.					
Болезненные менструации	12 ^e (12,6%)	6 ^e (10,5%)	9 ^e (18,8%)	11 ^e (39%)	20 ^{a, b, c} (83,3%)	58 (22,7%)
	a/e; b/e; d/e; c/e p<0,001.					
Скудные менструации	13 (13,7%)	11 (19,3%)	5 (10,4%)	3 (9,7%)	2 (8,3%)	34 (9,8%)
Скудные кровянистые выделения до и после менструации	2 (2,1%)	3 (5,2%)	2 (4,2%)	2 (3,2%)	4 (3,2%)	13 (2%)
Всего						158 (61,9%)

Достоверно чаще обильные менструации отмечены у пациенток с однорогой маткой (с наличием функционирующих рудиментарных рогов) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой и двуругой маткой (50%, 16%, 15,8%, 18,8%, соответственно **p<0,001**). Болезненные менструации чаще отмечали пациентки с однорогой маткой (**p<0,001**) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой, двуругой маткой и удвоением матки и влагалища (83,3%, 12,6%, 10,5%, 39%, соответственно). По остальным нарушениям менструальной функции пациенты не различались.

Бесплодие отмечено у 100 % пациенток: у 15,7% - первичное бесплодие, у 84,3% - вторичное бесплодие (таблица 57-58).

Отмечено статистически большее (**p<0,05**) число пациенток, страдающих вторичным бесплодием по сравнению с пациентками с первичным бесплодием.

Программы ЭКО в анамнезе были проведены 20 (7,8%) пациенткам из 255 (при этом необходимо отметить, что у 8 пациенток с внутриматочной перегородкой порок развития не был диагностирован или трактовался как удвоение матки, а у 2 пациенток было ранее проведено частичное рассечение

полной внутриматочной перегородки), беременность наступила у 7 пациенток (35%).

Таблица 57 - Нарушения репродуктивной функции пациенток с пороками развития матки.

Порок матки	непол в/м перегород (n=95)	полн в/м перегород (n=57)	двурогая матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)	Всего 255
	a	b	c	d	e	
Длительность бесплодия	3,5±1,8	3,3±1,7	4,5±2	3,1±1,5	3±0,9	3,6±2,1
Первичное бесплодие	18 (19%)	9 (16%)	5 (10,4%)	4 (12,9%)	4 (17%)	40 (15,7%)
Вторичное бесплодие	77 (81%)*	48 (84%)*	43 (89,6%)*	27 (87,1%)*	20 (83%)*	215 (84,3%)*
Попытки ВРТ	7	3	0	4	6	20(7,8%)
Неэффективные попытки ВРТ	5	3	0	1	4	13 (18,9%)
*p<0,05						

Таблица 58 - Акушерский анамнез у пациенток с пороками развития матки и вторичным бесплодием.

Порок матки	непол в/м перегород (n=95)	полн в/м перегород (n=57)	двурогая матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)	Всего 255
	a	b	c	d	e	
Данные акушерского анамнеза						
Число пациенток с беременностями	77 (81%)	48 (84%)	43 (89,6%)	27 (87,1%)	20 (83%)	215 (84,3%)
Среднее число беременностей	2,1±1,4;	2,3±1,9;	1,9±1,6	2,3±1,4	1,8±1,9	2,4±1,5
Невынашивание беременности	60 ^{b, c, d, e} (78%)	32 ^{a, c, d, e} (66,6%)	23 ^{a, b} (53,4%)	8 ^{a, b} (29,6%)	4 ^{a, b} (20%)	127 (59,1%)
	a/c; a/d; a/e; b/c; b/e p<0,001					
Внематочная беременность	9	4	6	5	4	28
Аборты	3	4	5	5	3	20
Преждеврем роды	5	6	8	3	3	25
Своеврем роды	0	2	1	6	6	15

При обследовании и последующем хирургическом лечении женщин с пороками развития матки нами выявлена различная **сопутствующая гинекологическая патология** в 86,4% случаев (Таблица 59), при этом не выявлено различий по частоте выявления сопутствующей гинекологической патологии и перенесённым операциям в анамнезе: НГЭ - 44,9%, в том числе эндометриоидные кисты яичников – у 7,4%, доброкачественные опухоли яичников – у 14,2%, параовариальные кисты – у 5,7% пациенток, синдром поликистозных яичников – у 9,7%, миома матки – у 19,3%. Различная внутриматочная патология обнаружена у 22,4% пациенток: гиперплазия эндометрия – у 9,1%, полип эндометрия – у 5,7%, внутриматочные синехии – у 7,4%.

Таблица 59 - Сопутствующая гинекологическая патология у пациенток с пороками развития матки.

Сопутствующая гинекологическая патология		Число б-х
Наружный генитальный эндометриоз		114 (44,9%)
Эндометриоидные кисты яичников		19 (7,4%)
Доброкачественные опухоли яичников	Серозная цистаденома	32 (14,2%)
	Фиброма яичника	
	Зрелая тератома яичника	
Параовариальные кисты		14 (5,7%)
СПКЯ		25 (9,7%)
Миома матки		49 (21%)
Хронический сальпингоофорит с образованием гидросальпинксов		13 (5%)
Спаечный процесс в малом тазу		53 (21%)
Гиперплазия эндометрия		23 (9,1%)
Полип эндометрия		15 (5,7%)
Внутриматочные синехии		19 (7,4%)

Из 225 обследованных пациенток 100 пациенток (39,2%) уже имели в анамнезе различные оперативные вмешательства по поводу заболеваний органов репродуктивной системы: диагностическая лапароскопия и гистероскопия - 11,9%; миомэктомия - 3,4%; иссечение и коагуляцию очагов НГЭ – 5,7%; резекцию яичников по поводу эндометриoidных кист – 7,4%, по поводу серозной цистаденомы – 2,8%, апоплексии яичников – 2,3%, дреллинг яичников - 1,7%, аднексэктомия - 1,7%, тубэктомия (по поводу трубной беременности и пиосальпиксов) - 5,1% пациенток, сальпингоовариолизис - 3,4% пациенток.

Таким образом, основными жалобами пациенток с пороками развития матки явились: бесплодие (100%), потери беременности в анамнезе (59,1%) и болевой синдром (22,7%). При этом бесплодие и потери беременности в анамнезе статистически чаще наблюдаются при внутриматочной перегородке, а болевой синдром – при однорогой матке.

Сочетанные пороки развития мочевой системы наблюдались у 30 % больных с пороками развития матки, статистически чаще пороки развития мочевой системы наблюдались среди пациенток с удвоением матки и влагалища и однорогой маткой по сравнению с другими пороками матки ($p < 0,001$).

Беременности в анамнезе отмечены у 215 пациенток из 255, что составило 84,3%. Невынашивание беременности отмечено 59% случаев.

Сопутствующая гинекологическая патология выявлена у 86,4% пациенток с пороками развития матки. В структуре сопутствующей гинекологической патологии лидирующее место занимает НГЭ (44,9%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ МАТКИ

Всем пациенткам с пороками развития матки было проведено оперативное лечение лапароскопическим и гистероскопическим доступами, направленное на верификацию и коррекцию порока развития, а также устранение сопутствующей гинекологической патологии.

Нами проведен анализ оперативного лечения больных пороками развития матки (таблица 60). Коррекция порока развития матки выполнена у 207 (81%) из 255 пациенток (за исключением двурогой матки).

Иссечение и коагуляция очагов НГЭ выполнены у 59,2% пациентки, энуклеация эндометриоидных кист яичников – у 6,6% пациентов. Миомэктомия (лапароскопия/гистерорезектоскопия) была у 20% женщин, диагностические выскабливания в связи с патологией эндометрия – у 17,6%, разделение спаек было проведено в 22,3% случаях.

При гистологическом исследовании эндометрия хронический эндометрит выявлен у 51% пациенток, что потребовало дополнительного восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Наличие порока развития матки в сочетании с НГЭ, спаечным процессом в малом тазу и хроническим эндометритом может в ряде случаев объяснить высокую частоту бесплодия у изучаемой категории пациенток и диктует необходимость проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции.

Таблица 60- Анализ хирургического лечения больных пороками развития матки.

Порок матки	непол в/м перегород (n=95)	полная в/м перегород (n=57)	двурогая матка (n=48)	удвоение матки (n=31)	однорог матка (n=24)
Оперативное лечение					
Коррекция порока n=207	95	57	—	31	24
Иссечение и коагуляция очагов эндометриоза n=151	42 (44%)	32 (56%)	40 (83,3%)	21 (67,7%)	16 (51,6%)
Резекция яичников (Эндометриодные кисты яичников) n=17	3 (3%)	2 (3,5%)	9 (18,7%)	3	
Резекция яичников (доброкачественные опухоли) n=6	3	0	0	1	2
Удаление параовариальной кисты n=10	7	2	0	1	
Дриллинг яичников n=24	14	5	0	4	1
Миомэктомия n=51	18	15	8	6	4
Сальпингоовариолизис n=21	4	0	12	4	1
Фимбриопластика n=3	3	0	0	0	0
Тубэктомия n=14	5	2	2	4	1
Разделение спаек n=36	12	8	12	4	0
ДВ/полипэктомия n=29	7	4	14	2	2
ДВ/гиперплазия n=16	4	0	10	2	0
Разрушение синехий n=9	3	4	0	1	1

Пациенткам с внутриматочной перегородкой проводили ее гистерорезектоскопическое рассечение. При двурогой матке для восстановления репродуктивной функции выполняли коррекцию сопутствующей гинекологической патологии. При хирургическом лечении пациенток с однорогой маткой в 30,0% случаев выявлен аденомиоз и множественные эндометриодные 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.

При гистологическом исследовании эндометрия хронический эндометрит выявлен у 51% пациенток, что потребовало дополнительного восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Сроки восстановления репродуктивной функции у пациенток с пороками матки после хирургической коррекции определялись с учетом формы порока, объема оперативного лечения и сопутствующей гинекологической патологии.

После рассечения внутриматочной перегородки для быстрого формирования эндометрия и уменьшения возможности образования синехий пациенткам без эндометриоза назначалась заместительная гормональная терапия в течение 3-х менструальных циклов (2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона). 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 порока развития, поэтому сроки восстановления зависели только от сопутствующей гинекологической патологии.

У пациенток с пороками развития матки для формирования состоятельного рубца на матке при выполнении миомэктомии без вскрытия полости матки рекомендовали контрацепцию в течение 6 месяцев, а со вскрытием – 9-12 месяцев после операции.

При 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.

В случаи выявления хронического эндометрита по данным гистологического исследования эндометрия в течение 2 менструальных циклов проводили циклическую антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Результаты восстановления репродуктивной функции были оценены в течение 12 месяцев после операции и восстановительного лечения у 195 из 255 пациенток, включённых в исследование. У 60 пациенток оценка результатов восстановления репродуктивной функции не проводилась (продолжение восстановительного лечения, изменение репродуктивных планов, не получены эмбрионы).

Репродуктивные исходы после операции в зависимости от порока развития представлены в таблицах 61-62. Беременность наступила у 114 (58,5%) пациенток после проведения программы ЭКО. Беременность завершилась родами у 71,9% пациенток, прерыванием беременности в различные сроки – у 28,1%. Срочные и преждевременные роды оценивались суммарно (все роды прошли без перинатальных потерь).

Таблица 61 - Репродуктивные исходы у больных пороками развития матки после оперативного лечения в зависимости от вида порока

Вид порока развития матки		Оценены результаты	Наступление беременности
неполная в/м перегородка (n=95) a		81	55 (67,9%)
полная в/м перегородка (n=57) b		45	25 (55,5%)
двурогая матка (n=48) c		31	12 (39%)
удвоение матки (n=31) d		20	12 (38,7%)
однорогая матка (n=24) e		18	10 (60%)
Всего	255	195	114
a/c a/d; p<0,01			

Нами проведен **сравнительный анализ частоты потерь беременности** в зависимости от порока развития до и после оперативного лечения (таблица 62). Потери беременности до операции имели в анамнезе 115 (45%) из 255 пациенток, а после оперативного лечения – 32 (28,1%) из 195, что является статистически значимым показателем (**p<0,001**). Таким образом, **хирургическая коррекция**

пороков развития достоверно уменьшает частоту репродуктивных потерь (OR 6.459 95%CI 3,888-10,731).

Таблица 62 - Репродуктивные потери в зависимости от порока развития матки до и после оперативного лечения.

Вид порока развития матки	Потери беременности				p
	общее кол-во бол-х	до операц	общее кол-во бол-х	после операц	
неполная в/м перегородка (n=95)	95	74 (78%)	81	14 (17,2%)	p<0,001
полная в/м перегородка (n=57)	57	32 (56%)	45	8 (17,7%)	p<0,001
двурогая матка (n=48)	48	3 (6%)	31	4 (12,9%)	p >0,05
удвоение матки (n=31)	31	4 (12,9%)	20	4 (20%)	p >0,05
однорогая матка (n=24)	24	2 (8%)	18	2(11,1%)	p >0,05
Всего	255	115	195	32	

При анализе частоты репродуктивных потерь в зависимости от порока развития матки выявлено статистически значимое снижение частоты репродуктивных потерь у пациенток с внутриматочной перегородкой до и после оперативного лечения (**p<0,001**). При остальных пороках развития матки данная тенденция в снижении репродуктивных потерь не отмечена.

Статистически значимо меньшая частота наступления беременности, завершившейся родами, отмечена среди пациенток с двурогой маткой по сравнению с пациентками с другими пороками (9,6%, 69%, 71%, 35%, 50%, соответственно, **p<0,05**), отмечена статистически значимо большая частота наступления беременности, завершившейся родами, у пациенток с внутриматочной перегородкой по сравнению с пациентками с другими (двурогая матка и удвоение матки) симметричными пороками развития матки (69%, 71%, 9,6%, 35%, соответственно, **p<0,001**).

При сравнительном анализе репродуктивных исходов до и после оперативного лечения нами получены следующие результаты (таблица 63): после проведения хирургического лечения беременность завершилась родами у 54,9% пациенток с пороками развития матки, что было статистически значимо большим при сравнении с аналогичным показателем до операции (10,6%, $p < 0,001$).

Таблица 63 - Сравнительный анализ репродуктивных исходов у больных пороками развития матки до и после оперативного лечения.

Вид порока развития матки	Беременности, завершившиеся родами				p
	общее кол-во бол-х	до операц	общее кол-во бол-х	после операц	
неполная в/м перегородка (n=95) a	95	5 (5,2%)	81	41 (50,6%)	$p < 0,001$
полная в/м перегородка (n=57) b	57	8 (14,0%)	45	17 (37,7%)	$p < 0,001$
двурогая матка (n=48) c	48	9 (18,8%)	31	8 (25,8%)	$p > 0,05$
удвоение матки (n=31) d	31	9 (29,0%)	20	8 (40%)	$p > 0,05$
однорогая матка (n=24) e	24	9 (37,5%)	18	8 (44,4%)	$p > 0,05$
Всего	255	40(15,6%)	195	82 (42%)	

Как следует из данных, представленных в таблице 64, **хирургическая коррекция пороков развития достоверно увеличивает частоту беременностей, завершившихся родами (OR 10.268 95%CI 6,299-16,736).**

Основным методом родоразрешения (80,4%) была операция кесарева сечения в плановом порядке. Показаниями для планового оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения были: рубец на матке после предыдущего кесарева сечения – у 14,7%, рубец на матке после миомэктомии – у 17,6%, отягощенный акушерско – гинекологический анамнез - у 35,3%,

осложненное течение данной беременности – у 35,3%, неправильное положение плода – у 24%, сочетанные показания – у 26% пациенток.

Самостоятельные роды через естественные родовые пути произошли у 19,6% из 107 пациенток, у которых беременности завершились родами. Из 21 пациентки: 16 пациенток с гистерорезектоскопическим рассечением внутриматочной перегородки, 1 – с удвоением матки и 3 – с однорогой маткой. В основном роды протекали без особенностей, в 3-х случаях возникло раннее послеродовое кровотечение (кровопотеря 1200 и 1300 мл) и в 2-х случаях в связи с нарушением целостности последа и остатками плацентарной ткани в полости матки было произведено ручное обследование стенок послеродовой матки и.

Таким образом, коррекция порока развития матки выполнена у 207 (81%) из 255 пациенток (за исключением двуорогой матки) лапароскопическим и гистероскопическим доступами. Помимо коррекции пороков развития матки проведено хирургическое лечение сопутствующих гинекологических заболеваний: иссечение и коагуляция очагов НГЭ; удаление эндометриoidных кист яичников; миомэктомия, диагностические выскабливание, разделение спаек.

При гистологическом исследовании эндометрия хронический эндометрит был выявлен у 51% пациенток, что потребовало дополнительного восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Результаты восстановления репродуктивной функции были оценены в течение 12 месяцев после операции и восстановительного лечения у 195 из 255 пациенток, включенных в исследование. У 60 пациенток оценка результатов восстановления репродуктивной функции не проводилась (продолжали восстановительное лечение, изменение репродуктивных планов).

Беременность наступила у 58,5% пациенток.

Беременность завершилась срочными родами у 71,9%, прерыванием беременности в различные сроки – у 28,1%. Большинство беременных (80,4%)

были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них в плановом порядке – 81 (76,5%).

При **сравнительном анализе частоты потерь беременности** в зависимости от порока развития до и после оперативного лечения нами отмечено, что потери беременности до операции имели в анамнезе 45% пациенток, а после проведенного оперативного лечения – 28,1%, что является статистически значимым показателем ($p < 0,001$).

При анализе **частоты репродуктивных потерь** в зависимости от порока развития матки выявлено статистически значимое снижение частоты репродуктивных потерь у пациенток с внутриматочной перегородкой до и после оперативного лечения ($p < 0,001$), что еще раз подчеркивает необходимость рассечения внутриматочной перегородки у больных с потерями беременности в анамнезе, а также перед планированием беременности. При остальных пороках развития матки данная тенденция в снижении репродуктивных потерь не отмечена.

Проведенный анализ результатов оперативного и восстановительного лечения больных пороками развития матки показал высокую эффективность реконструктивно-пластических операций у больных пороками развития матки в аспектах восстановления репродуктивной функции, уменьшения частоты репродуктивных потерь и лечения сопутствующей гинекологической патологии.

В связи с тем, что группа больных, которым в анамнезе проводилось лечение бесплодия с использованием программ ВРТ была малочисленной, мы сочли возможным оценить клинико-анамнестические данные, результаты обследования и лечения 174 из 195 пациенток с пороками развития матки в зависимости от исходов программы ЭКО после оперативного лечения, в том числе для выявления возможных факторов риска неудачных попыток ВРТ.

С этой целью 174 пациентки были разделены на две группы: группа А – 60 (34,5%) пациенток с неудачной попыткой и группа Б – 114 (65,5%) пациенток с наступившей беременностью.

Таблица 64 - Распределение больных по возрасту в зависимости от результатов проведения программы ЭКО после операции.

Возраст больных (лет)	Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)
19-20	0 (0%)	2 (1,8%)	2 (1,1%)
21 - 25	3 (5,0%)	10 (8,8%)	13 (7,5%)
26 – 30	8 (20,0%)	40 (35,1%)	48 (27,5%)
31 - 35	20 (33,3%)	35 (30,7%)	55 (31,6%)
36 - 40	29 (48,3%)	27 (23,7%)	56 (32,2%)
p<0,01			

Отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неудачной текущей попыткой ВРТ (48,3% и 23,7%, соответственно, **p<0,01**). **Возраст пациенток с пороками развития матки старше 35 лет явился фактором риска неудачной текущей попытки ВРТ (OR 3.014 95%CI 1,549-5,864).**

Основными жалобами больных пороками развития матки, которым были проведены программы ВРТ, были: отсутствие наступления беременности – в 100% случаев, потери беременности в анамнезе – в 44,8%, болевой синдром – в 33,3%. Жалобы больных представлены в таблице 65.

Таблица 65 - Жалобы больных пороками развития матки в зависимости от результатов проведения программы ЭКО после операции.

Жалобы больных	Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)
Отсутствие наступления беременности	60 (100%)	114 (100%)	174 (100%)
Невынашивание беременности	31 (51,6%)	47 (41,2%)	78(44,8%)
Обильные менструации	8 (13,3%)	28 (24,6%)	36 (20,7%)
Болезненные менструации	28(46,6%)	30 (26,3%)	58 (33,3%)
p<0,01			
Дискомфорт при половой жизни	5(8,3%)	13(11,4%)	18 (10,3%)

Отмечено достоверное преобладание доли пациенток с жалобами на болезненные менструации в группе больных с отрицательным результатом программы ЭКО (46,6% и 26,3%, соответственно, $p<0,05$).

Пациентки, включённые в данный раздел исследования, не различались между собой по наследственному анамнезу и перенесённым соматическим заболеваниям и операциям.

При изучении менструальной функции не отмечено статистических различий между группами пациенток с неудачной и удачной текущей программы ВРТ (таблица 66).

Таблица 66- Менструальная функция больных пороками развития матки в зависимости от результатов проведения программы ЭКО после операции.

Менструальная функция	Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)
Менархе	13,1±1,2	12,8±1,5	13,1±1,5
Длительность менструаций	5,1±1,2	5,0±1,5	5,2±1,5
Продолжительность менструального цикла	28,8±2,5	29,0±1,9	28,6±2,7
Обильные менструации	8 (13,3%)	28 (24,6%)	36 (20,7%)
Болезненные менструации	28(46,6%)	30 (26,3%)	58 (33,3%)
Скудные менструации	12(20,0%)	22(19,8%)	34 (19,5%)
Скудные кровянистые выделения до и после менструации	6(10%)	7(6,1%)	13(7,5%)

Репродуктивная функция пациенток с неудачной и успешной текущими попытками ВРТ представлена в таблице 67.

Отмечена достоверно большая длительность бесплодия в группе больных с неудачной текущей попыткой (3,6±2,1 и 2,8±1,9, соответственно, $p<0,05$). Пациентки обеих групп не различались по исходам ранее наступивших беременностей; в большинстве случаев отмечено неблагоприятное завершение беременностей (невынашивание, внематочные беременности, аборт) – 52,9%.

Таблица 67 - Репродуктивная функция пациенток в зависимости от результатов проведения программы ЭКО после операции.

Репродуктивная функция		Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)	
Бесплодие	Всего	60 (100%)	114 (100%)	174 (100%)	
	Первичное	20 (33,3%)	35 (30,7%)	55 (31,6%)	
	Вторичное	40 (66,7%)	79 (69,3%)	119(68,4%)	
Длительность бесплодия		3,6±2,1	2,8±1,9	3,8±1,8	
		p<0,05			
Попытки ВРТ в анамнезе		10 (16,7%)	10 (8,8%)	20 (11,5%)	
Неэффективные попытки ВРТ		5 (8,3%)	7 (6,1%)	13 (7,5%)	
Число пациенток с беременностями		40 (66,7%)	79 (69,3%)	119(68,4%)	
Среднее число беременностей		2,3±1,4	1,8±1,6	2,4±1,5	
Исходы беременностей	Невынашивание беременности		23 (38,3%)	39 (34,2%)	62 (35,6%)
	Внематочные беременности		5 (8,3%)	9 (7,9%)	14 (8,0%)
	Аборты		6 (10,0%)	10 (8,8%)	16 (1,1%)
	Роды	Всего	10 (16,7%)	17 (14,9%)	27 (15,5%)
		Преждевремен	4 (6,6%)	9 (7,9%)	13 (7,5%)
		В срок	6 (10,0%)	8 (7,0%)	14 (8,0%)

При обследовании и хирургическом лечении была выявлена сопутствующая гинекологическая патология, которая представлена в таблице 68.

Наиболее частой сопутствующей патологией были НГЭ – у 40,0%, спаечный процесс в малом тазу – у 19,5% и внутриматочная патология – у 48,3% пациенток. При этом в группе больных с неудачной попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей беременностью отмечено статистически достоверно 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**).

Наличие наружного генитального эндометриоза у больных пороками развития (OR 2.138 95% CI 1,129-4,050) и хронического эндометрита (OR 2.833 95% CI 1,228-6,538) у больных пороками развития являются фактором неудачных программ ВРТ.

Таблица 68 - Наличие сопутствующей гинекологической патологии у больных пороками развития матки, выявленной при оперативном лечении, в зависимости от результатов проведения программы ЭКО после операции.

Сопутствующая гинекологическая патология		Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)
Наружный генитальный эндометриоз		31 (51,6%)	38 (33,3%)	69 (40%)
в тч эндометриодные кисты яичников		p<0,02		
		4 (6,6%)	15 (13,2%)	19 (10,9%)
Доброкачественные опухоли яичников		6 (10%)	9 (7,8%)	15 (8,6%)
Миома матки		4 (6,6%)	8 (7,0%)	12 (6,9%)
Хронический сальпингит с образованием гидросальпинксов		3 (5,0%)	9 (7,9%)	11(6,3%)
Спаечный процесс в малом тазу		16 (26,7%)	28 (24,5%)	34 (19,5%)
Патология эндометрия	Всего случаев	41(68,3%)	43 (37,7%)	84 (48,3%)
	p<0,001			
	Гиперплазия эндометрия	10 (16,7%)	13 (11,4%)	23 (13,2%)
	Полипы эндометрия	7 (11,7%)	8 (7,0%)	15 (8,6%)
	Внутриматочные синехии	9 (15,0%)	10 (8,8%)	19 (10,9%)
	Хр. эндометрит	15 (25,0%)	12 (10,5%)	27 (15,5%)
		p<0,02		

Таблица 69 - Объем проведённого хирургического лечения у больных пороками развития в зависимости от результатов программы ЭКО.

Оперативные вмешательства	Группа А (n=60)	Группа Б (n=114)	Всего (n=174)
Коррекция порока	60 (100%)	114 (100%)	174 (100%)
Иссечение и коагуляция очагов эндометриоза	31 (51,6%)	38 (33,3%)	69 (40%)
Резекция яичников (Эндометриодные кисты яичников)	4 (6,6%)	15 (13,2%)	19 (10,9%)
Резекция яичников (доброкачественные опухоли)	6 (10%)	9 (7,8%)	15 (8,6%)
Миомэктомия	4 (6,6%)	8 (7,0%)	12 (6,9%)
Тубэктомия	3 (5,0%)	9 (7,9%)	11 (6,3%)
Разделение спаек	16 (26,7%)	28 (24,5%)	34 (19,5%)
Гистероскопия, ДВ эндометрия	32 (53,3%)	33 (81,0%)	65 (37,4%)
Гистероскопия, разрушение синехий	9 (15,0%)	10(8,8%)	19 (10,9%)

Помимо коррекции пороков развития у включённых в данный раздел пациенток проведено хирургическое лечение сопутствующей гинекологической патологии. Объем проведённого хирургического лечения представлен в таблице 69.

Таким образом, анализ результатов программ ЭКО у больных пороками развития матки после проведённого комплексного лечения (оперативное, гормональное, физиотерапевтическое) выявил **следующие факторы риска неудачных программ ВРТ:**

- возраст старше 35 лет (**OR 3.014 95% CI 1,549-5,864**);
- наличие наружного генитального эндометриоза (**OR 2.138 95% CI 1,129-4,050**);
- наличие хронического эндометрита (**OR 2.833 95% CI 1,228-6,538**).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ БЕСПЛОДИЕМ И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

С целью решения поставленных задач была обследовано и пролечено 600 женщин репродуктивного возраста с бесплодием, в том числе с повторными неудачами в программе ЭКО, которым было проведена лечебно-диагностическая гистероскопия.

Всем пациенткам была проведена гистероскопия и морфологическое исследование эндометрия (таблица 70) на 5-8 д.м.ц.

Таблица 70 - Структура внутриматочной патологии по данным гистероскопии и гистологического исследования эндометрия у женщин с бесплодием.

Внутриматочная патология		Общее кол-во больных (n=600)			
		Абс.		Отн., %	
Нормальный эндометрий		216		36	
Патология эндометрия	Полипы эндометрия	80	256	13,3	42,7
	Простая железистая гиперплазия	36		6	
	Хронический эндометрит	140		23,3	
	<u>Атипия/рак</u>	33		5,5	
<u>Субмукозная миома матки</u>		18		3	
Неполная внутриматочная перегородка		7		1,2	
Внутриматочные <u>синехии</u>		46		7,7	
Аденомиоз		24		4	

По данным гистологического исследования операционного материала [38] у 36% обследованных женщин был выявлен нормальный по морфологическому строению эндометрий, в 42,7% случаев – доброкачественная патология эндометрия (23,3 % - хронический эндометрит, 18,3% - гиперпластические процессы эндометрия: полипы эндометрия и/или железистая гиперплазия), у

5,5% женщин – атипия 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). (таблица 1).

Мы посчитали целесообразным провести более углублённый анализ клинических и анамнестических данных и результатов лечения **351 пациентки** с различной внутриматочной патологией, разделив пациенток на три группы, исключив из анализа пациенток с атипией и раком эндометрия: 1 группа (n=140) – пациентки с хроническим эндометритом (ХЭ), 2 группа (n=116) – пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ), 3 группа (n=95) – пациентки с внутриматочной патологией (миома, перегородка, синехии, аденомиоз - ВП).

Средний возраст обследованных (n=351) варьировал от 24 до 40 лет и составил $32,0 \pm 0,7$ лет и статистически не различался по группам: в первой группе - $32,5 \pm 0,7$ лет, во второй - $31,4 \pm 0,8$, в третьей группе - $32,1 \pm 0,65$ лет. При этом важно отметить, что 203 (58%) пациентки были в возрасте 30 лет и старше.

Жалобы на бесплодие предъявляли все пациентки, у 22% пациенток это было единственной жалобой. Изменение объема менструальной кровопотери отмечено большинством пациенток (41%): скудные менструации или укорочение менструации до 1-3 дней – 10% больных, обильные менструации – 31% больных. Болезненные менструации отмечали 12%, боли в нижних отделах живота, не связанные с менструацией - 17%, диспареунию – 14,1% пациенток. Жалобы больных по группам были статистически однородны.

Для включённых в этот раздел исследования пациентов была характерна высокая частота **перенесённых и сопутствующих заболеваний** (86%), которая не различалась между группами (таблица 71).

Таким образом, на одну пациентку приходится 2-3 соматических заболевания.

Таблица 71 - Соматические заболевания у больных с внутриматочной патологией.

Соматические заболевания	Число больных (n=351)	
Детские инфекции	221	63%
ОРВИ, грипп	189	54%
Ангины	161	46%
Гепатит	61	17,4%
Варикозное расширение вен	42	12%
ПМК	28	8%
Хронический тонзиллит	77	22%
Хронический гастрит	26	7,3%
Хронический цистит	42	12%
Хронический пиелонефрит	21	5,9%
Миопия	25	7%
Сахарный диабет	14	4%
Дискинезия желчевыводящих путей	32	9,1%
<u>Тромбофилии</u>	84	24%

Согласно критериям включения в исследование все пациентки имели регулярные менструации. Средний возраст наступления менархе составил $12,7 \pm 0,2$ лет. Длительность менструального цикла – $29,2 \pm 0,6$ дней, продолжительность менструаций – $5,2 \pm 0,1$ дня (таблица 3). Продолжительность менструаций менее 3 дней отметили 10% больных, обильные менструации – 31%, болезненные менструации - 12% больных.

Отмечена статистически значимо большая доля пациенток со скудными менструациями в 1 группе по сравнению со 2 и 3 группами ($p < 0,05$). Данные по особенностям и нарушениям менструальной функции у обследованных больных представлены в таблице 72.

Таблица 72 - Менструальная функция у больных с внутриматочной патологией.

Менструальная функция	Всего n=351	1 группа ХЭ (n=140)	2 группа ГПЭ (n=116)	3 группа ВП (n=95)
Возраст менархе, лет	12,7±0,2	12,6±0,2	13,2±1,2	13,4±0,9
Длительность менструального цикла, дни	29,2±0,6	4,5±1,2	4,4±0,5	5,3±1,2
Продолжительность менструаций, дни	5,2±0,1	28,5±1,2	29,3±1,6	28,6±1,8
Скудные менструации (кол-во больных)	35(10%)	16(22,4%)*	8 (6,9%)*	11(11,6%)*
Обильные менструации (кол-во больных)	108(31%)	41(29,2%)	36(31,7%)	31(32,6%)
Болезненные менструации (кол-во больных)	42(12%)	13(9,3%)	11(9,5%)	17(17,9%)
*p<0,05				

У всех пациенток отмечены **нарушения репродуктивной функции**. Структура нарушений репродуктивной функции представлена в таблице 73, исходы беременностей в анамнезе представлены в таблице 74.

Доля пациенток с бесплодием достоверно не отличалась по группам, отмечалось преобладание случаев вторичного бесплодия (61%). У 27,6% пациенток отмечено невынашивание беременности на различных сроках в анамнезе. Продолжительность бесплодия в среднем составила 5,8±0,6 лет, длительность бесплодия более 5 лет отмечали 42% женщин, из них более половины случаев были в группе хронического эндометрита (53%).

Таблица 73 - Структура нарушений репродуктивной функции у больных с внутриматочной патологией.

Нарушения репродуктивной функции	Всего n=351	1 группа ХЭ (n=140)	2 группа ГПЭ (n=116)	3 группа ВП (n=95)
Бесплодие	351	140	116	95
Первичное бесплодие	137(39%)	58(41%)	41(35,3%)	38(40%)
Вторичное бесплодие	214(61%)	82(59%)	75(64,7%)	57(60%)

Невынашивание беременности		97 (27,6%)	33 (23,5%)	39 (33,6%)	25(26,3%)
Продолжительность бесплодия (лет)		5,8±0,6	6,1±2,3	5,4±3,1	5,9±3,1
Длительность бесплодия (лет)	1-2	78(22,2%)	26 (19%)	34(29%)	18(19%)
	3-5	125(35,6%)	40 (29%)	33(28%)	52(55%)
	>5	147 (42%)	74 (53%)	48(41%)	25(26%)

У 214 пациенток с вторичным бесплодием ранее наступившие беременности завершились искусственными абортами в 15,2% случаев, внематочная беременность – в 6,1%, потери беременностей на различных сроках – 50,5%. Родами завершились лишь 22% беременностей. Необходимо отметить, что 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%. Исходы беременностей по группам представлены в таблице 74.

Таблица 74 - Исходы беременностей у больных с внутриматочной патологией и вторичным бесплодием.

Исход беременности	Всего n=351	1 группа (n=140)	2 группа (n=116)	3 группа (n=95)
Вторичное бесплодие (число пациенток)	214(61%)	82(59%)	75(64,7%)	57(60%)
Аборты	46 (15,2%)	21(25,6%)	15(20%)	10(17,5%)
Потери беременности	108(50,5%)	45(54,9%)	38(50,6%)	25(43,9%)
Внематочная беременность	13(6,1%)	4(4,9%)	6(8%)	3 (5,3%)
Роды	47(22%)	12(14,6%)	16(21,3%)	19(33,3%)

Более чем половине пациенток (210 из 351, что составило 59,8%) ранее было проведено лечение бесплодия с использованием ВРТ, которое оказалось неэффективным. Одну неудачную попытку ВРТ имели только 18,8% пациенток, остальные пациентки (41%) имели 2 и более неэффективных попытки в анамнезе. Средний показатель количества попыток ВРТ составил 2,9±0,8, неудачных

попыток $2,2 \pm 0,5$. Необходимо отметить, что 35% пациенток имели потери беременности, наступившей после программы ВРТ, на различных сроках.

Перенесённые гинекологические заболевания представлены в таблице 75.

Только треть пациенток не имели в анамнезе ИППП. Наличие ИППП отметили 63% женщин, среди которых наиболее часто были хламидиоз (17,9%) и уреаплазмоз (24%). Отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток с ИППП в анамнезе в 1 и 2 группе (74% и 69%) по сравнению с 3 группой (41%, $p < 0,001$).

Таблица 75 - Перенесённые гинекологические заболевания у больных с внутриматочной патологией.

Заболевания		Всего (n=351)	1 группа (n=140) a	2 группа (n=116) b	3 группа (n=95) c
ИППП	Всего	222 (63%)	103(74%) ^c	80(69%) ^c	39(41%) ^{a,b}
	хламидиоз	63(17,9%)	32(23%) ^c	21(18,1%)	10(10,5%) ^a
	уреаплазмоз	84(24%)	32(23%)	34(29%)	18(18,9%)
	герпес	22(6,3%)	10(7,2%)	8(8,6%)	4(4,2%)
	ВПЧ	12(3,4%)	6(4,3%)	4(3,4%)	2(4,1%)
	микоплазмоз	20(5,7%)	11(7,9%)	8(6,9%)	1(1,3%)
	бактериальный вагиноз	21(5,9%)	12(8,6%)	5(4,3%)	4(4,2%)
a/c; b/c p<0,001					
Хронический сальпингофорит		217(62%)	109 (78%) ^c	96(82,8%) ^c	12(12,6%) ^{a,b}
a/c; b/c p<0,001					
Генит эндометриоз	Всего	98(27,9%)	17(12,1%) ^c	35(30,1%) ^c	46(48%) ^{a,b}
	аденомиоз	34(9,7%)	0(0%)	10(8,6%)	24(25,2%)
	НГЭ I-II ст	44(12,5%)	12(8,6%)	18(15,5%)	14(14,7%)
	НГЭ III-IV ст	20(5,7%)	5(3,6%)	7(6%)	8(8,4%)
a/c p<0,01; b/c p<0,001					
Миома матки		132(37,6%)	55(39,3%)	31(26,7%)	46(48,4%)
Кисты яичников		101(28,8%)	33(23,6%)	45(38,7%)	23(24,2%)
Внутриматочная перегородка		24 (6,8%)	12(8,6%)	5(4,3%)	7(7,3%)
Внутриматочные синехии		62(17,7%)	16(11,4%)	0(0%)	46(48,4%)
Полипы матки и цервикального канала		178(50,7%)	38(27%)	98(84,5%)	12(12,6%)
Гиперплазия эндометрия		95(27,1%)	45(32,1%)	34 (29,3%)	16(16,8%)

У 62% пациенток имело указание на наличие хронического сальпингофорита, при этом достоверно чаще хронический сальпингофорит

был отмечен среди пациенток с хроническим эндометритом и гиперпластическими процессами эндометрия (78% и 82,8%, соответственно) по сравнению с пациентками с другой внутриматочной патологией (12,6%, $p < 0,001$). У 27,9% больных НГЭ был, преимущественно I-II ст (12,5%). При этом статистически значимо чаще эндометриоз (внутренний и наружный) был у пациенток 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами (48%, 12,1%, 30,1%, соответственно, $p < 0,001$).

Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе были у 77,8% больных, большее число этих пациенток относилось ко 2 группе, 14% пациенток имели как полипы, так и гиперплазию эндометрия.

Миома матки (интрамуральная или субсерозная миома матки малых размеров) была у 37,6% женщин, однако к моменту проведения данного исследования показаний для проведения дополнительных оперативных вмешательств не было.

Важным, на наш взгляд, явился **анализ перенесённых гинекологических операций**, в особенности внутриматочных вмешательств (таблица 76).

Различные операции на органах репродуктивной системы перенесли 58,1% женщин, при этом большая часть из них – несколько оперативных вмешательств, выполненных различными доступами (82%) в связи с наличием бесплодия (трубно-перитонеальный фактор), наружного генитального эндометриоза, миомы матки, кист яичников, внутриматочной перегородки, внутриматочных синехий, гиперпластических процессов эндометрия и эндоцервикса, а также abortивным течением беременности.

Суммарно было **проведено 1127 гинекологических операций**: большая часть операций выполнена эндоскопическими (лапароскопическим или гистероскопическим) доступами – 63,6% случаев, лапаротомия – в 12,9% случаев, внутриматочные вмешательства без гистероскопии – в 23,6%.

Таблица 76 - Перенесённые гинекологических операции в анамнезе у больных с внутриматочной патологией.

Перенесённые гинекологические операции		Всего	
Кол-во оперированных больных (из 351)		204(58,1%)	
Кол-во операций	Всего	1127 (100%)	
	LS	357 (31,7%)	
	LT	145 (12,9%)	
	HS	359 (31,9%)	
	Внутриматочные вмешательства без HS	266 (23,6%)	
Операции по поводу трубно-перитонеального бесплодия (разделение спаек, фимбриопластика)		121 (10,7%)	
Тубэктомия (гидросальпинксы, внематочная)		96(8,5%)	
Резекция яичника		101(8,9%)	
Миомэктомия		120(10,6%)	
Иссечение и коагуляция НГЭ		64 (5,7%)	
Внутриматочные вмешательства		всего	625 (55,4%)
		1 операция	173(27,8%)
		2 операции	291 (46,6%)
		3 и более операции	160 (25,6%)
		Среднее	2,5±0,4
	Гистероскопия/ гистерорезектоскопия	Всего	359 (31,9%)
		Рассечение внутриматочной перегородки	24
		Рассечение внутриматочных синехий	62
		HS+ДВ эндометрия (полип, гиперплазия)	273
	Выскабливание стенок полости матки	всего	228 (20,1%)
		Неразвивающаяся беременность	80
		С/выкидыш	68
		Остатки плодного яйца	34
		Аборт	46
	Вакуум-аспирация плодного яйца при неразвивающейся беременности		38 (3,4%)

Необходимо отметить, что у всех пациенток, включённых в данный раздел работы, в анамнезе были **внутриматочные вмешательства** (в общей сложности – 625), при этом 1 внутриматочное вмешательство – в 27,8% случаев, 2 внутриматочных вмешательства – в 46,6%, 3 и более внутриматочных вмешательства – в 25,6% случаев. Большинство (72,2%) внутриматочных

вмешательств носили повторный характер, средний показатель количества внутриматочных вмешательств в анамнезе составил $2,5 \pm 0,4$.

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных 351 пациентки с бесплодием и наличием различной внутриматочной патологии показал, что 58% пациенток были в возрасте 30 лет и старше.

Жалобы на бесплодие предъявляли все пациентки.

Отмечена высокая частота перенесённых и сопутствующих соматических заболеваний (86%).

У всех пациенток, включённых в исследование, отмечены нарушения репродуктивной функции, при этом отмечено преобладание вторичного бесплодия (61%). Невынашивание беременности в анамнезе отмечено у каждой второй пациентки (53%) на сроке беременности в среднем $6,8 \pm 0,2$ недель.

Продолжительность бесплодия составила в среднем $5,8 \pm 0,6$ лет, нарушение репродуктивной функции более 5 лет отмечали 42% женщин, из них более половины случаев отмечено в группе хронического эндометрита.

Осложнения после абортов или родов отмечены у 37,6% женщин, что потребовало проведения внутриматочных вмешательств.

Более половине пациенток (59,8%) имели в анамнезе безуспешные попытки ЭКО. Одну неудачную попытку имели только 18,8%, а 2 и более – 41% пациенток. Потери беременности от числа наступивших после проведения программы ВРТ на различных сроках имело 35% пациенток.

Анализ данных о перенесённых инфекциях, передаваемых половым путём, и неспецифических воспалительных заболеваний влагалища показал наличие ИППП у 63% женщин. Отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток с ИППП в анамнезе в 1 и 2 группах (74% и 69%) по сравнению с 3 группой (41%, $p < 0,001$).

У более 62% пациенток имело место наличие хронического сальпингоофорита. Наружный генитальный эндометриоз был отмечен у 27,9%

больных, преимущественно I-II ст распространения(12,5%). Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе были у 77,8% больных, миома матки – у 37,6%.

Анализ перенесённых гинекологических операций, в особенности внутриматочных вмешательств, показал, что различные операции на органах репродуктивной системы были у 58,1% пациенток, у большинства (82%) из них – несколько оперативных вмешательств, выполненных различными доступами.

У всех пациенток, включённых в данный раздел работы, были в анамнезе **внутриматочные вмешательства**, при этом 1 внутриматочное вмешательство – 27,8% случаев, 2 внутриматочных вмешательства – 46,6%, 3 и более внутриматочных вмешательств – 25,6%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БЕСПЛОДИЕМ И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Всем 351 пациенткам было проведено оперативное лечение, объем которого зависел от вида внутриматочной патологии (таблица 77)

Таблица 77 - Объем и виды оперативного лечения у больных с внутриматочной патологией.

Объем оперативного лечения	Всего (n=351)	1 группа (n=140)	2 группа (n=116)	3 группа (n=95)
HS+ДВ эндометрия	216 (61,5%)	140	66	10
Хирургическая HS, полипэктомия	50 (14,2%)	-----	50	-----
Хирургическая HS, рассечение внутриматочных синехий	46 (13,2%)	-----	-----	46
HRS, миомэктомия	18 (5,1%)	-----	-----	18
HRS, рассечение внутриматочной перегородки	7 (2%)	-----	-----	7
HRS, иссечение узла аденомиоза	14 (4%)	-----	-----	14

Гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия/биопсия эндометрия были проведены у 61,5% пациенток, хирургическая гистероскопия или гистерорезектоскопия были проведены у 38,5%. Все операции прошли без осложнений.

В зависимости от выявленной внутриматочной патологии в послеоперационном периоде пациенткам проводилось восстановительное лечение (таблица 78).

Всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Пациенткам с гиперплазией эндометрия проводили гормонотерапию в течение 3-6 месяцев (гестагены). Пациенткам после гистерорезектоскопии, миомэктомии назначалась антибиотикопрофилактика в сочетании с ранней восстановительной физиотерапией. При хроническом эндометрите была проведена циклическая антибиотикотерапия в сочетании с отсроченной физиотерапией (3 м/цикла). Циклическая гормонотерапия на фоне

отсроченной физиотерапии проводилась пациенткам с внутриматочными синехиями. При наличии аденомиоза проводили терапию препаратами аГнРГ (3 мес) в сочетании с ранней восстановительной физиотерапией.

Таблица 78 - Восстановительное лечение в зависимости от выявленной при гистероскопии внутриматочной патологии.

Объем оперативного лечения		Всего (n=351)	1 группа (n=140)	2 группа (n=116)	3 группа (n=95)
Хирургическое лечение	Антибиотикопрофилактика	351	140	116	95
	Гормонотерапия (3-6 мес)	36	-----	36	-----
	Антибиотикопрофилактика + ранняя восстановительная физиотерапия	18	-----	-----	18
	Циклическая антибиотикотерапия + физиотерапия (3 м/цикла)	140	140	-----	-----
	Циклическая гормонотерапия+ физиотерапия (3 м/цикла)	53	-----	-----	53
	Гормонотерапия + физиотерапия (3 м/цикла)	24	-----	-----	24

По окончании курса лечения проводилось контрольное УЗИ на 5-7 день менструального цикла.

После проведения комплексного лечения и использовании методов ВРТ результаты восстановления репродуктивной функции оценены в течение 1 года. Пациенткам, включённым в исследование, проводилось лечение бесплодия в программе ЭКО в цикле стимуляции функции яичников и переносом нативных эмбрионов в полость матки или криопротокол. Перенос эмбрионов в цикле стимуляции использовался у 217 (62%) из 351 пациенток, в криопротоколе – у 134 (38%).

Беременность наступила у 178 пациенток из 351, что составило 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 7,3%. Родами завершилось 53,3% беременностей. Потери беременности отмечены в 39,3% случаях. Кесарево сечение было методом родоразрешения в 72% случаях, самопроизвольные роды были в 28% случаях.

Исходы беременностей по группам представлены в таблице 79.

Таблица 79 - Исходы беременностей по группам.

Исходы беременности		Наступление беременности	Потери беременности	Внематочная беременность	Роды
Всего n=351	До лечения	168 (47,8%)	108 (64,3%)	13 (7,7%)	47(27,9%)
	После лечения	178 (50,7%)	70 (39,3%)*	13 (7,3%)	95 (53,3%)*
			p<0,001		
1 группа n=140	До лечения	61 (43,6%)	45 (73,7%)	4 (6,5%)	12 (19,7%)
	После лечения	57 (40,7%)	26 (45,6%)*	4 (8,7%)	27 (47,4%)*
			p<0,01		
2 группа n=116	До лечения	60 (51,7%)	38 (63,3%)	6 (10%)	16 (26,7%)
	После лечения	56 (48,3%)	24 (42,8%)*	3 (5,3,0%)	29 (51,7%)*
			p=0,01		
3 группа n=95	До лечения	47 (49,5%)	25(53,2%)	3 (6,3%)	19 (40,4%)
	После лечения	65 (68,4%)*	20 (30,7%)*	6 (9,2%)	39 (60%)*
			p=0,01		

У пациенток с внутриматочной патологией при анализе исходов беременностей, наступивших после проведенного лечения, отмечено статистически значимое уменьшение частоты потерь беременности до и после лечения в целом в 1,5 раза (64,3% и 39,3%, соответственно, p<0,001); статистически значимое увеличение частоты родов по сравнению с аналогичным показателем до лечения в 2 раза (27,9% и 53,3%, соответственно, p<0,001).

При этом, **хронический эндометрит является независимым фактором риска потерь беременности после лечения (OR 1.74, 95% CI 1,015-2,973).**

При анализе исходов наступивших после лечения беременностей отмечено 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, $p < 0,05$).

Таким образом, сочетание хирургического и последующего восстановительного лечения внутриматочной патологии способствовало уменьшению частоты потерь беременности в 1,5 раза (OR 1.435, 95%CI 1,027-2,005) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами, в 1,5 раза (OR 1.731, 95%CI 1,158-2,589).

Особый интерес для нас представляла оценка клинических и анамнестических данных, результатов лечения у **группы пациенток с двумя и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе**, а также выявление факторов риска повторных неудач. В нашем исследовании две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 41%. Пациентки были ретроспективно разделены на две группы в зависимости от результатов программы ЭКО после хирургического лечения. В группу А вошли 87 пациенток с отсутствием беременности после проведённой программы ВРТ, во группу Б – 57 женщин с наступившей и подтверждённой при УЗИ беременностью в результате ВРТ.

Пациентки, включённые в исследование, получали лечение бесплодия в протоколе ЭКО (ЭКО+ICSI) с контролируемой стимуляцией яичников и переносом в полость матки эмбрионов или в цикле с переносом в полость матки криоконсервированных эмбрионов (криопротокол). Протокол ЭКО (ЭКО+ICSI) использовался у 49 (57,4%) пациенток группы А и у 30 (52%)

пациенток группы Б, лечение в цикле криопротокола получали 38 (43,7%) пациенток группы А и 27 (47,4%) пациенток группы Б.

Средний возраст женщин группы А составил $34,4 \pm 3,9$ года, женщин группы В - $32,1 \pm 4,7$ года ($p < 0,01$). Распределение больных по возрастам представлено в таблице 80.

Таблица 80 - Возраст обследованных больных по группам.

Возраст больных(лет)	Группа А (n=87)		Группа Б (n=57)	
24 - 25	3	3,4%	7	12,2%
26 – 30	12	13,8%	11	19,3%
31 - 35	23	26,4%	21	36,8%
36 - 40	49*	56,3%	18**	31,6%
*p<0,01				

Среди пациенток с двумя и более неэффективными попытками ЭКО отмечено статистически значимо большее число пациенток в возрасте 35 лет и старше в группе женщин с неэффективной попыткой ВРТ после проведённого хирургического лечения (56,3% и 31,6%, соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, **возраст женщины при вступлении в программу ВРТ старше 35 лет оказался независимым фактором риска неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных с внутриматочной патологией (OR 2,794, 95%CI 1,39-5,632).**

Достоверных различий в показателях **репродуктивной функции** пациенток сравниваемых групп выявлено не было (таблица 81). Отмечено статистически значимое преобладание доли женщин с **первичным бесплодием** в группе с неэффективной последующей программой ВРТ (49% и 32%, соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 81 - Сравнительная характеристика репродуктивной функции женщин с повторными неудачами в программах ЭКО в зависимости от исхода последующей программы ЭКО.

Исходы беременности		Группа А (n=87)		Группа Б (n=57)		p
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
Первичное бесплодие		43	49	18	32	<0,05
Роды	Преждевременные	2	2,5	1	2	>0,05
	Срочные	11	12,4	6	10	>0,05
Невынашивание беременности	До 12 нед	21	24	11	20	>0,05
	После 12 нед	4	5	3	6	>0,05
Артифициальный аборт		22	25	19	34	>0,05
Эктопическая беременность		18	21	14	26	>0,05

Таким образом, наличие первичного бесплодия в анамнезе у пациенток с внутриматочной патологией и неудачными программами ВРТ оказался фактором риска неблагоприятных исходов последующих программ ВРТ (OR 2,117, 95%CI 1,05-4,26) у больных с внутриматочной патологией.

Пациентки с повторными неудачами в программах ЭКО имели высокую распространённость гинекологических заболеваний (таблица 82).

Таблица 82 - Структура гинекологических заболеваний у женщин с повторными неудачами в программах ЭКО в зависимости от исхода последующей программы ЭКО после проведения хирургического лечения.

Гинекологические заболевания		Группа А (n=87)		Группа Б (n=57)		
		Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %	
ИППП		46	53	29	51	
Хронический сальпингоофорит		64	73,6*	21	36*	
Генитальный эндометриоз	Аденомиоз	16	18,4	7	12,2	36,8
	НГЭ I- II ст	22	25,3	9	15,8	
	НГЭ III- IV ст	8	9,2	5	8,8	
Спаечная процесс брюшной полости		17	19,5	13	22,8	

Миома матки	17	29,8	10	17,5

Отмечено статистически значимое преобладание доли пациенток с хроническим сальпингоофоритом (73,6%, $p < 0,001$) и эндометриозом (53%, $p < 0,05$) среди пациенток с отсутствием беременности по сравнению с аналогичными показателями в группе с наступившей беременностью (36% и 36,8%, соответственно).

Таким образом, **хронический сальпингоофорит (OR 4,777, 95% CI 2,325-9,788) и эндометриоз (OR 1,923, 95% CI 0,971-3,809) явились факторами риска повторных неудачных 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 (таблица 83).

Таблица 83 - Внутриматочные вмешательства в анамнезе у пациенток с повторными неудачными попытками ВРТ в зависимости от исхода последующей программы ЭКО.

Внутриматочные вмешательства	Группа А (n=87)	Группа Б (n=57)
Всего пациенток	87 (100%)	57 (100%)
Всего вмешательств	265	152
1 операция (кол-во пациенток)	15 (17,2%)	15 (26%)
2 операции (кол-во пациенток)	16 (18,4%)	16 (28%)
3 и более операции (кол-во пациенток)	56 (64,4%)	26 (46%)**
Среднее	3,05±0,36	2,66±0,26*
* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$		

Нами отмечено статистически значимое преобладание доли пациенток с 3-мя и более внутриматочными вмешательствами в анамнезе в группе с неудачной 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 неудачных попыток ВРТ (**OR 2,154, 95% CI 1,090-4,257**).

Операции на органах малого таза были в анамнезе у 64,12% пациенток и не различались по группам.

Средняя длительность бесплодия на момент обращения составила $5,04 \pm 0,4$ года для пациенток группы А и $5,25 \pm 0,52$ лет для пациенток группы Б, $p > 0,05$).

Как следует из данных анамнеза на каждую пациентку группы А пришлось в среднем по $2,51 \pm 0,15$ программы ЭКО (ЭКО+ICSI) и по $0,7 \pm 0,1$ цикла с переносом криоконсервированных эмбрионов, в группе Б – в среднем по $2,12 \pm 0,16$ программы ЭКО (ЭКО+ICSI) ($p > 0,05$) и по $0,68 \pm 0,1$ цикла с переносом в полость матки криоконсервированных эмбрионов ($p > 0,05$). Частота наступления беременности после программ ЭКО составляла 5,5% в расчёте на процедуру переноса эмбрионов (5,38% для пациенток группы А и 5,71% для пациенток группы Б), при этом ни одна из наступивших беременностей не завершилась родами.

В рамках подготовки к программе ВРТ всем пациенткам с повторными неудачами ЭКО проводилась процедура гистероскопии. Гистероскопическая оценка состояния полости матки и биопсия эндометрия была проведена у всех 144 пациенток с повторными неудачами программ ВРТ в анамнезе (таблица 84).

Хронический эндометрит выявлен у 25%, миома матки – у 17,4%, гиперплазия эндометрия – у 13,9%, полипы эндометрия - у 31% внутриматочные синехии были диагностированы у 19,4%, аденомиоз – у 16%, аномалия развития матки (неполная внутриматочная перегородка) - у 4,2% женщин. Нами отмечено статистически достоверно 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, по нашим данным, **хронический эндометрит явился фактором риска повторных неудачных программ ЭКО** (OR 2,907, 95%CI 1,215- 6,954).

Таблица 84 - Данные гистероскопической оценки полости матки у женщин с повторными неудачами в программах ВРТ в зависимости от исхода последующей программы ВРТ после хирургического лечения.

Выявленные изменения	Группа А (n=87)	Группа Б (n=57)
Хронический эндометрит	28 (32,2%)	8 (14%)*
Гиперплазия эндометрия	9 (10,3%)	9 (15,8%)
Миома матки	13 (14,9%)	12 (21,1%)
Полипы эндометрия	12 (13,7%)	11 (19,3%)
Внутриматочные синехии	11 (12,6%)	10 (17,5%)
Аденомиоз	10 (11,5%)	5 (8,7%)
Аномалии развития матки	4 (4,6%)	2 (3,5%)
* $p < 0,05$		

Таким образом, **различная внутриматочная патология**, потребовавшая гистероскопической оценки и лечения, **отмечена у 58,5% женщин с бесплодием**. Гистероскопия и диагностическое выскабливание эндометрия/биопсия эндометрия были проведены у 61,5% пациенток, хирургическая гистероскопия или гистеророзектоскопия были проведены у 38,5%.

Результаты восстановления репродуктивной функции оценены в течение 1 года после проведения комплексного лечения в циклах использования ВРТ. Протокол ЭКО (ЭКО+ICSI) использовался у 217 (62%) из 351 пациенток, в криопротоколе – у 134 (38%).

Беременность наступила у 50,7% пациенток. Родами завершилось 20,5% беременностей. Кесарево сечение было методом родоразрешения в 72% случаев. Потери беременности отмечены в 23,6% случаях.

Отмечено статистически значимое различие в частоте потерь беременности до и после лечения: уменьшение частоты потерь беременности в целом в 1,5 раза (30,7% и 23,6%, соответственно, $p < 0,05$), статистически значимое увеличение частоты родов по сравнению с аналогичным показателем до лечения (20,5% и 13,4%, соответственно, $p < 0,05$). При этом, хронический эндометрит является независимым фактором риска потерь беременности после лечения (OR 1.74, 95% CI 1,015-2,973).

Хирургическое и последующее восстановительное лечение внутриматочной патологии способствовало уменьшению частоты потерь беременности в 1,5 раза (OR 1.435, 95%CI 1,027-2,005) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами, в 1,5 раза (OR 1.731, 95%CI 1,158-2,589).

По данным нашего исследования две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 41% (144 пациентки из 351).

Нами выявлены **факторы риска повторных неудач ВРТ** у пациенток с внутриматочной патологией:

- возраст женщины при вступлении в программу ВРТ старше 35 лет (OR 2,794, 95%CI 1,39-5,632),
- наличие первичного бесплодия в анамнезе у пациенток с неудачными программами ВРТ (OR 2,117, 95%CI 1,05-4,26).

- хронический сальпингоофорит (OR 4,777, 95% CI 2,325-9,788) и эндометриоз (OR 1,923, 95% CI 0,971-3,809), хронический эндометрит (OR 2,907, 95%CI 1,215- 6,954).
- наличие 3 и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе (OR 2,154, 95% CI 1,090-4,257).

Таким образом, гистероскопическая оценка состояния полости матки в сочетании с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия, позволяет выявить различную внутриматочную патологию и провести при необходимости ее хирургическое лечение. На наш взгляд необходимо включение гистероскопии в обследование пациенток с бесплодием, особенно у пациенток с неэффективными программами ЭКО в анамнезе, что позволит своевременно диагностировать и устранять внутриматочную патологию и даст возможность повысить результативность лечения бесплодия

ОЦЕНКА РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Исследование рецептивности эндометрия у больных аденомиозом до и после операции в сравнении с группой контроля.

Результаты ИГХ образцов эндометрия больных аденомиозом до и после оперативного лечения (основные группы) и больных контрольной группы представлены в таблице 85.

При иммуногистохимическом исследовании маркеров рецептивности эндометрия у больных аденомиозом до и после оперативного лечения (перед использованием методов ВРТ) и в группе контроля получены следующие результаты (табл 86). Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR). При этом 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 слабая экспрессия (11-100 баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой контроля, где экспрессия была умеренной (от 101 до 200 баллов). Экспрессия ER в группах больных аденомиозом была статистически значимо меньшей по сравнению с группой контроля (средний балл составил $37,9 \pm 26,4$, $77,5 \pm 12,9$ и $113,5 \pm 48,1$ баллов, соответственно, $p < 0,05$), аналогичная тенденция отмечена и при сравнении экспрессии ER в образцах эндометрия больных аденомиозом до и после операции ($p < 0,01$). Как известно, рецептивный эндометрий характеризуется показателем стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) в пределах 2 - 4. При анализе рецептивности

эндометрия у больных аденомиозом 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, $p < 0,01$).

При исследовании маркера рецептивности LIF, играющего важную роль в процессе инвазии трофобласта, нами установлено его среднее значение уровня экспрессии во всех группах, отмечена достоверно меньшая экспрессия LIF в группе больных аденомиозом до операции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Выявлена экспрессия маркера LIFR в цитоплазме поверхностного и железистого эпителия эндометрия и в цитоплазме стромы эндометрия. Отмечена более высокая экспрессия поверхностного LIFR (4,0; 5,0 и 4,0, соответственно) при незначительной его стромальной (2,2; 2,0 и 4,0, соответственно) экспрессии во всех группах. При этом наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия LIFR в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,01$), в тоже время отмечена достоверно большая экспрессия LIFR в цитоплазме поверхностного эпителия эндометрия после операции по сравнению с экспрессией этого маркера в образцах эндометрия, полученных до операции ($p < 0,05$).

При изучении экспрессия $\alpha v \beta 3$ -интегрина (integrin $\beta 3$), необходимого для осуществления успешной адгезии бластоцисты к поверхностному эпителию эндометрия, установлено среднее значение уровня экспрессии интегрин в основных группах (4,0), которая была достоверно меньшей в группе до операции по сравнению с контрольной, где экспрессия была близкой к высокой (5,0, $p < 0,05$).

При исследовании сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), также играющего важную роль в этапе имплантации бластоцисты, определяли его экспрессию в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, в эндотелии сосудов эндометрия. Экспрессия поверхностного VEGF-A 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.

Таблица 85 - Результаты ИГХ образцов эндометрия больных аденомиозом до и после оперативного лечения и контрольной группы.

ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
	До операции (n=10)	После операции (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 $p < 0,001$
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} $p < 0,001$
VEGFA жел	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
MMP2 пов	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} $p < 0,001$
MMP2 жел	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} $p < 0,001$
MMP2 стр	2,0(2,0-4,0)	2,0(2,0-2,0)	3,0(2,0-4,0) ^{xx}	^{xx} $p=0,01$
MMP9 пов	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} $p < 0,001$
MMP9 жел	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} $p < 0,001$
MMP9 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} $p=0,03$
НОХА10 пов	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	NS
НОХА10 жел	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
НОХА11 пов	2,0(0,0-2,0)	2,0(0,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	NS
НОХА11 жел	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} $p < 0,001$

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные 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).

Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия, в эндотелии сосудов эндометрия в группах больных до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$).

Средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия составил 5,0; 4,0 и 4,0, соответственно; средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток железистого эпителия составил 4,0; 4,0 и 5,0, соответственно. Не отмечена экспрессия CLDN-5 в клетках стромы эндометрия во всех группах.

Как известно, основными энзимами имплантации являются матриксные металлопротеиназы (ММР), в частности ММР-2 и ММР-9. Экспрессия ММР-2 была умеренной в цитоплазме клеток поверхностного (4,0) и железистого (4,0) эпителия эндометрия и слабой (2,0) в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия маркера в цитоплазме клеток поверхностного (5,0) и железистого эпителия эндометрия (4,0) и немного снижена в цитоплазме клеток стромы эндометрия (3,0).

Экспрессия ММР-9 была слабой в цитоплазме клеток поверхностного (2,0) и железистого (2,0, соответственно) эпителия эндометрия, так и в цитоплазме клеток стромы эндометрия (2,0) в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия маркера в цитоплазме клеток поверхностного (4,0) и железистого эпителия эндометрия (3,0) и умеренная в цитоплазме клеток стромы эндометрия (3,0), данные различия имели статистическую достоверность ($p < 0,05$).

Что касается семейства НОХ-генов, в частности НОХА-10 и НОХА-11, то в нашем исследовании во всех группах отмечен низкий уровень экспрессии этих маркеров во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных аденомиозом она была статистически меньшей, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Таким образом, при изучении рецептивности эндометрия у больных аденомиозом до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее:

- в эндометрии, полученном в «окно имплантации», при аденомиозе отмечается умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) и слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER), экспрессия прогестероновых и эстрогеновых рецепторов была достоверно ниже по сравнению с группой контроля; после операции отмечено достоверное повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов по сравнению с исходной ($p < 0,05$);
- у больных аденомиозом отмечено достоверное и значимое улучшение показателя СПЭИ после операции по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$)
- выявлена умеренная экспрессия LIF во всех группах; отмечена достоверно меньшая экспрессия LIF в группе больных аденомиозом до операции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия LIFR в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,01$), также отмечено достоверно большая экспрессия LIFR в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия после операции по сравнению с экспрессией этого маркера в образцах эндометрия, полученных до операции ($p < 0,05$)
- среднее значение уровня экспрессии интегрина в группе аденомиоза было достоверно меньшим в группе до операции по сравнению с контрольной, где экспрессия маркера была высокой ($p < 0,05$);
- экспрессия поверхностного VEGF-A была низкой при аденомиозе и средней в контрольной группе, данное различие было статистически достоверным ($p < 0,05$).
- достоверно более высокая экспрессия клаудина как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в группах больных аденомиозом до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$).

- экспрессия ММР-2 была средней в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия и низкой в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия во всех компонентах эндометрия;
- экспрессия ММР-9 была низкой во всех компонентах эндометрия в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия маркера, данные различия имели статистическую достоверность ($p < 0,05$).
- низкий уровень экспрессии НОХА-10 и НОХА-11 во всех группах, однако в группе больных аденомиозом он был статистически меньшим, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Нами проведен анализ результатов ВРТ у больных аденомиозом после операции в сравнении с контрольной группой в зависимости от выявленной рецептивности эндометрия (таблица 86).

Больные каждой группы (аденомиоз и контрольная) были разделены на подгруппы в зависимости от исходов программы ВРТ: группа аденомиоза с неудачной программой ВРТ (Б -), группа аденомиоза с удачной программой ВРТ (Б+), контрольная группа с неудачной программой ВРТ (Б -) и контрольная группа с удачной программой ВРТ (Б+).

Необходимо отметить, что в контрольной группе различие между подгруппами с неудачной или удачной попыткой ВРТ отмечено лишь в экспрессии НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия: в контрольной группе с наступившей беременностью отмечена низкая и достоверно меньшая экспрессия НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия (0,4 и 0,8) по сравнению с группой с неудачной программой ВРТ (2,4 и 2,8, соответственно, $p < 0,05$).

В группе больных аденомиозом и в контрольной группе с неудачной попыткой ВРТ отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR), высокая экспрессия (более 200 баллов) отмечена в контрольной группе с удачной попыткой ЭКО. При этом в контрольной группе с наступившей беременностью отмечалась статистически большая экспрессия PgR по сравнению с группой аденомиоза (средний бал составил $154,6 \pm 15,8$, $158,0 \pm 13,2$ и $208,0 \pm 21,9$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). В группах аденомиоза с удачной и неудачной попыткой ВРТ отмечена слабая экспрессия (11-100 баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой контроля, где экспрессия была умеренной (от 101 до 200 баллов).

Экспрессия ER в группах больных аденомиозом была статистически значимо меньшей по сравнению с группой контроля (средний бал составил $79,6 \pm 13,9$, $74,5 \pm 15,0$; $120,0 \pm 71,0$ и $139,8 \pm 34,9$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был низким в группах с неудачной попыткой ВРТ и на нижней границе «нормы» в группах с удачной попыткой ВРТ.

При исследовании экспрессии маркера рецептивности LIF установлено среднее значение уровня экспрессии маркера в группе аденомиоза и контрольной группе с неудачными попытками ВРТ (4,0), в то время как в группе аденомиоза с удачной попыткой ВРТ и в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0), что было статистически значимым ($p < 0,01$). Отмечена высокая и достоверно большая экспрессия поверхностного LIFR в группе больных аденомиозом с удачной попыткой ВРТ после операции по сравнению с низкой в группе больных аденомиозом с неудачной попыткой ВРТ ($p < 0,01$).

Таблица 86 - Сравнительная оценка экспрессии маркеров рецептивности эндометрия относительно исходов ВРТ.

Маркеры ИГХ	Аденомиоз		Контрольная группа		p
	Б - (n=5)	Б+ (n=5)	Б - (n=5)	Б+ (n=5)	
PgR*	154,6±15,8 ^b	158,0±13,2 ^b	183,2±56,4	216,8±16,5 ^b	^b p=0,002
ER*	79,6±13,9	74,5±15,0 ^b	120,0±71,0	107,8±7,8 ^b	^b p=0,003
PgR/ER*	1,97±0,3	2,16±0,26	1,72±0,51	2,02±0,08	
LIF	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ⁿ	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0) ^k	ⁿ p=0,01 ^k p=0,01
LIFR пов	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ⁿ	4,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
LIFR жел	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	4,0 (4,0-6,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	^a p=0,01 ^b p=0,01
LIFR стр	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	^a p=0,01
Интегрин	2,4(2,0-2,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ⁿ	4,0 (4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^k	^a p=0,01 ⁿ p=0,01 ^k p=0,01
VEGFAпов	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	2,0(2,0-4,0) ^a	6,0(4,0-6,0) ^{bk}	^a p=0,03 ^b p=0,01 ^k p=0,03
VEGFAжел	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	
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)	
Claud5 пов	4(4,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	6,0 (4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,03 ^b p=0,03
Claud5 жел	2,0(2,0-2,0) ^a	4(4,0-4,0) ^{bn}	6,0 (6,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,01 ^b p=0,03 ⁿ p=0,03
Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	
MMP2пов	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0) ^{bk}	^b p=0,01 ^k p=0,01
MMP2жел	4,0(4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	^b p=0,03
MMP2 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	
MMP9пов	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	4,0 (2,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,03 ^b p=0,01
MMP9жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,01
MMP9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	2,0 (2,0-2,0)	3,0(2,0-4,0) ^b	^b p=0,03
НОХА10пов	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0) ^b	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,01 ^b p=0,03
НОХА10жел	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0) ^b	2,0 (2,0-4,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	^a p=0,01 ^b p=0,03
НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	
НОХА11пов	0,0 (0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ⁿ	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,03 ⁿ p=0,03
НОХА11жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	
НОХА11 стр	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (0,0-2,0)	^a 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 (основная группа с контрольной ^b p; группы с беременностью и без основная с контрольной группами ^ap; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿp и в контрольной ^kp)

Установлена низкая и достоверно меньшая экспрессия интегрина в группе аденомиоза с неудачной программой ВРТ (2,0) по сравнению с группой аденомиоза с наступившей беременностью и контрольной ($p < 0,01$).

Экспрессия поверхностного VEGF-A была слабой в основных группах по сравнению с высокой экспрессией в контрольной с наступившей беременностью, данное различие было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Выявлен достоверно более высокий уровень экспрессии клаудина (CLDN-5) (среднее значение составляет 4,0) в цитоплазме клеток железистого эпителия эндометрия в группах больных аденомиозом с наступившей беременностью после ЭКО и в контрольной группе по сравнению с группой аденомиоза с неудачной попыткой ВРТ ($p < 0,05$). Различий в экспрессии клаудина в других компонентах эндометрия между группами не выявлено.

Отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в экспрессии MMP-2 и MMP-9 между группой аденомиоза (в основном, низкая экспрессия) и контрольной группой (в основном, высокая экспрессия), различий в подгруппах не было.

Во всех группах отмечена низкая экспрессия маркеров НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия; экспрессия НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в подгруппах аденомиоза была достоверно меньше, чем в соответствующих контрольных подгруппах ($p < 0,05$). Отмечена статистически достоверно большая экспрессия НОХА-11 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в подгруппе больных аденомиозом с удачной попыткой ЭКО (2,0) по сравнению с подгруппой с отсутствием беременности ($p < 0,05$).

Таким образом, при сравнении результатов ВРТ у больных аденомиозом и контрольной группы в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрия выявлено следующее:

- у женщин с наступившей беременностью, независимо от группы, обозначилась общая тенденция к более высокой экспрессии PgR в строме и, наоборот, менее выраженной экспрессии ER. Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был низким в группах с неудачной попыткой ВРТ и на нижней границе «нормы» в группах с удачной попыткой ВРТ;
- группа женщин с удачной попыткой ВРТ характеризовалась наличием тенденции к более высокому содержанию LIF и LIFR в цитоплазме поверхностного эпителия, а также интегрина; отмечен статистически достоверно высокий уровень их экспрессии в группе больных аденомиозом после хирургического лечения и наступившей в результате программы ЭКО беременностью по сравнению с пациентками с аденомиозом с отсутствием беременности;
- экспрессия поверхностного VEGF-A была слабой и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с высокой экспрессией в контрольной группе с наступившей беременностью ($p < 0,05$);
- среднее значение достоверно более высокого уровня экспрессии клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток железистого эпителия эндометрия в группах больных аденомиозом с наступившей беременностью после ВРТ и в контрольной группе по сравнению с группой аденомиоза с неудачной попыткой ВРТ ($p < 0,05$);
- достоверно более низкий уровень ($p < 0,05$) экспрессии MMP-2 и MMP-9 между группой аденомиоза и контрольной группой, различий в подгруппах не было;
- отмечен статистически достоверно более высокий уровень экспрессии NOXA-11 в цитоплазме клеток железистого эпителия эндометрия в подгруппе больных аденомиозом с удачной попыткой ВРТ по сравнению с подгруппой с неудачной попыткой ($p < 0,05$).

Исследование рецептивности эндометрия у больных миомой матки до и после операции в сравнении с группой контроля.

Результаты ИГХ образцов эндометрия больных миомой матки до и после оперативного лечения (основные группы) и больных контрольной группы представлены в таблице 87.

При иммуногистохимическом исследовании маркеров рецептивности эндометрия у больных миомой матки до и после оперативного лечения (перед проведением программы ЭКО) и в группе контроля получены следующие результаты (табл 88). Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR). При этом в группе до операции отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной (средний бал составил $161 \pm 24,4$, $206,8 \pm 12,4$ и $200,0 \pm 43,0$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия ($92,2 \pm 35,8$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($111,8 \pm 25,3$ и $113,5 \pm 48,1$ баллов, соответственно). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был менее 2 в группах больных миомой матки до и после операции, а так же в контрольной группе.

При исследовании маркера рецептивности LIF 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 ($p < 0,05$). Была изучена экспрессия маркера LIFR в цитоплазме поверхностного и железистого эпителия эндометрия и в цитоплазме клеток стромы эндометрия. Наблюдалась статистически

достоверно меньшая экспрессия поверхностного и стромального LIFR в группе до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,01$).

ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
	До операции (n=10)	После операции (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 $p=0,04$
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} $p=0,03$
VEGFA жел	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
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
НОХА11жел	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} $p < 0,001$

*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 ^x p; после операции с контрольной ^{xx} p);
для сравнения зависимых выборок (основная группа) W-критерий Уилкоксона (w).

Таблица 87 - Результаты ИГХ образцов эндометрия больших миомой матки до и после оперативного лечения и контрольной группы.

При изучении экспрессия $\alpha v \beta 3$ -интегрин (integrin $\beta 3$) установлена низкая экспрессия интегрин в группе до операции (2,0), которая была достоверно меньшей по сравнению с группой после операции и контрольной, где экспрессия была высокой (6,0, $p < 0,05$).

У больных миомой матки выявлена более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной, данное различие было статистически достоверным (2,0; 3,0; 4,0 соответственно $p < 0,05$).

Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в группах больных до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$; $p < 0,01$, соответственно). Экспрессия CLDN-5 в строме эндометрия отсутствовала.

У больных миомой матки до операции в целом отмечалась достоверно менее выраженная экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных миомой матки была достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В нашем исследовании во всех группах отмечена низкая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия, при этом в группе больных миомой матки экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, а также NOXA-11 в строме была статистически меньшей, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Таким образом, при изучении рецептивности эндометрия у больных миомой матки до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее:

- умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,05$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где

экспрессия была умеренной. Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ) был менее 2 в группах больных миомой матки до и после операции.

- низкая и достоверно меньшая экспрессия LIF в группе до операции по сравнению с группами после операции и контроля, где отмечена высокая экспрессия ($p < 0,01$); также наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия поверхностного и стромального LIFR в группе до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$).
- низкая экспрессия интегрина в группе больных миомой матки до операции, которая была достоверно меньшей по сравнению с группой после операции и контрольной, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$);
- при миоме матки отмечается достоверное более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной ($p < 0,05$);
- достоверно более высокая экспрессия CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах больных миомой матки до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,01$);
- у больных миомой матки до операции отмечалась достоверно менее выраженная экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и контрольной группой ($p < 0,05$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных миомой матки была достоверно меньшей по сравнению с контрольной ($p < 0,05$);
- низкая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия; в группе больных миомой матки экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, а также NOXA-11 в строме была статистически меньшей, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Нами проведена анализ результатов ВРТ у больных миомой матки после операции в сравнении с контрольной группой в зависимости от выявленной рецептивности эндометрия (таблица 88).

Больные каждой группы (миома матки и контрольная) были разделены на подгруппы в зависимости от исходов программы ЭКО: подгруппа с неудачной программой ЭКО (**Бер -**), подгруппа с удачной программой ВРТ (**Бер +**).

В группе больных миомой матки и в контрольной группе с удачной попыткой ВРТ отмечена высокая экспрессия (более 200 баллов) прогестероновых рецепторов (PgR), умеренная экспрессия отмечена в контрольной группе с неудачной попыткой ВРТ. В группах больных с миомой матки с удачной попыткой ВРТ отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия ($96,0 \pm 10,9$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной ($130,6 \pm 21,9$ баллов, $p < 0,03$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) в группе больных миомой матки с наступившей беременностью был в пределах «нормы» и статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности ($p < 0,03$).

При исследовании экспрессии маркера рецептивности LIF установлена его высокая и достоверно большая экспрессия в группе миомы матки с наступившей беременностью и в контрольной группе по сравнению с группами с неудачной попыткой. Отмечена высокая экспрессия (6,0) поверхностного и умеренная (4,0) стромального LIFR в группе больных миомой матки с наступившей беременностью, что было достоверно выше умеренной экспрессии (4,0) поверхностного и низкой (2,0) стромального LIFR в группе больных миомой матки с неудачной попыткой ($p < 0,05$).

Установлена высокая и достоверно большая экспрессия интегрин экспрессия в группах миомы матки и в контрольной группе с наступившими

беременностями по сравнению со средней в группах с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,05$).

Экспрессия поверхностного VEGF-A была достоверно выше в группе миомы матки (умеренная) и контрольной группе (высокая) с наступившей беременностью по сравнению с соответствующими подгруппами с неудачной попыткой ($p < 0,05$).

Отмечена слабая или умеренная и достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах больных миомой матки по сравнению с контрольной группой (6,0, $p < 0,05$, соответственно), различий между подгруппами не выявлено. Различий в экспрессии клаудина в других компонентах эндометрия между группами не отмечено.

Таблица 88 - Сравнительная оценка экспрессии маркеров рецептивности эндометрия относительно исходов ВРТ.

Маркеры ИГХ	Миома матки		Контрольная группа		p
	Бер - (n=5)	Бер + (n=5)	Бер - (n=5)	Бер + (n=5)	
PgR*	207,4±12,9	206,2±11,9	183,2±56,4	216,8±16,5	
ER*	130,6±21,9	93,0±9,1 ^b	120,0±71,0	107,8±7,8 ^b	^b p=0,03 ⁿ p=0,01
PgR/ER*	1,62±0,33	2,2±0,16 ^b	1,72±0,51	2,02±0,08 ^b	^b p=0,02 ⁿ p=0,01
LIF	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	6,0(6,0-6,0)	ⁿ p=0,01 ^k p=0,01
LIFR пов	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0)	ⁿ p=0,01
LIFR жел	4,0 (4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^b	4,0(4,0-6,0) ^a	6,0(6,0-6,0) ^b	^b p=0,03
LIFR стр	2,0(2,0-2,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	4,0(4,0-4,0)	^a p=0,03 ⁿ p=0,03
Интегрин	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	ⁿ p=0,03 ^k p=0,01
VEGFA пов	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0) ^b	2,0(2,0-4,0) ^a	6,0(4,0-6,0) ^b	^b p=0,01 ⁿ p=0,03 ^k p=0,03
VEGFA жел	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)	
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)	
Claud5 пов	4,0(4,0-4,0)	2,0(4,0-4,0) ^b	6,0(4,0-6,0) ^a	4,0(4,0-4,0) ^b	^b p=0,03
Claud5 жел	4,0(4,0-4,0) ^a	2,0(4,0-4,0) ^b	6,0(6,0-6,0) ^a	4,0(4,0-4,0) ^b	^b p=0,03 ⁿ p=0,03
Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0) ^a	0,0(0,0-0,0)	
MMP2пов	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	^k p=0,01
MMP2жел	6,0(4,0-6,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	
MMP2 стр	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	ⁿ p=0,03
MMP9пов	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0) ^a	4,0(4,0-4,0)	ⁿ p=0,01
MMP9жел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	ⁿ p=0,01
MMP9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	3,2(2,0-4,0) ^b	
НОХА10пов	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА10жел	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА10стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(0,0-2,0)	
НОХА11пов	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,4(2,0-2,0) ^a	1,6(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА11жел	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА11стр	0,0(0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0(0,0-2,0)	^a 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 (основная группа с контрольной ^bp; группы с беременностью и без основная с контрольной группой ^ap; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿp и в контрольной ^kp)

Отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в экспрессии MMP-2 в строме эпителия эндометрия в группе больных миомой матки с наступившей беременностью (средняя экспрессия) и группой с неудачной попыткой ВРТ (низкая экспрессия). Также отмечены достоверные различия ($p < 0,01$) в экспрессии MMP-9 в поверхностном и железистом эпителии эндометрия в группе больных миомой матки с наступившей беременностью (средняя экспрессия) и группой с неудачной попыткой ВРТ (низкая экспрессия).

Во всех группах отмечена низкая экспрессия маркеров НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных миомой матки с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, чем в группе миомы матки с неудачной попыткой ВРТ ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении результатов ВРТ у больных миомой матки и контрольной группы в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрии выявлено следующее:

- у больных миомой матки с наступившей в результате ВРТ беременностью отмечена высокая экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR); слабая и достоверно меньшая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной; показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был в пределах «нормы» и статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности;
- высокая и достоверно большая экспрессия LIF в группе миомы матки с наступившей беременностью и контрольной группе независимо от исходов программы ВРТ по сравнению с группой миомы матки с неудачной попыткой ЭКО. Отмечена достоверно большая экспрессия поверхностного и стромального LIFR (высокая и умеренная, соответственно) в группе больных миомой матки с удачной попыткой, по сравнению с группой больных миомой матки с отсутствием беременности (умеренная и низкая, соответственно; $p < 0,05$);
- высокая и достоверно большая экспрессия интегрина в группе миомы матки и в контрольной группе с наступившими беременностями по сравнению с соответствующими подгруппами с неудачными попытками ($p < 0,01$);

- экспрессия поверхностного VEGF-A была достоверно выше в группе миомы матки и в контрольной группе с удачными попытками ВРТ по сравнению с соответствующими подгруппами с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,05$);
- достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах больных миомой матки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), различий между подгруппами не отмечено;
- экспрессия MMP-2 в строме эндометрия, а также экспрессия MMP-9 в поверхностном и железистом эпителии эндометрия ($p < 0,01$) в группе больных миомой матки с наступившей беременностью в сравнении с группой с неудачной попыткой ЭКО были достоверно выше ($p < 0,05$);
- в группе больных миомой матки с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, чем в группе миомы матки с отрицательным результатом ($p < 0,01$).

Исследование рецептивности эндометрия у больных пороками развития матки до и после операции в сравнении с группой контроля.

Результаты ИГХ образцов эндометрия больных пороками развития матки до и после оперативного лечения (основные группы) и больных контрольной группы представлены в таблице 89.

При иммуногистохимическом исследовании маркеров рецептивности эндометрия у больных пороками развития матки до и после оперативного лечения (перед проведением программы ЭКО) и в группе контроля получены следующие результаты (табл 5). Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR). При этом в группе до операции отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной (средний бал составил $107,5 \pm 34,3$, $167,5 \pm 12,0$ и $200,0 \pm 43,0$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). В группе после операции отмечена достоверно слабая экспрессия ($59,6 \pm 18,7$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($105,2 \pm 47,5$ и $113,5 \pm 48,1$ баллов, соответственно, $p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был достоверно меньше в группах больных пороками развития до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($1,02 \pm 0,57$, $3,11 \pm 1,2$ и $1,98 \pm 0,37$, соответственно, $p < 0,05$).

При исследовании уровня экспрессии LIF установлена его умеренная экспрессия в группах больных пороками развития матки (4,0 и 5,0), в то время как в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0), что было статистически значимым ($p < 0,01$). Выявляли экспрессию маркера LIFR в цитоплазме поверхностного и железистого эпителия эндометрия и в цитоплазме клеток стромы эндометрия. Отмечена достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия (4,0; 2,0 и 2,0, соответственно) в послеоперационной группе по сравнению с контрольной (6,0; 5,8 и 4,2, соответственно $p < 0,05$). При этом наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия железистого и стромального LIFR в группе до

операции по сравнению как с контрольной, так и с группой после операции (4,0, 2,0 и 2,0, соответственно $p < 0,05$).

Таблица 89 - Результаты ИГХ образцов эндометрия больных пороками развития матки до и после оперативного лечения и контрольной группы.

Маркеры ИГХ	Миома матки		Контрольная группа		p
	Бер - (n=5)	Бер + (n=5)	Бер - (n=5)	Бер + (n=5)	
PgR*	207,4±12,9	206,2±11,9	183,2±56,4	216,8±16,5	
ER*	130,6±21,9	93,0±9,1 ^b	120,0±71,0	107,8±7,8 ^b	^b p=0,03 ⁿ p=0,01
PgR/ER*	1,62±0,33	2,2±0,16 ^b	1,72±0,51	2,02±0,08 ^b	^b p=0,02 ⁿ p=0,01
LIF	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	6,0(6,0-6,0)	ⁿ p=0,01 ^k p=0,01
LIFR пов	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-6,0)	ⁿ p=0,01
LIFR жел	4,0 (4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^b	4,0(4,0-6,0) ^a	6,0(6,0-6,0) ^b	^b p=0,03
LIFR стр	2,0(2,0-2,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	4,0(4,0-4,0)	^a p=0,03 ⁿ p=0,03
Интегрин	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	ⁿ p=0,03 ^k p=0,01
VEGFA пов	2,0(2,0-2,0)	4,0(4,0-4,0) ^b	2,0(2,0-4,0) ^a	6,0(4,0-6,0) ^b	^b p=0,01 ⁿ p=0,03 ^k p=0,03
VEGFA жел	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0(2,0-4,0)	
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)	
Claud5 пов	4,0(4,0-4,0)	2,0(4,0-4,0) ^b	6,0(4,0-6,0) ^a	4,0(4,0-4,0) ^b	^b p=0,03
Claud5 жел	4,0(4,0-4,0) ^a	2,0(4,0-4,0) ^b	6,0(6,0-6,0) ^a	4,0(4,0-4,0) ^b	^b p=0,03 ^a p=0,03
Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0) ^a	0,0(0,0-0,0)	
MMP2пов	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	^k p=0,01
MMP2жел	6,0(4,0-6,0)	6,0(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0)	
MMP2 стр	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	ⁿ p=0,03
MMP9пов	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0) ^a	4,0(4,0-4,0)	ⁿ p=0,01
MMP9жел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	ⁿ p=0,01
MMP9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	3,2(2,0-4,0) ^b	
НОХА10пов	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА10жел	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА10стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	2,0(0,0-2,0)	
НОХА11пов	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,4(2,0-2,0) ^a	1,6(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА11жел	0,0(0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0) ^a	2,0(2,0-2,0)	^a p=0,01 ⁿ p=0,01
НОХА11стр	0,0(0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0(0,0-2,0)	^a 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 (основная группа с контрольной ^b p; группы с беременностью и без основной с контрольной группами ^a p; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿ p и в контрольной ^k p)

При изучении экспрессии $\alpha v \beta 3$ -интегрина (integrin $\beta 3$) установлена умеренная экспрессия интегрина в группе до операции (4,0), которая была достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой (6,0, $p < 0,05$) и меньшей по сравнению с группой после операции ($p > 0,05$).

У больных пороками матки отмечается более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной, данное различие было статистически достоверным (2,0; 2,0; 4,0 соответственно $p < 0,05$).

Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$). Средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия составил 4,0; 4,0 и 5,6, соответственно; средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток железистого эпителия составил, 4,0; 2,0 и 5,6 соответственно. Отмечена слабая экспрессия CLDN-5 в клетках стромы эндометрия во всех группах.

У больных пороками развития матки в целом отмечалась одинаково выраженная экспрессия MMP-2 и MMP-9 по сравнению с контрольной группой. В группе больных пороками развития до и после операции экспрессия MMP-2 была высокой (6,0) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия; у больных пороками развития после операции отмечена высокая (6,0) экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток железистого эпителия и средняя (4,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эпителия, что имело статистически достоверную разницу при сравнении с группой больных пороками развития матки перед операцией, где отмечена средняя (4,0) экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия и низкая (2,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эпителия ($p < 0,05$).

Экспрессия MMP-9 в группах до и после операции была слабой во всех компонентах эндометрия по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия), данные различия имели статистическую достоверность при сравнении экспрессии MMP-9 в поверхностном эпителии и строме эндометрия группы до операции и контрольной ($p < 0,05$).

В нашем исследовании во всех группах отмечена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия.

Таким образом, при изучении рецептивности эндометрия у больных пороками развития матки до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее:

- умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,05$). В группе после операции отмечена достоверно более слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был достоверно меньше в группах больных пороками развития до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$);
- средняя и статистически достоверно меньшая экспрессия LIF в группах больных пороками развития по сравнению с высокой экспрессией в контрольной группе ($p < 0,01$). Отмечена достоверно меньшая экспрессия поверхностного LIFR во всех компонентах эндометрия в послеоперационной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$); наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия стромального LIFR в группе до операции по сравнению как с контрольной, так и с группой после операции ($p < 0,05$);
- экспрессия интегрина в группе до операции была средней и достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$) и менее выраженной по сравнению с группой после операции ($p > 0,05$);
- при пороках развития матки отмечается достоверно более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной группе ($p < 0,05$);

- достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$);
- у больных пороками развития после операции отмечена высокая (6,0) экспрессия ММР-2 в цитоплазме клеток железистого эпителия и средняя (4,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эндометрия, что имело статистически достоверную разницу при сравнении с группой больных пороками развития матки перед операцией, где отмечена средняя (4,0) экспрессия ММР-2 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия и низкая (2,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эндометрия ($p < 0,05$);
- экспрессия ММР-9 в группах до и после операции была слабой во всех компонентах эндометрия по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия), данные различия имели статистическую достоверность при сравнении экспрессии ММР-9 в поверхностном эпителии и строме эндометрия группы до операции и контрольной ($p < 0,05$);
- отмечена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия.

Нами проведен анализ результатов ВРТ у пациенток с пороками развития матки после операции в сравнении с контрольной группой в зависимости от выявленной рецептивности эндометрия (таблица 90).

Больные каждой группы (пороки развития матки и контрольная) были разделены на подгруппы в зависимости от исходов программы ВРТ: подгруппа с неудачной программой ВРТ (**Бер -**), подгруппа с удачной программой ВРТ (**Бер +**).

В группе больных пороками развития матки и в контрольной группе с удачной попыткой ВРТ отмечена более высокая экспрессия прогестероновых рецепторов (P_gR) по сравнению с группами с неудачными попытками. В группах больных с пороками развития матки с наступившей беременностью отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия ($48,8 \pm 14,7$ баллов)

эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была также слабой ($75,8 \pm 10,2$ баллов, $p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) в группе больных пороками развития матки с наступившей беременностью был в пределах «нормы» и статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности ($p < 0,03$).

При исследовании экспрессии маркера рецептивности LIF установлена его достоверно более высокая экспрессия в группе пороков развития матки и в контрольной группе с наступившей беременностью по сравнению с группами с отрицательным результатом ЭКО ($p < 0,05$). У больных пороками развития, независимо от исходов программ ЭКО экспрессия LIFR была умеренной (4,0) в цитоплазме клеток поверхностного и слабой (2,0) в цитоплазме клеток железистого и стромального эпителия.

Установлена достоверно более высокая экспрессия интегрина экспрессия в группах с наступившей беременностью по сравнению со средней в группах с неудачной попыткой ($p < 0,01$).

Экспрессия VEGF-A была умеренной во всех компонентах эндометрия в группе пороков развития матки и достоверно не различалась между подгруппами.

Отмечена средняя (4,0) и достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в группах больных пороками развития матки с удачной попыткой по сравнению с группой с отсутствием беременности ($p < 0,05$). Различий в экспрессии клаудина в других компонентах эндометрия между группами не отмечено.

Таблица 90 - Сравнительная оценка экспрессии маркеров рецептивности эндометрия относительно исходов ВРТ.

Маркеры ИГХ	Пороки развития матки		Контрольная группа		p
	Бер – (n=4)	Бер +(n=6)	Бер – (n=5)	Бер +(n=5)	
PgR*	162,8±10,8	170,7±12,6	183,2±56,4	208,0±21,9	
ER*	75,8±10,2	48,8±14,7	120,0±71,0	139,8±34,9	ⁿ p=0,02
PgR/ER*	2,1±0,14	3,75±1,16 ^b	1,72±0,51	2,02±0,08	^b p=0,04 ⁿ p=0,01
LIF	4,0(4,0-4,0) ^a	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0)	^a p=0,02 ⁿ p=0,02 ^k p=0,01
LIFR пов	4,0(3,0-5,5) ^a	4,0(4,0-6)	4,0(4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-6,0)	
LIFR жел	2,0(2,0-4,0) ^a	3 (2,0-6)	4,0(4,0-6,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	
LIFR стр	2,0(2,0-3,0) ^a	3 (2,0-4,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	
Интегрин	4,0(3,0-5,0) ^a	6 (6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0)	ⁿ p=0,04 ^k p=0,01
VEGFA пов	2(2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	2,0(2,0-4,0) ^a	6,0 (4,0-6,0) ^b	^k p=0,03
VEGFAжел	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	
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)	
Claud5 пов	4(3,0-4,0)	4,0(2,0-4,0) ^b	6,0(4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,02 ⁿ p=0,01
Claud5 жел	3,0(2,0-4,0)	4,0(2,0-4,0)	6,0(6,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,02
Claud5 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	
MMP2пов	4,0(4,0-5,0)	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	ⁿ p=0,02 ^k p=0,01
MMP2жел	4,0(4,0-5,0)	6(6,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	ⁿ p=0,02
MMP2 стр	4,0(4,0-4,0)	4,0(4,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	
MMP9пов	2,0(2,0-3,0)	3,0(2,0-4) ^b	4,0(2,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,03
MMP9жел	2,0(2,0-3,0)	3,0(2,0-4)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	
MMP9 стр	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0)	
НОХА10пов	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	ⁿ p=0,03
НОХА10жел	0,0(0,0-0,0)	2,0(2,0-2,0)	2,0(2,0-4,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	ⁿ p=0,03
НОХА10 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	
НОХА11пов	0,0(0,0-1)	2(0,0-2,0)	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	
НОХА11жел	0,0(0,0-1)	1(0,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	
НОХА11 стр	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0)	2,0(2,0-2,0) ^a	2,0 (0,0-2,0)	

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля, для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни (основная группа с контрольной ^b p; группы с беременностью и без основной с контрольной группам ^a p; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿ p и в контрольной ^k p)

Отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в экспрессии MMP-2 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группе больных миомой матки с наступившей беременностью (высокая экспрессия) и группой с неудачной попыткой ВРТ (средняя экспрессия). Различий в экспрессии MMP-9 не выявлено.

Во всех группах отмечена низкая экспрессия маркеров НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных пороками развития матки с наступившей беременностью отмечена достоверно

большая экспрессия НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, чем в группе с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении результатов использования методов ВРТ у больных пороками развития матки и контрольной группы в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрии выявлено следующее:

- у больных пороками развития матки с удачной попыткой ВРТ отмечена высокая экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR); слабая и достоверно меньшая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной; показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был в пределах «нормы» и статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности;
- высокая и достоверно большая экспрессия LIF в группах с наступившей беременностью после программы ЭКО по сравнению с соответствующими группами с отрицательным результатом ($p < 0,05$);
- высокая и достоверно большая экспрессия интегрина в группах с наступившей беременностью по сравнению с соответствующими группами с отсутствием беременности ($p < 0,01$);
- экспрессия VEGF-A была умеренной во всех компонентах эндометрия в группе пороков развития матки и достоверно не различалась между подгруппами;
- достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в группах больных пороками развития матки с наступившей беременностью по сравнению с группой с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,05$);
- экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группе больных пороками развития матки

с наступившей беременностью в сравнении с группой с неудачной попыткой были достоверно выше($p<0,01$);

- в группе больных пороками развития матки с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, чем в группе больных пороками развития матки с отрицательным результатом ($p<0,01$).

Исследование рецептивности эндометрия у больных полипами эндометрия до и после операции в сравнении с группой контроля.

Результаты ИГХ образцов эндометрия больных полипами эндометрия матки до и после оперативного лечения (основные группы) и больных контрольной группы представлены в таблице 91.

При иммуногистохимическом исследовании рецептивности эндометрия у больных с полипами эндометрия до и после оперативного лечения (перед проведением программы ЭКО) и в группе контроля получены следующие результаты (табл 92). Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR). При этом в группе до операции отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной (средний бал составил $135,7 \pm 17,5$; $177,7 \pm 9,4$ и $200,0 \pm 43,0$ баллов, соответственно, $p < 0,01$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия ($91,1 \pm 39,8$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($103,1 \pm 13,8$ и $113,5 \pm 48,1$ баллов, соответственно). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) была ниже 2 во всех группах ($1,91 \pm 1,31$; $1,75 \pm 0,22$ и $1,98 \pm 0,37$).

При исследовании уровня экспрессии LIF установлена умеренная экспрессия в группах больных полипами эндометрия (4,0), в то время как в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0). Изучена экспрессия маркера LIFR в цитоплазме поверхностного и железистого эпителия эндометрия и в цитоплазме стромы эндометрия. Отмечена достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

При изучении экспрессии $\alpha v \beta 3$ -интегрина (integrin $\beta 3$) установлена средняя экспрессия интегрин в группах больных с полипами эндометрия

(4,0), которая была достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой (6,0 $p < 0,05$).

Таблица 91 Результаты ИГХ образцов эндометрия больных полипами эндометрия до и после оперативного лечения и контрольной группы.

ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
	До операции (n=10)	После операции (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} $p < 0,001$
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} $p < 0,001$
VEGFA жел	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
MMP2пов	4,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	NS
MMP2жел	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^{xx}	^{xx} $p = 0,02$
MMP2 стр	4,0 (4,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	NS
MMP9пов	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} $p < 0,001$
MMP9жел	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} $p < 0,001$
MMP9 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
НОХА11жел	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 $p = 0,01$

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 перцентили, для сравнения независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента и 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).

У больных с полипами эндометрия отмечается более слабая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней

экспрессией в контрольной, данное различие не было статистически достоверным.

Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$). Средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия составил 2,0, 3,0 и 4,0, соответственно; средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток железистого эпителия составил, 2,0, 2,0 и 5,0 соответственно. Отмечена слабая экспрессия CLDN-5 в строме во всех группах.

В группе больных с полипами эндометрия экспрессия MMP-2 и MMP-9 была преимущественно слабой или средней во всех компонентах эндометрия и достоверно меньшей в группе до операции по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

В нашем исследовании во всех группах отмечена слабая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия. В группе больных полипами эндометрия уровень экспрессии NOXA-11 в цитоплазме железистого эпителия эндометрия был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении рецептивности эндометрия у больных с полипами эндометрия до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее:

- умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,01$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и

группой контроля, где экспрессия была умеренной. Показатель СПЭИ был ниже 2 во всех группах;

- умеренная экспрессия LIF в группах больных полипами эндометрия (4,0), в то время как в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0); отмечена достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).
- экспрессия интегрина была средней и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$);
- при полипах эндометрия отмечается более слабая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной, однако данное различие не было статистически достоверным;
- отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$);
- в группе больных с полипами эндометрия экспрессия MMP-2 и MMP-9 была преимущественно слабой или средней во всех компонентах эндометрия и достоверно меньшей в группе до операции по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);
- слабая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия; в группе больных полипами эндометрия уровень экспрессии NOXA-11 в цитоплазме железистого эпителия эндометрия был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Нами проведен анализ результатов ВРТ у больных полипами эндометрия после операции в сравнении с контрольной группой в зависимости от выявленной рецептивности эндометрия (таблица 92).

Больные каждой группы (полипы эндометрия и контрольная) были разделены на подгруппы в зависимости от исходов программы ЭКО: подгруппа с неудачной попыткой (**Бер -**), подгруппа с наступившей в результате применения методов ВРТ (**Бер +**).

Как видно из данных, представленных в таблице 92 в группе больных полипами эндометрия и в контрольной группе с отсутствием беременности отмечена умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) по сравнению с контрольной группой с удачными попытками ЭКО. В группах больных с полипами эндометрия с удачной попыткой отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия ($95,6 \pm 5,7$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной ($120,7 \pm 10,0$ баллов, $p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) в группе больных полипами эндометрия с наступившей беременностью был менее 2 и статистически больше, чем в группе с неудачной попыткой ($p < 0,05$).

При исследовании экспрессии маркера рецептивности LIF установлена его достоверно большая экспрессия в группе полипов эндометрия (умеренная экспрессия) и в контрольной группе (выраженная экспрессия) с наступившей беременностью по сравнению с группами с неудачной попыткой ($p < 0,05$). У больных полипами эндометрия с благоприятным исходом программы ВРТ экспрессия LIFR в цитоплазме клеток железистого эпителия была средней и достоверно большей по сравнению с группой с отсутствием беременности ($p < 0,05$).

Установлена высокая и достоверно большая экспрессия интегрина в группах с наступившей беременностью по сравнению со средней в группах с неудачной попыткой ($p < 0,01$).

Таблица 92 - Сравнительная оценка экспрессии маркеров рецептивности эндометрия относительно исходов ЭКО.

Маркеры ИГХ	Полипы эндометрия		Контрольная группа		p
	Бер – (n=3)	Бер + (n=7)	Бер – (n=5)	Бер + (n=5)	
PgR*	180,0±13,2	176,7±8,44 ^b	183,2±56,4	216,8±16,5 ^b	^b p=0,003
ER*	120,7±10,0	95,6±5,7 ^b	120,0±71,0	107,8±7,8 ^b	^b p=0,03 ^a p=0,02
PgR*/ER*	1,48±0,025	1,86±0,14	1,72±0,51	2,02±0,08	^a p=0,02
LIF	2,0 (2,0-2,0) ^a	4,0 (4,0-6,0) ^b	4,0 (4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	^a p=0,04 ^b p=0,047 ⁿ p=0,03 ^k p=0,01
LIFR пов	4,0 (2,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-6,0)	^a p=0,04
LIFR жел	2,0 (2,0-2,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-6,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	^a p=0,04 ^b p=0,02 ⁿ p=0,03
LIFR стр	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0)	
Интегрин	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	^b p=0,003 ⁿ p=0,02 ^k p=0,01
VEGFA пов	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0) ^a	6,0 (4,0-6,0) ^b	ⁿ p=0,03 ^k p=0,03
VEGFA жел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	ⁿ 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)	
Claud5 пов	2,0 (2,0-2,0) ^a	4,0 (4,0-6,0) ^b	6,0 (4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,04
Claud5 жел	2,0 (2,0-2,0) ^a	4,0 (2,0-4,0) ^b	6,0 (6,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,04
Claud5 стр	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0) ^a	0,0 (0,0-0,0)	
MMP2 пов	2,7 (2,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	ⁿ p=0,03 ^k p=0,01
MMP2 жел	2,7 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	
MMP2 стр	2,0 (2,0-2,0)	6,0 (2,0-6,0)	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	
MMP9 пов	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	4,0 (2,0-4,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,047
MMP9 жел	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	^b p=0,003
MMP9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	2,0 (2,0-2,0)	3,0 (2,0-4,0) ^b	^b p=0,018
НОХА10 пов	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,04
НОХА10 жел	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,04
НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	
НОХА11 пов	0,0 (0,0-0,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,04 ⁿ p=0,03
НОХА11 жел	0,0 (0,0-0,0) ^a	2,0 (0,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,04
НОХА11 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (0,0-2,0)	

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля,
для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни (основная группа с контрольной ^b p; группы с беременностью и без основная с контрольной группами ^a p; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿ p и в контрольной ^k p)

Экспрессия VEGF-A была умеренной во всех компонентах эндометрия в группе пороков развития матки и была достоверно большей в поверхностном и железистом эпителии эндометрия в группе с наступившей беременностью по сравнению с группой с неудачной попыткой.

Отмечена достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в группах больных полипами эндометрия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) в экспрессии MMP-2 в цитоплазме клеток железистого эпителия эндометрия в группе больных пороками развития с наступившей беременностью (высокая экспрессия) и группой с неудачной попыткой (средняя экспрессия). Различий в экспрессии MMP-9 не выявлено.

Во всех группах отмечена низкая экспрессия маркеров HOXA-10 и HOXA-11 во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных полипами эндометрия с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия HOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия, чем в группе с неудачной попыткой ВРТ ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении результатов использования методов ВРТ у больных с полипами эндометрия и контрольной группы в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрии выявлено следующее:

- у больных полипами эндометрия независимо от исходов программ ЭКО отмечена умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR); в группе с удачной попыткой отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной; показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был ниже 2, однако статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности ($p < 0,05$);
- установлена достоверно большая экспрессия LIF в группах с наступившей беременностью после программы ВРТ по сравнению с соответствующими группами с неудачными попытками ЭКО ($p < 0,05$);

- установлена высокая и достоверно большая экспрессия интегрина в группах с удачной попыткой по сравнению с соответствующими группами с отсутствием беременности ($p < 0,01$);
- Экспрессия VEGF-A была умеренной во всех компонентах эндометрия в группе полипов эндометрия и была достоверно большей в поверхностном и железистом эпителии эндометрия в группе с наступившей беременностью по сравнению с группой с неудачной попыткой ($p < 0,05$);
- достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в группах больных с полипами эндометрия по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);
- экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток железистого эпителия эндометрия в группе больных пороками развития матки с наступившей беременностью в сравнении с группой с неудачной попыткой ЭКО была достоверно выше ($p < 0,01$);
- в группе больных полипами эндометрия с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия NOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия, чем в группе с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,01$).

Исследование рецептивности эндометрия у больных внутриматочными синехиями до и после операции в сравнении с группой контроля.

Результаты ИГХ образцов эндометрия больных внутриматочными синехиями до и после оперативного лечения (основные группы) и больных контрольной группы представлены в таблице 93.

При иммуногистохимическом исследовании рецептивности эндометрия у больных с внутриматочными синехиями до и после оперативного лечения (перед проведением программы ЭКО) и в группе контроля получены следующие результаты (табл 94). Во всех группах отмечена умеренная (от 101 до 200 баллов) экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR). При этом в основных группах отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR по сравнению с контрольной группой (средний бал составил $112,0 \pm 36,6$; $135,9 \pm 25,6$ и $200,0 \pm 43,0$ баллов, соответственно, $p < 0,01$). В основной группе до операции отмечена слабая и статистически значимо меньшая экспрессия ($56,5 \pm 18,8$ и $74,6 \pm 38,0$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($113,5 \pm 48,1$ баллов, соответственно, $p < 0,01$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) не различался в группах и был на нижней границе «нормы».

При исследовании уровня экспрессии LIF установлена низкая /умеренная и статистически меньшая экспрессия в группах больных с внутриматочными синехиями (2,0 и 4,0) по сравнению с экспрессией в контрольной группе (6,0, соответственно $p < 0,01$), это различие было также статистически значимым при сравнении степени экспрессии LIF до и после операции ($p < 0,01$). Изучена экспрессия маркера LIFR в цитоплазме поверхностного и железистого эпителия эндометрия и в цитоплазме клеток стромы эндометрия. Отмечена достоверно меньшая средняя экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с

контрольной ($p < 0,05$), где она была высокой, а также отмечена средняя и достоверно меньшая экспрессия LIFR в цитоплазме поверхностного эпителия эндометрия в группе до операции по сравнению с группой после операции, где она была высокой (4,0 и 6,0, соответственно, $p < 0,01$).

При изучении экспрессии $\alpha v\beta 3$ -интегрин (integrin $\beta 3$) 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, $p < 0,05$).

У больных с внутриматочными синехиями отмечается более слабая и статистически меньшая экспрессия VEGF-A в цитоплазме клеток поверхностного эпителия, а также эндотелия сосудов эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной (2,0; 4,0 и 4,0 $p < 0,05$).

Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$), аналогичная разница в экспрессии отмечена и между основными группами: более высокая экспрессия CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов в группе после операции по сравнению с группой до операции ($p < 0,001$). Средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия составил 2,0; 3,0 и 4,0, соответственно; средний уровень экспрессии CLDN-5 в цитоплазме клеток железистого эпителия составил 2,0; 2,0 и 5,0, соответственно. При этом отмечена слабая экспрессия CLDN-5 в строме во всех группах.

Таблица 93 - Результаты ИГХ образцов эндометрия больных внутриматочными синехиями до и после оперативного лечения и контрольной группы.

ИГХ маркеры	Основная группа		Контроль (n=10)	P
	До операции (n=10)	После операции (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
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
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
НОХА11жел	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 средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 перцентили, 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).

В группе больных с внутриматочными синехиями до операции экспрессия ММР-2 была средней во всех компонентах эндометрия (3,0; 3,0 и

2,0) и достоверно меньшей в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и группой контроля, где отмечена умеренная и высокая экспрессия (4,0 и 6,0, соответственно $p < 0,05$).

Экспрессия ММР-9 в группе до операции была слабой во всех компонентах эндометрия и достоверно меньшей в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия (2,0; 2,0 и 2,0, соответственно) по сравнению с группой после операции и контрольной группой (4,0 и 4,0, соответственно, $p < 0,05$), также отмечена статистически меньшая экспрессия ММР-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и контрольной (4,0 и 3,0, соответственно, $p < 0,05$).

В нашем исследовании во всех группах отмечена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия. Уровень экспрессии НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного (2,0 и 0,0, соответственно) и железистого эпителия (2,0 и 0,0, соответственно) эндометрия у больных с внутриматочными синехиями достоверно различался между основными группами ($p < 0,01$), а также при сравнении с контрольной ($p < 0,01$). В группе больных внутриматочными синехиями уровень экспрессии НОХА-11 во всех компонентах эндометрия не различался между группами до операции (0,0; 0,0 и 0,0, соответственно) и после операции (0,0; 0,0 и 0,0, соответственно) и был достоверно меньше, чем в контрольной группе (2,0; 2,0 и 2,0; соответственно $p < 0,01$).

Таким образом, при изучении рецептивности эндометрия у больных с внутриматочными синехиями до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее:

- у больных с внутриматочными синехиями отмечена умеренная и статистически меньшая экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов в основных группах; достоверно меньшая экспрессия

эстрогеновых рецепторов в группе до операции по сравнению с группой после операции и группой контроля ($p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) не различался в группах;

- низкая или умеренная статистически меньшая экспрессия LIF в группах больных с внутриматочными синехиями по сравнению с высокой экспрессией в контрольной группе ($p < 0,01$), это различие было статистически значимым также при сравнении степени экспрессии LIF до и после операции ($p < 0,01$). Отмечена средняя и достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), где она была высокой, а также средняя и достоверно меньшая экспрессия LIFR в цитоплазме поверхностного эпителия эндометрия в группе до операции по сравнению с группой после операции, где она была высокой ($p < 0,01$).
- экспрессия $\alpha v\beta 3$ -интегрина была средней и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$). Отмечено увеличение степени экспрессии $\alpha v\beta 3$ -интегрина после операции по сравнению с уровнем экспрессии до операции ($p < 0,01$).
- при внутриматочных синехиях отмечается более слабая достоверно меньшая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной ($p < 0,05$);
- отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$); также отмечена более высокая экспрессия CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов в группе после операции по сравнению с группой до операции ($p < 0,001$);

- экспрессия ММР-2 была средней во всех компонентах эндометрия у больных с внутриматочными синехиями до операции и достоверно меньшей в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и группой контроля, где отмечена высокая экспрессия ($p < 0,05$);
- экспрессия ММР-9 в группе до операции была слабой и достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), также отмечена статистически меньшая экспрессия ММР-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$);
- отмечена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия у больных с внутриматочными синехиями; уровень экспрессии НОХА-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия достоверно различался между основными группами ($p < 0,01$), а также при сравнении основных групп с контрольной ($p < 0,01$); уровень экспрессии НОХА-11 во всех компонентах эндометрия не различался между группами до операции и после операции и был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Нами проведен анализ результатов использования методов ВРТ у больных внутриматочными синехиями после операции в сравнении с контрольной группой в зависимости от выявленной рецептивности эндометрия (таблица 95).

Больные каждой группы (внутриматочные синехии и контрольная) были разделены на подгруппы в зависимости от исходов программы ВРТ: подгруппа с неудачной программой ВРТ (**Бер -**), подгруппа с удачной программой ВРТ (**Бер +**).

В группе больных внутриматочными синехиями и в контрольной группе с неудачной попыткой ВРТ отмечена умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) по сравнению с контрольной группой с наступившей

беременностью. В группах больных с внутриматочными синехиями с удачной попыткой отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия ($47,3 \pm 17,6$ баллов) эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с отсутствием беременности, где экспрессия была умеренной ($115,5 \pm 10,0$ баллов, $p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) в группе больных полипами эндометрия с наступившей беременностью был более 2 и статистически больше, чем в группе с неудачной попыткой ($p < 0,05$).

При исследовании экспрессии маркера рецептивности LIF установлена его умеренная экспрессия в группе больных с внутриматочными синехиями независимо от исходов программ ВРТ. Различий в экспрессии LIFR также не было выявлено.

Установлена высокая экспрессия интегрина в группах с внутриматочными синехиями.

Экспрессия VEGF-A была умеренной ($4,0-2,0$) во всех компонентах эндометрия в группе внутриматочных синехий независимо от исходов программ ЭКО.

Отмечена слабая ($2,0$ и $0,0$) и достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах больных с внутриматочными синехиями с удачной попыткой ВРТ по сравнению с группой с отсутствием беременности ($4,0$ и $3,0$; $p < 0,05$), аналогичная статистическая разница отмечена при сравнении с соответствующими подгруппами в контрольной группе ($p < 0,05$).

Различий в экспрессии MMP-2 не отмечено. Выявлена умеренная ($4,0$) и достоверно большая экспрессия MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группе больных внутриматочными синехиями с наступившей беременностью по сравнению с группой с неудачной попыткой (слабая экспрессия $2,0$, $p < 0,05$).

Таблица 94 - Сравнительная оценка экспрессии маркеров рецептивности эндометрия относительно исходов ВРТ.

Маркеры ИГХ	Внутриматочные синехии		Контрольная группа		p
	Бер – (n=4)	Бер + (n=6)	Бер – (n=40)	Бер + (n=40)	
PgR*	161,0±14,3	119,2±14,9 ^b	183,2±56,4	216,8±16,5 ^b	^b p=0,004 ⁿ p =0,01
ER*	115,5±10,5	47,3±17,6 ^b	120,0±71,0	107,8±7,8 ^b	^b p=0,004 ⁿ p =0,01
PgR*/ER*	1,4±0,1	3,1±2,1	1,72±0,51	2,02±0,08	ⁿ p =0,01
LIF	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-4,0) ^a	6,0 (6,0-6,0) ^b	^b p=0,004 ^k p =0,01
LIFR пов	6,0 (6,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	
LIFR жел	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-6,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	^b p=0,03
LIFR стр	2,0 (2,0-3,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	ⁿ p =0,023
Интегрин	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (4,0-6,0)	4,0(4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0)	^k p =0,01
VEGFA пов	4,0 (4,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	2,0(2,0-4,0)	6,0 (4,0-6,0)	^k p =0,03
VEGFAжел	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0)	
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)	
Claud5 пов	4,0 (4,0-4,0)	2,0 (2,0-2,0)	6,0 (4,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	ⁿ p =0,04
Claud5 жел	3,0 (2,0-4,0) ^a	0,0 (0,0-0,0) ^b	6,0 (6,0-6,0) ^a	4,0 (4,0-4,0) ^b	^a p=0,03 ^b p=0,01 ⁿ p =0,04
Claud5 стр	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	
MMP2пов	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-4,0) ^b	4,0 (4,0-4,0)	6,0(6,0-6,0) ^b	^b p=0,02 ^k p =0,01
MMP2жел	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	6,0 (6,0-6,0) ^b	
MMP2 стр	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	
MMP9пов	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	ⁿ p =0,01
MMP9жел	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-4,0)	ⁿ p =0,01
MMP9 стр	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^b	2,0 (2,0-2,0)	3,2(2,0-4,0) ^b	^b p=0,02
НОХА10пов	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0) ^b	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	^a p=0,01 ^b p=0,03
НОХА10жел	0,0 (0,0-0,0) ^a	0,0 (0,0-0,0) ^b	2,0 (2,0-4,0) ^a	2,0 (2,0-2,0) ^b	^a p=0,01 ^b p=0,03
НОХА10 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (0,0-2,0)	
НОХА11пов	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,03 ⁿ p =0,01
НОХА11жел	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0)	4,0 (2,0-4,0) ^a	2,0 (2,0-2,0)	^a p=0,03 ⁿ p =0,01
НОХА11 стр	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	2,0 (2,0-2,0) ^a	2,0 (0,0-2,0)	

*данные представлены как средние (стандартное отклонение), остальные данные представлены как медиана, 25 - 75 процентиля, для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни (основная группа с контрольной ^bp; группы с беременностью и без основная с контрольной группам ^ap; между группами с беременностью и без в основной группе ⁿp и в контрольной ^kp)

Во всех группах отмечена низкая экспрессия маркеров НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия, однако в группе больных внутриматочными синехиями с удачной попыткой ВРТ отмечена достоверно большая экспрессия НОХА-11 в цитоплазме клеток поверхностного и

железистого эпителия эндометрия, чем в группе с отсутствием беременности ($p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении результатов ВРТ у больных с внутриматочными синехиями и контрольной группы в зависимости от экспрессии маркеров рецептивности эндометрии выявлено следующее:

- у больных внутриматочными синехиями независимо от исходов программ ВРТ отмечена умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR); в группе с удачной программой ЭКО отмечена слабая и достоверно меньшая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой с неудачной попыткой, где экспрессия была умеренной; показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был более 2 и статистически больше, чем в группе с отсутствием беременности ($p < 0,05$);

- умеренная экспрессия LIF в группе больных с внутриматочными синехиями независимо от исходов программ ВРТ. Различий в экспрессии LIFR также не было выявлено;

- не было выявлено различий в экспрессии интегрина (высокая экспрессия), а также в экспрессии VEGF-A во всех компонентах эндометрия (умеренной) в группах с внутриматочными синехиями.

- достоверно меньшая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия в больных с внутриматочными синехиями с удачной попыткой по сравнению с группой с неудачной попыткой ЭКО ($p < 0,05$);

- различий в экспрессии MMP-2 не отмечено, выявлена умеренная и достоверно большая экспрессия MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группе больных внутриматочными синехиями с наступившей беременностью по сравнению с группой с неудачной попыткой (слабая экспрессия, $p < 0,05$);

- в группе больных внутриматочными синехиями с наступившей беременностью отмечена достоверно большая экспрессия НОХА-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, чем в группе с неудачной попыткой ($p < 0,01$).

Резюмируя данный раздел исследования, мы сделали следующие выводы: доброкачественные заболевания и пороки развития 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 LIF, низком и среднем уровне экспрессии интегрина, низкой экспрессии VEGF-A, умеренной экспрессии MMP2 и низкой экспрессии MMP9, слабой экспрессии НОХА10 и НОХА11.

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 LIFR, интегрина, VEGF-A.

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 НОХА10 и НОХА 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неудачных программах ВРТ.

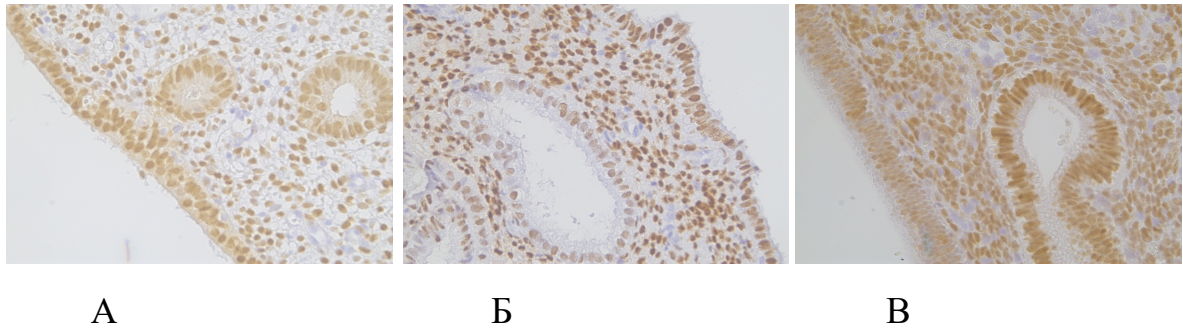


Рисунок 4. Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера PgR в строме эндометрия: А - слабо умеренное окрашивание - 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 x 200.

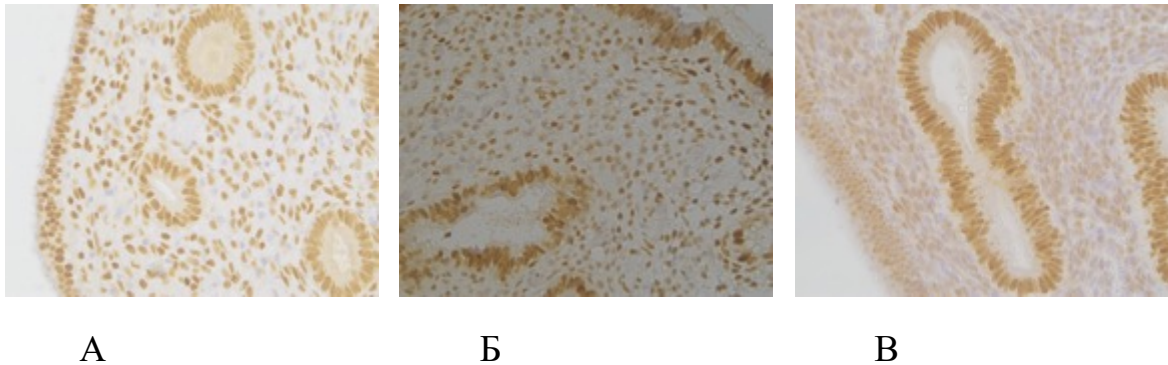


Рисунок.5 Экспрессия прогестероновых рецепторов в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А – до операции, Б – после операции) и в контрольном эндометрии (В). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркера ER в строме эндометрия: А, Б - слабое окрашивание - меньше клеток, экспрессирующих маркер и низкая интенсивность окраски, В - умеренное окрашивание - больше клеток, экспрессирующих маркер и умеренная интенсивность окраски. Увеличение x 200.

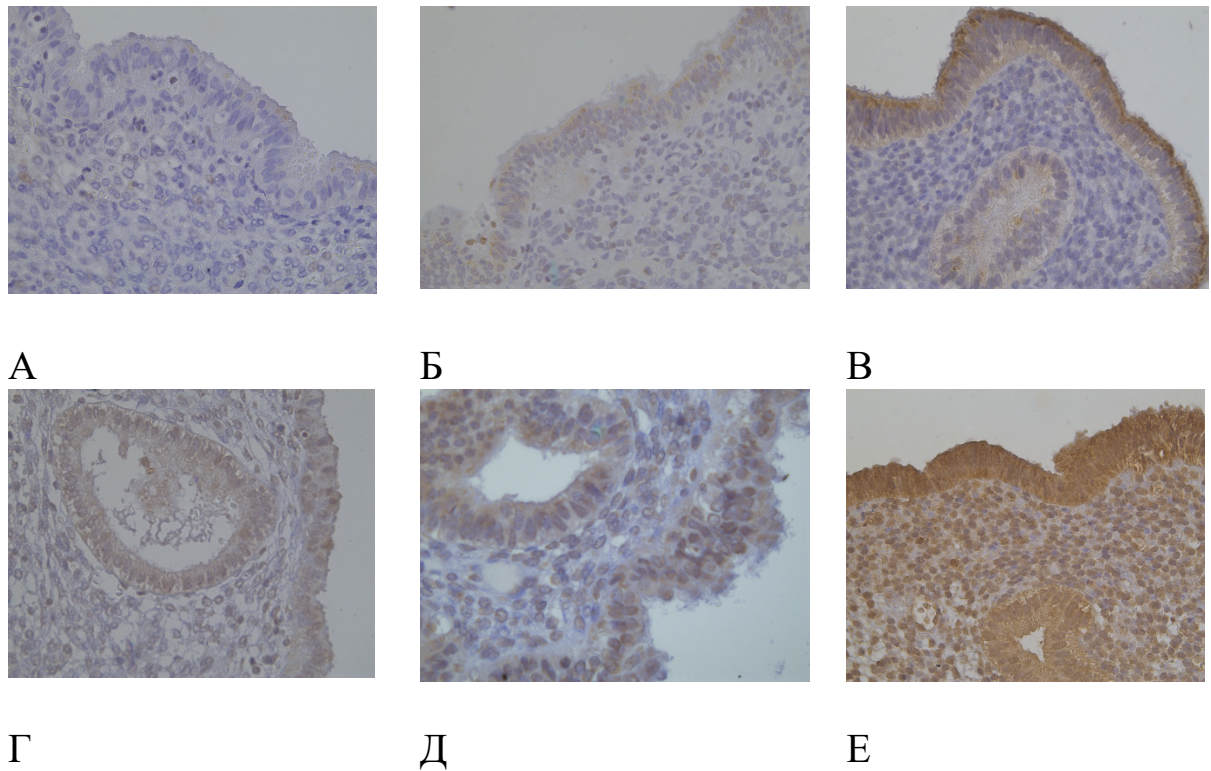
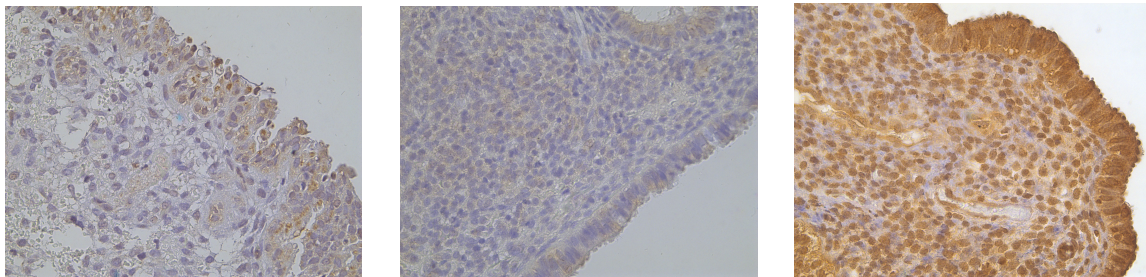
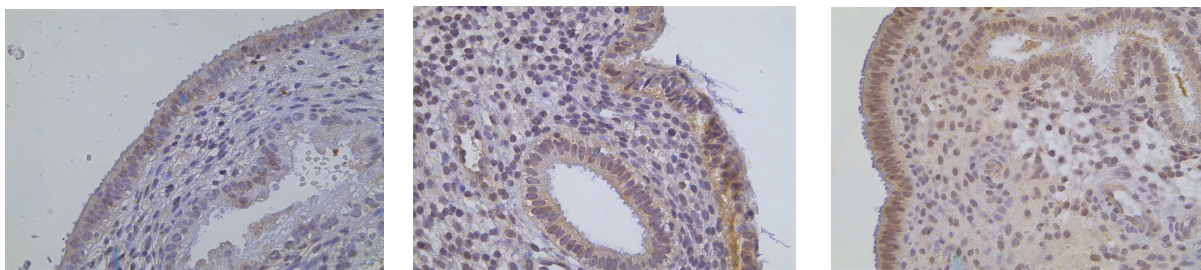


Рисунок 6. Экспрессия LIF (А,Б,В) и LIF-R (Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия, 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 x 200.



А Б В
 Рисунок 8. Экспрессия $\alpha\nu\beta 3$ -интегрина 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 9. 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 $\times 200$.

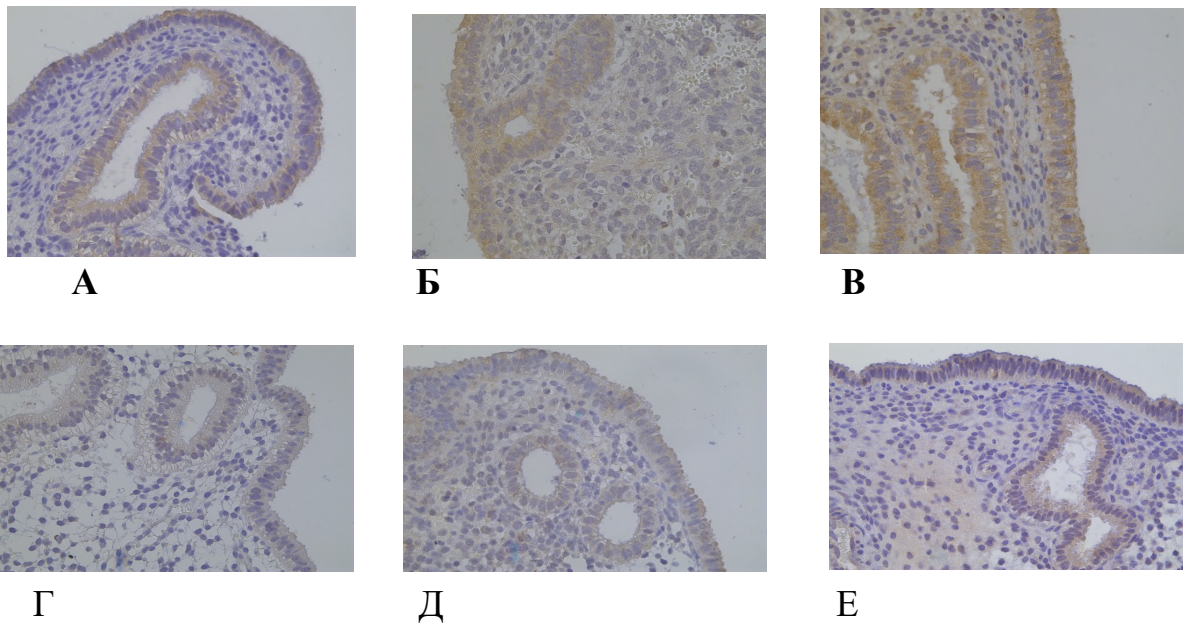


Рисунок 10. Экспрессия MMP-2 (А,Б,В) и MMP-9 (Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия: А,Г - слабое окрашивание, Б,Д – умеренное окрашивание, В,Е - интенсивное окрашивание поверхностного эпителия эндометрия. Увеличение x 200.

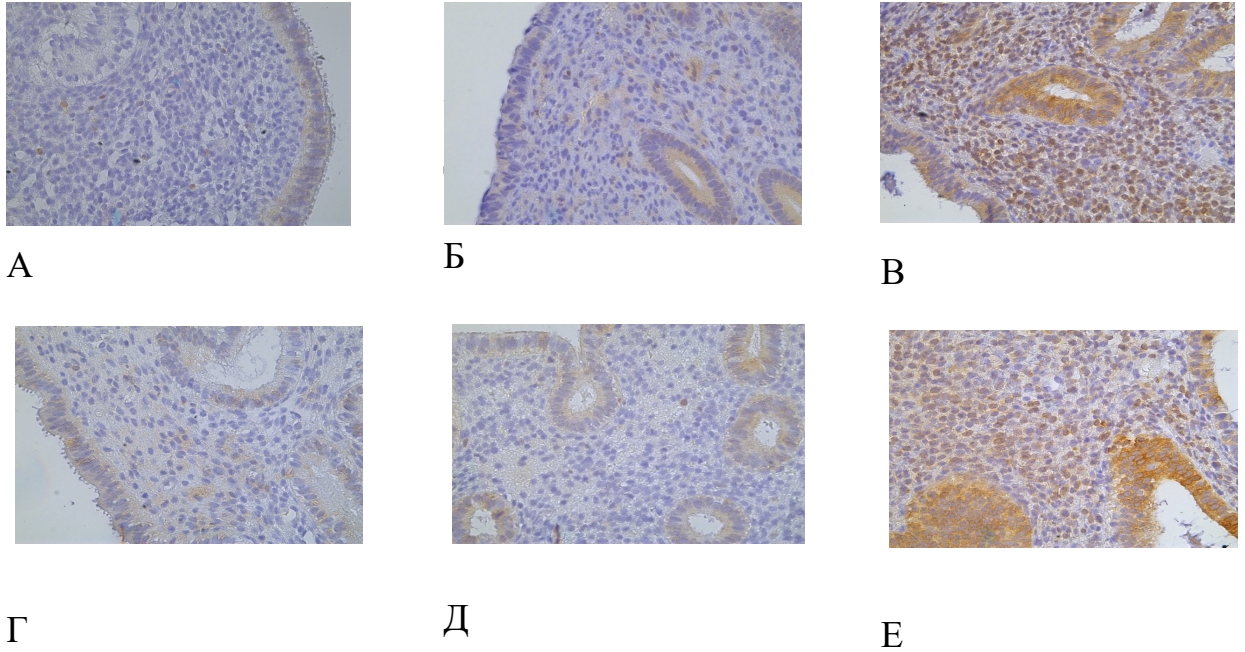


Рисунок 11. Экспрессия NOXA-10 (А,Б,В) и NOXA-11(Г,Д,Е) в эндометрии больных доброкачественными заболеваниями матки (А,Г – до операции, Б,Д – после операции) и в контрольном эндометрии (В,Е). Различная интенсивность иммуногистохимического окрашивания маркеров в поверхностном и железистом эпителиях эндометрия: 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 х 200.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее время отмечена стойкая тенденция к более позднему или осознанно отложенному деторождению среди пациенток репродуктивного возраста, что приводит к увеличению частоты различной гинекологической патологии у данной категории пациенток [1,38]. Известно, что естественное угасание репродуктивной функции женщины после 30 лет сопровождается сокращением возможности ее реализации без использования методик ВРТ [48,363]. В литературе приводятся данные по снижению частоты зачатия – на 15% после каждого года бесплодия, а с увеличением возраста женщины – почти на 3% на год жизни [76,45].

Доля бесплодных браков в России колеблется достигает 17,5%, при этом половину среди всех форм бесплодия составляет маточная форма [16,54].

Патогенетические механизмы развития заболеваний, способствующих формированию бесплодия – миома матки, эндометриоз, аденомиоз, реализуются через общие или сочетанные пути, связанные с гормональным дисбалансом, воспалительными изменениями, метаболическими нарушениями, нарушением циклической трансформации эндометрия и сосудистыми расстройствами [91,198]

АМ является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, его частота, по данным ряда авторов, достигает 50 % [11,94,26,20,12,299]. Изучению вопросов клинической картины аденомиоза, ведения больных, патогенеза заболевания посвящено множество работ на протяжении многих лет [20,111], однако большинство аспектов данной проблемы остаются малоизученными.

Нами проведено обследовано и пролечено 350 пациенток репродуктивного возраста с установленным и верифицированным гистологическим диагнозом "аденомиоз". Пациентки были разделены на две группы. Первую (1) группу составили 150 пациенток с диффузной формой АМ, вторую (2) группу - 200 пациенток с узловой и диффузно-узловой формой АМ. Пациенткам было проведено хирургическое лечение лапароскопическим и гистероскопическим доступом: при узловой форме АМ выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме - максимально возможное иссечение миометрия, поражённого аденомиозом [37].

Средний возраст больных АМ составил $37,1 \pm 0,6$ лет. Средний возраст пациенток с диффузным АМ составил $44,9 \pm 0,6$ лет, при узловой формой АМ - $35,9 \pm 0,5$ лет ($p < 0,001$).

Пациентки предъявляли жалобы на обильные менструации, в том числе сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина, скудные кровянистые выделения до и после менструации, боли внизу живота и диспареунию [37]. Следует отметить, что период от момента появления первых жалоб до установления диагноза составил в среднем $3,3 \pm 2,8$ лет в 1 группе и $2,9 \pm 2,9$ лет во второй группе ($p > 0,05$).

Ранее было указано, что женщины с АМ предъявляют жалобы на обильные менструации были у 78,2%, болезненная менструация – у 73,1%, хроническая тазовая боль – у 76,9% [26,327]. По данным нашего исследования [37] жалобы на обильные менструации предъявляли 72,9% пациенток 1 группы и 70,8% пациенток 2 группы. У пациенток с диффузной формой АМ

достоверно чаще были отмечены обильные менструации, приводящие к анемии (48,3 %), чем у пациенток с узловой формой АМ (23,3%). ($p < 0,001$)

В первой группе отмечено достоверное преобладание общего количества больных со скудными кровянистыми выделениями до и после менструации по сравнению с больными узловым АМ, соответственно ($p < 0,001$).

У пациенток 1 группы боли внизу живота были отмечены в 48,3%, данный показатель у больных 2 группы был достоверно выше ($p < 0,001$) и составил 100%. Жалобы на диспареунию были отмечены у пациенток первой и второй групп без достоверной статистической разницы между ними, соответственно: у 15% женщин первой группы и у 8,9% женщин второй группы.

По данным литературы пациентки с диффузной и узловой формами АМ с высокой частотой (75-78%) отмечали наличие скудных кровянистых выделений перед менструацией [25], с одинаковой частотой отмечены обильные менструации и межменструальные кровянистые выделения, при этом жалобы на болезненные менструации (82,7%) отмечены в группе пациенток с узловой формой АМ [111]. Эти данные согласуются с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

Все пациентки, включённые в исследование [37], предъявляли жалобы на бесплодие. Длительность бесплодия в 1 и 2 группах в среднем составила $4,7 \pm 2,5$ и $3,8 \pm 2,4$ лет, соответственно, и не отличалась между группами. Нами отмечено статистически значимое преобладание количества больных с длительностью бесплодия более 5 лет в 1 группе по сравнению со 2 группой (56,7% и 35,5%, соответственно, $p < 0,001$).

При анализе данных по менструальной, репродуктивной функции, методах контрацепция у больных аденомиозом нами было отмечено [37], что возраст начала первой менструации у пациенток обеих групп достоверно не отличался между собой.

По мнению большинства исследователей повышенная частота аденомиоза отмечена у многорожавших пациенток, у пациенток с наличием операций на матке в анамнезе, что может быть связано с гиперэстрогенией или повреждением базальной мембраны при вторжении трофобласта в миометрий при имплантации [26].

В нашем исследовании отмечено статистически значимое преобладание числа пациенток с общим числом беременностей, количеством родов и самопроизвольных выкидышей в группе больных диффузным АМ по сравнению с узлов АМ. Наши данные согласуются с результатами других исследований, отметивших высокую частота аденомиоза у рожавших женщин (двое или более родов в анамнезе) и у женщин, которые имели в анамнезе спонтанные выкидыши [26,197], также было отмечено, что аборт в анамнезе чаще встречается у женщин с аденомиозом или аденомиозом в сочетании с миомой матки, чем у женщин с только с лейомиомами [242], тем самым поддерживая теорию травматизации эндометрия как причину аденомиоза.

Среди всех причин женского бесплодия на долю аденомиоза приходится около 20-48%. Первичное бесплодие при АМ наблюдается в несколько раз реже вторичного. Преодолеть бесплодие не удается в 48% случаев при оперативном и гормональном лечении. Измененная перистальтическая

активность матки - один из более доказанных фактов, объясняющих влияние аденомиоза на фертильность [26,84,200,211].

По данным проведенного нами исследования [37] у больных узловой формой АМ отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) преобладание числа случаев первичного бесплодия над вторичным по сравнению с пациентками с диффузной формой АМ: первичное бесплодие - у 85% и у 40,6%, соответственно; вторичное бесплодие - у 15% и 59,3%, соответственно. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов, отметивших, что пациентки с узловой формой АМ чаще страдают бесплодием по сравнению с диффузным АМ [25,111].

Методы лечения бесплодия с использованием ВРТ в анамнезе достоверно чаще были у пациенток 1 группы по сравнению со 2 группой (44,7% и 30,0%, соответственно $p < 0,05$), также как и число попыток ВРТ ($4,7 \pm 0,4$ и $1,9 \pm 0,2$, соответственно, $p < 0,001$), при этом кумулятивная частота наступления беременности в ранее проведенных программах ВРТ была достоверно меньшей (23,9% и 25%, соответственно, $p < 0,02$) [37].

В раннее опубликованных исследованиях обсуждается роль повышенной перистальтической активности матки в течение менструального цикла и связанной с этим ее «аутоотравматизации» в развитие аденомиоза у молодых женщин [244], а также нарушение механических процессов архиметрального сжатия и неометрального сокращения может разрушать соединительную зону, являющуюся барьером между базальным эндометрием и миометрием [26]. Обильные менструации тяжелой степени у пациенток с аденомиозом авторы связывают с указанными механическими функциями [26].

При анализе перенесенных оперативных вмешательств в анамнезе отмечено преобладание гистероскопии, отдельные диагностические выскабливания эндометрия и эндоцервикса и оперативные вмешательства по поводу НГЭ у пациенток 1 группы, миомэктомия - у пациенток 2 группы. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [26,116,290].

Морфологическая форма аденомиоза, характер жалоб и сопутствующих патологических симптомов, а также наличие нарушений репродуктивной функции определяют тактику лечения [111]. Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом — купирование характерных симптомов (боль, мено- метроррагия, анемия).

Необходимо отметить, что частота рецидивов составляет около 15-21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) – свыше 50-55% [26,37,110].

По данным нашего исследования у больных 1 группы достоверно чаще ($p<0,001$) в анамнезе были указания на перенесенные хронические воспалительные заболевания матки и придатков (78,3 %) и наличие полипов эндометрия (33,3%), больных 2 группы достоверно чаще была ($p<0,001$) отмечена миома матки (26,7%), диффузная форма АМ достоверно чаще сочеталась с гиперплазией эндометрия (23,7% и 6,7% больных, соответственно, $p=0,0030$). По литературным данным частота сочетания аденомиоза и миомы матки может достигать 60%, варьируя в зависимости от использованных методов диагностики и возрастной группы [11,23,26,119,208]. Гиперплазия эндометрия часто сочетается с миомой матки и аденомиозом (от 30 до 76,8%) [26,192,208,140,25,116].

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 [25,37].

Органосохраняющее 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 диффузной 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 [37]. Границы иссечения миометрия зависят от границ поражения, определённых при обследовании (УЗИ, МРТ, 3D УЗИ) [184].

Среди всей женской популяции частота НГЭ составляет по различным данным от 6 -10%, а среди женщин с тазовой болью и бесплодием - 35-50% [26,206]. В связи с различными диагностическими подходами и критериями частота встречаемости аденомиоза до конца не определена и составляет по разным данным от 27 до 54% [136,233,26,119], при этом изолированный АМ наблюдался у 24% обследованных, а сочетание с НГЭ – у 33,6-42,4% [26,94,175,243].

По нашим данным [37], “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 $p<0,05$),

инфильтративная форма НГЭ была выявлена у 13,6% больных 1 группы и у 28,1% 2 группы, что также было статистически значимым различием между группами ($p < 0,05$). Эндометриозные кисты яичников были обнаружены у 13% 1 группы и 8,8% 2 группы.

При сочетании аденомиоза с НГЭ проводилось иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, резекция яичника по поводу эндометриозных кист, а также разделение спаек.

В разное время предлагались различные гормональные препараты для купирования симптомов АМ [56]: КОК, даназол, аГнРГ, гестринон, ЛНГ-ВМС, НПВС, а также органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза, либо сочетание нескольких методов лечения [267,365].

После органосохраняющего лечения в зависимости от объёма операции, возраста и репродуктивных планов пациенткам проводилась гормональная терапия. Пациенткам назначались препараты аГнРГ (Гозерелин 3,6 мг) от 3 до 6 месяцев или диеногест в дозе 2 мг в течение 6 месяцев: длительность терапии определялась наличием и степенью распространённости НГЭ (от 3-4 мес.); наличием сочетанных факторов бесплодия и показания к проведению ВРТ (от 3-4 мес.); вскрытием полости матки во время операции (6 мес.) [37].

Вопросам выбора и длительности гормонотерапии после органосохраняющих операций при аденомиозе, в том числе перед проведением программы ВРТ, посвящено множество работ [365,170,143,179,128,167,356,245,160,332].

В сроках наблюдения от 1 года 1,5 лет после операции у 268 из 305 пациенток оценены результаты (возобновление симптомов заболевания и/или восстановление репродуктивной функции) проведенного

органосохраняющего хирургического лечения [37]. 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. 37 пациенток из 305 выбыли из исследования в связи с отдалённым местом жительства и отсутствием возможности проведения контрольного исследования [37].

Так, 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, $p < 0,01$) [37].

Назначение препаратов агониста ГнРГ на 3-6 месяцев в послеоперационном периоде является фактором, достоверно способствующим купированию симптомов (обильные и болезненные менструации) аденомиоза 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 [143,179,332].

Частота восстановления репродуктивной функции составляет менее 20%, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (стимуляция овуляции, ЭКО и т.д.) [63,150, 183,313]. 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 [37,178,360,313,245,356,251].

Через 6-12 месяцев после операции разрешалось планирование беременности [37]. Беременность наступила у 38,1% пациенток: у 10,8% наступила самостоятельно и у 27,3% в результате использования программ ВРТ, что согласуется с результатами ретроспективного анализа исходов лечения 973 пациенток с аденомиозом, полученными Sharma S, Bathwal S и соавторами [324], а также данными обзорной статьи Vannuccini S, Petraglia F.[357].

Статистически значимо чаще наступление беременности отмечено в 2 группе больных по сравнению с 1 группой (45,6% и 27,3%, соответственно, $p < 0,01$), 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 (диеногест или аГнРГ) 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 [37,245].

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 статистически значимо 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 $p < 0,05$).

При обобщении данных [37] результатов лечения и восстановления репродуктивной функции у больных аденомиозом, в том числе результатов ВРТ, нами получены следующие результаты: попытки ЭКО до операции были проведены у 47,4% пациенток из 268, после операции – 70,5%. Беременность наступила у 38,6%.

В группе больных узловой формой АМ отмечена статистически значимо большая частота наступления беременности при проведении попытки 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 статистически значимо большая частота беременности, наступившей после проведения программы ВРТ и завершившейся родами (21,3% и 7,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Далее мы провели анализ клинических и анамнестические данные, а также результатов обследования и лечения пациенток с аденомиозом в зависимости от исходов программы ВРТ после проведённого лечения для выявления возможных факторов риска неудачных попыток ВРТ.

С этой целью 189 пациентки, которым были проведены программы ВРТ были разделены на две группы: группа А – 116 (61,4%) пациенток с неудачной попыткой ВРТ и группа Б – 73 (38,6%) женщины с наступившей беременностью.

Пациенткам, включённым в исследование, проводился перенос нативных эмбрионов в цикле стимуляции функции яичников или криоконсервированных размороженных эмбрионов (криопротокол). Протокол ЭКО (ЭКО+ICSI) использовался у 33 (53,9%) пациенток группы А и у 39

(41,3%) пациенток группы Б, криопротоккол – у 26 (44,1%) пациенток группы А и у 37 (48,7%) пациенток группы Б.

Средний возраст больных группы А (с неудачной попыткой ВРТ) составил $38,5 \pm 5,0$ лет и был достоверно больше среднего возраста в группе В с наступившей беременностью, который составил $36,7 \pm 5,4$ ($p < 0,05$). Отмечено достоверное суммарное преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неудачной 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 неудачной попытки ВРТ у больных аденомиозом (OR 1.915, 95%CI 1,002-3,661).

Помимо бесплодия (у всех больных), основными жалобами были: болезненные менструации (71,4%), наличие скудных кровянистых выделений до и после менструации (66,7%), боли внизу живота (51,9%) и болезненные менструации (40,7%).

При анализе соматического анамнеза достоверных различий между пациентками обеих групп обнаружено не было.

Пациентки не различались по основным характеристикам менструальной функции. Отмечены статистически достоверные различия между изучаемыми группами по средней длительности и продолжительности бесплодия более 5 лет.

Так, в группе больных с неудачной попыткой ВРТ отмечено 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 неудачной программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 1.913, 95%CI 1,055-3,469).

Программы ВРТ в анамнезе были у 129 (68,3%) из 189 пациенток: у 67 (57,8%) больных в группе с неудачной попыткой ВРТ и у 60 (82,2%) пациенток группы с удачной попыткой ВРТ. При этом отмечено достоверно большее среднее число попыток ВРТ в анамнезе у пациенток в группе с неудачной программой ВРТ ($3,48 \pm 0,98$ и $2,83 \pm 0,69$, соответственно, $p < 0,05$) и достоверно большее число пациенток с 3 и более попытками ВРТ (35 (51,6%) и 10 (16,7%), соответственно, $p < 0,05$).

Наличие в анамнезе 3-х и более неэффективных программ ВРТ явилось фактором риска повторных неудачных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого лечения (OR 5.469, 95%CI 2,382-12,556).

При анализе структуры перенесённых ранее гинекологических заболеваний, обращает на себя внимание преобладание указаний на наличие хронического эндометрита у большинства больных (47,6%), при этом отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток с хроническим эндометритом (56,8% и 13,0%, соответственно, $p < 0,001$). Хронический эндометрит в анамнезе был фактором риска неудачной текущей программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 2.695, 95%CI 1,463-4,966).

В структуре перенесённых акушерско-гинекологических операций преобладали гистероскопии в сочетании с РДВ эндометрия и эндоцервикса по поводу различной внутриматочной патологии (38,1%), лапароскопия и иссечение/коагуляция очагов НГЭ (32,3%) и резекции яичников (21,7%). Необходимо отметить статистически достоверное преобладание числа случаев оперативных вмешательств по поводу НГЭ в группе больных с неудачной попыткой ЭКО (41,4% и 17,9%, соответственно, $p < 0,001$).

Всем женщинам было проведено органосохраняющее хирургическое лечение лапароскопическим доступом.

При анализе интраоперационных данных, отмечено наличие изолированной формы аденомиоза в 32,8% случаев, а сочетание аденомиоза с наружным генитальным эндометриозом – в 67,2% случаев. Отмечено статистически достоверное преобладание случаев изолированного диффузного аденомиоза в группе больных с неудачной попыткой ВРТ по сравнению с группой с удачной попыткой (23,3% и 11,0%, соответственно, $p < 0,05$), а также числа случаев сочетания аденомиоза с эндометриодными кистами (22,4% и 11,0%, соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, при наличии диффузной формой аденомиоза высока вероятность неудачных программ ВРТ (OR 2.465, 95%CI 1,052-5,775). Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных авторов [262].

Наиболее частым было сочетание аденомиоза и патологии эндометрия (55,6%), при этом отмечено достоверное преобладание числа случаев сочетания аденомиоза с хроническим эндометритом в группе больных с неудачной попыткой ВРТ (17,2 % и 5,4 %, соответственно, $p < 0,05$). Хронический эндометрит оставался фактором риска неудачных программ ВРТ у больных аденомиозом после проведённого комплексного лечения (OR 3.594, 95%CI 1,176-10,984).

В ходе оперативного лечения иссечение аденомиоза со вскрытием полости матки было выполнено у 33,3% больных, при этом достоверно чаще вскрытие полости матки при иссечении диффузного или узлового аденомиоза отмечено в группе больных с неудачной попыткой ВРТ после проведённого комплексного лечения (41,4 % и 20,5%, соответственно, $p < 0,05$).

Вскрытие полости матки в ходе органосохраняющего лечения по поводу аденомиоза оказывает достоверное негативное влияние на результаты программы ВРТ у больных аденомиозом (OR 2.729, 95%CI 1,386-5,374).

В большинстве случаев (41,8%) диаметр удалённых узлов аденомиоза составлял 4-6 см, более 6 см – 13,8%, менее 4 см – 8,9%. У больных аденомиозом с неудачной текущей попыткой ВРТ отмечено статистически достоверно преобладание размеров удалённых узлов аденомиоза по сравнению с группой с удачной программой ВРТ ($5,65 \pm 1,9$ и $4,89 \pm 1,64$, соответственно, $p < 0,05$).

Всем пациенткам в послеоперационном периоде назначали гормонотерапию, однако 32 (16,9%) пациентки из 189 не завершили курс гормонотерапии по различным причинам. Диеногест в дозировке 2 мг получали 70 пациенток (37%), препарат аГнРГ (гозерелин 3,6 мг) – 87 пациенток (46%). Отсутствие гормонотерапии в послеоперационном периоде у больных аденомиозом явилось фактором риска неудачной попытки ЭКО (OR 4.126, 95%CI 1,510-11,273).

Отмечено достоверное меньшее число пациенток с аденомиозом, получавших а-ГнРГ в послеоперационном периоде, в группе с неудачной программой ВРТ (34,5% и 64,4%, соответственно, $p < 0,05$). Назначение а-ГнРГ в послеоперационном периоде после органосохраняющего лечения аденомиоза способствуют повышению эффективности программы ВРТ (OR 3.435, 95%CI 1,860-6,342). Об эффективности применения а-ГнРГ в различных режимах у больных аденомиозом перед проведением программы ЭКО также указывается в работах Hou X, Xing J и соавторы, Younes G, Tulandi T. [220,372].

Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение узловой формы аденомиоза в сочетании с консервативной терапией (гормональной и физиотерапией) 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, соответственно), а при диффузной формы аденомиоза органосохраняющее хирургическое лечение в сочетании с консервативной терапией (гормональной и физиотерапией) является фактором, достоверно способствующим увеличению частоты беременностей, завершившихся родами (OR 3.9, 95%CI 1,3-11,3) [37].

Самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин в репродуктивном возрасте остается миома матки, занимающая второе место в структуре гинекологических заболеваний [177]. В репродуктивном возрасте миома встречается у 30–35 % пациенток, а при применении дополнительных методов обследования частота диагностики миомы возрастает до 77 % [142]. Первичное бесплодие выявляется у 20-25%, вторичное – у 35-50% пациенток с миомой матки, а частота невынашивания беременности в 2-3 раза выше по сравнению с женщинами без миомы [3].

Отмечается устойчивая тенденция к выявлению миомы матки у женщин молодого возраста, в то время как планирование и рождение детей происходит в более старшем возрасте, что обуславливает необходимость выполнения органосохраняющих операций с тем, чтобы сохранить или восстановить репродуктивную функцию у этого контингента женщин [238].

Проведение миомэктомии показано пациенткам с миомой матки, не реализовавшим свою репродуктивную функцию и/или желающим сохранить матку. Также миомэктомия показана пациенткам с бесплодием и невынашиванием беременности, у которых не выявлено других причин указанных состояний, кроме миомы матки [145]. Доказано, что проведение миомэктомии способствует в дальнейшем зачатию у ранее бесплодных женщин, улучшает течение и исходы беременности, в том числе наступившей в результате применения ВРТ [36,301,102].

Необходимо отметить, что частота рецидива миомы матки составляет в среднем, по данным разных исследований, до 23 %, при этом в 5 % возникает необходимость проведения повторного оперативного вмешательства [92].

Несмотря на многочисленные работы, в настоящее время единое мнение о влиянии миомы матки на результаты программы ВРТ и причины снижения результативности программ ВРТ при миоме матки до конца не достигнуто.

В качестве возможных причин неудачных программ ВРТ были предположены следующие: нарушение сократимости миометрия; нарушенное кровоснабжение матки, дисциркуляторные изменения; атрофические изменения эндометрия; повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, что может приводить к нарушению имплантации эмбриона [68]; нарушение архитектоники переходной зоны; нарушение миграции гамет; локальные гормональные и рецепторные нарушения [35,114].

В настоящее время достигнуто единое понимание в отношении негативного влияния субмукозных и интрамуральных миом, деформирующих полость матки, что достоверно снижают частоту наступления беременности в программе ЭКО [69]. В то же время, данные относительно влияния интрамуральных и субсерозных миом на исход программ ВРТ носят противоречивый характер [68].

В последнее время изучается роль миомы матки при неэффективных лечебных циклах ЭКО [91]. В одной из обзорных статей [35,91] проведён подробный анализ литературы, посвящённой эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с миомой матки, в частности после перенесенной миомэктомии.

В настоящее время имеется ряд работ, подтверждающих негативное влияние миомы матки на результативность программ ВРТ, при этом положительное влияние миомэктомии не доказано, что может быть связано с одной стороны с недостаточным количеством проспективных исследований

по данной проблеме, а другой стороны с тем, что в большинстве работ [100] оценивается лишь естественная фертильность после миомэктомии, после которой отмечено наступление беременности у каждой второй прооперированной пациентки.

Нами было проведено обследование и хирургическое лечение 510 пациенток с миомой матки 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.

Анализ клинических и анамнестических данных и результатов инструментального обследования 510 пациенток с миомой матки и бесплодием показал, что средний возраст пациенток составил $36,2 \pm 5,68$ года. Большинство пациенток (44,7%) относились к возрастной категории 31-40 лет.

Основными жалобами больных миомой матки, включённых исследование, были: бесплодие (100%), обильные (73,1%), длительные (54,9%), болезненные менструации (13,9%), нарушение функции тазовых органов (22,2%).

Средняя длительность менструации составила $4,8 \pm 1,2$ дня. Отмечено статистически достоверное преобладание числа женщин с обильными менструациями (73,1%).

У обследованных больных миомой матки в анамнезе наиболее часто имели место сальпингоофорит в 44,5% случаев, наружный генитальный эндометриоз – в 25,9%, хронический эндометрит – в 24,3% и полипы эндометрия – в 19,2% случаев, соответственно, в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2-х перенесённых гинекологических заболеваний в анамнезе.

Оперативные вмешательства в анамнезе по поводу различных гинекологических заболеваний отмечены у 92,7% из включённых в исследование 510 пациенток с миомой матки. Чаще всего (65%) отмечено наличие в анамнезе гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания эндометрия и эндоцервикса. Операции по поводу миомы матки ранее уже перенесли 19,7% женщин: миомэктомия была выполнена у 13% пациенток, ЭМА – у 3,7%, ФУЗ-абляция – у 2,9%.

Все пациентки, включённые в исследование, страдали бесплодием: первичным – 38,0%, вторичным – 62,0%. Средняя продолжительность бесплодия составила $4,4 \pm 1,9$ года, при этом у большинства пациенток (51%) длительность бесплодия была от 3-х до 5 лет, длительность бесплодия более 5 лет отмечена у 30% пациенток.

ВРТ были в анамнезе у более половины (54,5%) пациенток с миомой матки. Среднее количество попыток ВРТ составило $3,36 \pm 1,28$. У большинства пациенток (84%) проводились неоднократные попытки ВРТ с целью преодоления бесплодия, при этом в основном ВРТ применялись в анамнезе 2-3 раза (55,8%), более 3-х попыток ВРТ было у 29,1% женщин.

Неудачные попытки ВРТ в анамнезе были у 167 (58%) из 288 женщин, в большинстве случаев (43,7%) было 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе.

При анализе репродуктивного анамнеза пациенток с миомой матки и вторичным бесплодием до оперативного лечения нами отмечено, что среднее число беременностей было $1,98 \pm 0,8$. У пациенток с миомой матки до оперативного лечения отмечено статистически значимо меньшее число (39,5%) беременностей, завершившихся родами, по сравнению с числом (60,5%) случаев неблагоприятного завершения беременности (аборты, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности). Наступление беременностей после проведения программ ВРТ в анамнезе отмечено в 22,3%

случаев от общего числа всех беременностей в анамнезе (139 из 622), при этом необходимо отметить низкую частоту родов (20,9%) и высокую частоту (79,1%) неблагоприятных исходов беременности (аборты, самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности).

Большинство беременностей, наступивших после ранее проведенных программ ВРТ, завершились самопроизвольными выкидышами в различные сроки (43,9%).

Перед операцией всем пациенткам было проведено бимануальное влагалищное исследование и УЗИ органов малого таза, а также МРТ только у пациенток с перенесёнными ранее оперативными вмешательствами по поводу миомы матки (ЭМА, ФУЗ-абляция, миомэктомия).

Размеры матки с узлами миомы колебались от 8 до 25 недель беременности. У большинства пациенток (81%) размер матки был до 15 недель условной беременности, у остальных пациенток (19%) размер матки был 16 недель и более.

Показаниями к оперативному вмешательству у больных миомой матки служили характерные клинические проявления заболевания: обильные (73,1%) и длительные (54,9%) менструации, боли в нижних отделах 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%).

В ходе операций помимо оценки количества миоматозных узлов, их расположения и размеров, объёма интраоперационной кровопотери, длительности операции, нами выделены некоторые особенности (тип субмукозного узла, интралигаментраное и перешеечное расположение узлов миомы, повышенная кровоточивость тканей, нарушение кровоснабжения в узле, вскрытие полости матки, наличие конгломерата узлов, наличие

спаечного процесса). Так, интралигаментарное расположение миоматозных узлов отмечено 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 вылуцивании миоматозных узлов – у 21,8%, наличие конгломератов узлов – у 19,2%, повышенная кровоточивость тканей – у 14,3% и спаечный процесс – у 10,6% пациенток.

Также как и большинство авторов [30,31] после вылуцивания 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. Серьезных осложнений в послеоперационном периоде не было. Через 1 месяц после оперативного лечения пациентки приглашались на контрольный осмотр.

Результаты хирургического лечения (рецидив заболевания, реализация репродуктивной функции, течение беременности) отслеживались в сроке до 2 лет после миомэктомии.

При послеоперационном наблюдении в течение двух лет 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, достоверно значимых различий по группам нами не было выявлено [36].

Планирование беременности разрешалось через 3 месяца в группе гистерорезектоскопической миомэктомии и через 6-8 месяцев в остальных

группах. Все пациентки были повторно консультированы репродуктологом, проведены программы ВРТ. Пациенткам, включённым в исследование, проводилось лечение бесплодия в протоколе ЭКО+ИКСИ с контролируемой стимуляцией функции яичников и переносом в полость матки нативных эмбрионов (300 женщин - 58,8%) или криопротокол (210 пациенток - 41,2%).

После проведения оперативного лечения и последующей программы ВРТ беременность наступила у 226 (44,3%) пациентки: 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 [236,191].

Нами проведен анализ клинических и анамнестических данных, а также результатов лечения пациенток с двумя и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе, а также выявление возможных факторов риска повторных неудач ВРТ у больных миомой матки [36]. В нашем исследовании две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 135 из 288 пациенток с наличием ВРТ в анамнезе (46,9%). Пациентки были ретроспективно разделены на две группы в зависимости от результатов программы ЭКО, проведённой после оперативного лечения. В группу А вошли 59 пациенток с отсутствием беременности после проведённой программы ВРТ, в группу Б – 76 женщин с наступившей и подтверждённой при УЗИ беременностью в результате ВРТ.

Перенос эмбриона в цикле стимуляции использовался у 33 (55,9%) пациенток группы А и у 39 (51,3%) пациенток группы Б, криопрокол проводился 26 (44,1%) пациенток группы А и 37 (48,7%) пациенток группы Б.

Среди пациенток с двумя и более неэффективными попытками ЭКО отмечено преобладание числа женщин старше 30 лет (114 из 135, что составило 84%. Также при сравнении групп А и Б отмечено статистически значимое преобладание числа пациенток в возрасте 40 лет и старше в группе женщин с неэффективной попыткой ВРТ после проведённого оперативного лечения (23 (38,9%) и 16 (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, $p < 0,01$).

Исходя из полученных данных, возраст женщины при вступлении в программу ВРТ 40 лет и старше явился фактором риска нескольких неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных миомой матки (ОШ 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 [3,377,304,315].

Жалобы не различались между группами.

Анализ структуры перенесённых соматических заболеваний и оперативных вмешательств не выявил различий между группами: наиболее частыми экстрагенитальными заболеваниями были заболевания органов пищеварения и дыхания, а наиболее частой операцией в анамнезе была аппендэктомия.

По характеристикам менструального цикла пациентки сравниваемых групп достоверно не различались: менархе составил $12,5 \pm 1,4$ лет, длительность менструального цикла в среднем $28,8 \pm 0,9$ дня, продолжительность менструаций - $4,8 \pm 1,2$ дня.

При анализе показателей репродуктивной функции выявлено следующее: 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.

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

Из гинекологических заболеваний, перенесённых ранее, наиболее часто у больных миомой матки имели место сальпингоофорит, наружный генитальный эндометриоз, хронический эндометрит и полипы эндометрия (22,9%, 42,2%, 22,2%, и 38,5%, соответственно), в среднем каждая пациентка с миомой матки и бесплодием имела от 1 до 2-х перенесённых гинекологических заболеваний в анамнезе. При этом статистически значимо чаще в группе с неудачной попыткой ВРТ после оперативного вмешательства (группа А) 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 [315].

Наличие наружного генитального эндометриоза (ОШ 2.1, 95%СІ 1,1-4,3) и эндометрита (ОШ 2.3 95%СІ 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.

Нами отмечено преобладание гистероскопий и отдельных диагностических выскабливаний эндометрия и эндоцервикса (77%) в структуре перенесенных гинекологических операций. У 36,3% пациенток были оперативные вмешательства по поводу миомы матки (миомэктомия – 14,1%, ЭМА – 13,3%, ФУЗ-абляция – 8,8% случаев). В группе А отмечено преобладание доли случаев ЭМА (20,3% и 7,8%, соответственно $p < 0,05$) и ФУЗ-абляции (15,2% и 3,9%, соответственно $p < 0,05$) в анамнезе по сравнению с группой Б.

Состояние репродуктивной функции после перенесенной ЭМА или ФУЗ-абляции было изучено в ряде работ [71], данные методы лечения следует избирательно применять у женщин с нереализованной репродуктивной функцией.

Наличие ранее перенесенных оперативных вмешательств, таких как ЭМА (ОШ 3.0, 95%ДИ 1,0-8,5) и ФУЗ-абляция (ОШ 4.4, 95%СІ 1,1-17,0), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ВРТ в анамнезе является фактором риска повторных неудачных программ ВРТ.

При анализе результатов обследования нами отмечено отсутствие статистических различий в величине матки, среднем диаметре миоматозных узлов. Отмечено статистически достоверное преобладание числа случаев субмукозного расположения миоматозных узлов в группе с неудачной 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 (37,1% и 27,9%, соответственно, $p < 0,05$) или располагающегося на расстоянии менее 5 мм по отношению к эндометрию (26,1% и 19,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Наличие субмукозной миомы (ОШ 3.0, 95%ДИ 1,8-4,7), наличие миомы, деформирующей полость матки (ОШ 1.537, 95%ДИ 1,02-2,317), наличие доминантного узла, расположенного близко к полости матки (ОШ 1.8,

95%ДИ1,2-2,8), у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе является фактором риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Нами не выявлено зависимости результатов программы ВРТ после операции от доступа, которым была выполнена миомэктомия, а также наличия конгломератов узлов и спаечного процесса. Однако отмечено статистически достоверное 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 неудачной 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 (ОШ 2.9, 95% ДИ 1,0-8,5) и наличие миоматозных узлов с признаками нарушения кровоснабжения (ОШ 2.2, 95%ДИ 1,1-4,6 у пациенток с миомой матки и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе явилось фактором риска повторных неудач при использовании методов ВРТ.

Анализ характера проведённых оперативных вмешательств (доступ оперативных вмешательств, частоте случаев миомэктомий со вскрытием полости матки, наличие конгломератов миоматозных узлов и спаечного процесса) не выявил достоверных различий в изучаемых группах. В немногочисленных работах приводятся сведения о негативном влиянии хирургических вмешательств со вскрытием полости на частоту наступления беременности [52,236].

Различная внутриматочная патология наблюдается у пациенток с бесплодием в 25% случаев [38,187]. При наличии двух и более неудачных попытках ЭКО в анамнезе рекомендуется проведение гистероскопии, в ходе которой, выявляются полипы эндометрия, признаки хронического эндометрита, внутриматочная перегородка, внутриматочные синехии,

субмукозная миома матки, которые ранее не были определены при других методах обследования [149,293]. У пациенток с повторными безуспешными программами ВРТ частота выявления своевременно или неточно диагностированных заболеваний полости матки составляет от 18 до 50% [38,187,293].

В ряде исследований указывается на нецелесообразность рутинной гистероскопии для подтверждения наличия внутриматочной патологии [38,155]. В тоже время необходимость проведения гистероскопии и хирургических внутриматочных манипуляций при субмукозной миоме матки, полипах эндометрия, маточной перегородке как эффективных способах преодоления бесплодия доказана в других исследованиях [224,253,135]. Так, отмечено увеличение частоты наступления беременности в программе ЭКО после удаления полипов до 51%, после удаления субмукозной миомы матки до 63%, после рассечения синехий до 51% [38,187,141,104].

С целью определения структуры внутриматочной патологии у женщин с бесплодием, готовящихся к проведению программы ЭКО и последующей оценки реди малоинвазивных внутриматочных вмешательств в отношении результативности последующей программы ЭКО в исследование были включены 600 пациенток, планирующих реализацию репродуктивной функции в программе ЭКО, которым на 5-8 день менструального цикла была проведена лечебно-диагностическая гистероскопия в гинекологическом отделении и последующее морфологическое исследование эндометрия в 1-ом патологоанатомическом отделении.

По данным гистологического исследования операционного материала [38] 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 атипия 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 и патологии эндометрия у больных бесплодием [104,50,146,176].

Нами 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).

Средний возраст обследованных (n=351) варьировал от 24 до 40 лет и составил $32,0 \pm 0,7$ лет и статистически не различался по группам: в первой группе - $32,5 \pm 0,7$ лет, во второй - $31,4 \pm 0,8$, в третьей группе - $32,1 \pm 0,65$ лет. При этом важно отметить, что 203 (58%) пациентки были в возрасте 30 лет и старше.

Жалобы на бесплодие предъявляли все пациентки, у 22% пациенток это было единственной жалобой. Изменение характера менструальной кровопотери отмечено большинством пациенток (41%): скудные менструации или укорочение менструации до 1-3 дней – 10% больных, обильные менструации – 31% больных. Болезненные менструации отмечали 12%, боли в нижних отделах живота, не связанные с менструацией - 17%, диспареунию –

14,1% пациенток. Жалобы больных по группам были статистически однородны [38].

Частота перенесённых и сопутствующих заболеваний не различалась между группами, при этом наиболее часто отмечены детские инфекции (63%), частые ОРВИ (54%) и ангины (46%).

Средний возраст наступления менархе составил $12,7 \pm 0,2$ лет. Длительность менструального цикла – $29,2 \pm 0,6$ дней, продолжительность менструаций – $5,2 \pm 0,1$ дня. Продолжительность менструаций менее 3 дней отметили 10% больных, обильные менструации – 31%, болезненные менструации - 12% больных.

Нами отмечена большая доля пациенток со скудными менструациями в 1 и 3 группах по сравнению со 2 группой, однако статистическая разница отмечена лишь между 1 и 2 группами ($p < 0,05$). Также отмечена большая доля пациенток с болезненными менструациями в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами, при этом статистическая разница отмечена лишь между 2 и 3 группами ($p < 0,05$) [38].

При анализе полученных данных 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 147 (42%) женщин, из них более половины случаев были в группе хронического эндометрита (53%).

У 214 пациенток с вторичным бесплодием ранее наступившие беременности завершились абортами в 15,2% случаев, внематочная беременность – в 6,1%, отмечен высокий процент потери беременностей на различных сроках – 50,5%. Родами завершились лишь 22% беременностей. Необходимо отметить, что 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 неудачную попытку ВРТ имели только 18,8%, остальные пациентки (41%) имели 2 и более неэффективные попытки в анамнезе. Средний показатель количества попыток ВРТ составил $2,9 \pm 0,8$, неудачных попыток $2,2 \pm 0,5$. Необходимо отметить, что 35% пациенток имели потери беременностей, наступивших после программы ВРТ, на различных сроках.

Наличие ИППП в анамнезе отмечено у 63% женщин, наиболее часто были хламидиоз (17,9%) и уреаплазмоз (24%). Отмечено статистически значимое преобладание доли пациенток с ИППП в анамнезе в 1 и 2 группе (74% и 69%) по сравнению с 3 группой (41%, $p < 0,001$).

У 62% пациенток имело место наличие хронического сальпингоофорита: при этом достоверно чаще хронический сальпингоофорит был среди пациенток с хроническим эндометритом и гиперпластическими процессами эндометрия (78% и 82,8%, соответственно) по сравнению с пациентками с другой внутриматочной патологией (12,6%, $p < 0,001$).

НГЭ был у 27,9% больных, преимущественно наружный генитальный эндометриоз I-II ст (12,5%). При этом статистически значимо чаще НГЭ был у пациенток 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами (48%, 12,1%, 30,1%, соответственно, $p < 0,001$), преимущественно в связи с большей долей пациенток с аденомиозом (25,2%, 8,6% и 0%, соответственно, $p < 0,001$).

Гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе были у 77,8% больных, большее число этих пациенток относилось ко 2 группе. При этом 14% пациенток имели как полипы, так и гиперплазию эндометрия.

У 37,6% обследованных имелась миома матки, однако к моменту проведения данного исследования показаний для проведения дополнительных оперативных вмешательств не было (интрамуральная или субсерозная миома матки малых размеров).

Важным, на наш взгляд, явился анализ перенесённых гинекологических операций, в особенности внутриматочных вмешательств [38].

Различные оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы перенесли 58,1% женщин, при этом большая часть из них – несколько оперативных вмешательств, выполненных различными доступами (82%).

Основными показаниями к операциям были: бесплодие (тубно-перитонеальный фактор), наружный генитальный эндометриоз, миома матки, кисты яичников, внутриматочная перегородка, внутриматочные синехии, кисты яичников и гиперпластические процессы эндометрия и эндоцервикса, а также abortивное течение беременности [38].

Суммарно было проведено 1127 гинекологических операций: большая часть операций выполнена эндоскопическими (лапароскопическим или гистероскопическим) доступами – 63,6% случаев, лапаротомия – в 12,9% случаев, внутриматочные вмешательства без гистероскопии – в 23,6%.

Необходимо отметить, что у всех пациенток были в анамнезе внутриматочные вмешательства (в общей сложности – 625), 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. То есть большинство (72,2%) внутриматочных вмешательств носили повторный характер, средний показатель количества внутриматочных вмешательств в анамнезе составил $2,5 \pm 0,4$.

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. Всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика во время операции и в раннем послеоперационном периоде. 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 аденомиоза проводили терапию препаратами аГнРГ (3 мес) в сочетании с ранней восстановительной физиотерапией [38]. 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. Пациенткам, включённым в исследование, проводилось лечение бесплодия в программе ЭКО в цикле стимуляции функции яичников и переносом нативных эмбрионов в полость матки или криопротокол. Перенос эмбрионов в цикле стимуляции использовался у 217 (62%) из 351 пациенток, в криопротоколе – у 134 (38%).

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% из 178 пациенток (21 – трубные, 2 – шеечные беременности). Родами завершилось 20,5%

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

У пациенток с внутриматочной патологией в структуре исходов беременностей, наступивших после проведения лечения, преобладали потери беременности в различные сроки, что составило 23,6%. Тем не менее отмечено статистически значимое различие в частоте потерь беременности до и после лечения: 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 1,015-2,973).

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, $p < 0,05$).

Таким образом, хирургическое и в сочетании с восстановительным лечением внутриматочной патологии способствует уменьшению частоты потерь беременности в 1,5 раза (OR 1.435, 95%CI 1,027-2,005) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами, в 1,5 раза (OR 1.731, 95%CI 1,158-2,589).

Гистероскопия обладает большей чувствительностью и специфичностью в выявлении внутриматочной патологии в сравнении с трансвагинальным ультразвуковым исследованием [38], при этом неопровержимым преимуществом гистероскопии является возможность не только диагностировать, но и провести одновременное лечение различной внутриматочной патологии по принципу «see-and-treat». Нами подтверждено

[38] повышение частоты наступления беременности после гистероскопии в циклах ЭКО, что совпадает с данными других авторов [176,300,331].

Особый интерес представляла оценка клинических и анамнестических данных, а также результатов лечения пациенток с двумя и более неэффективными попытками ВРТ в анамнезе, а также выявлению факторов риска повторных неудач. По данным нашего исследования [38], две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 41% пациенток. Мы посчитали целесообразным разделить этих пациентов ретроспективно на две группы в зависимости от результатов программы ЭКО после хирургического лечения. В группу А вошли 87 пациенток с отсутствием беременности после проведённой программы ВРТ, во группу Б – 57 женщин с наступившей и подтверждённой при УЗИ беременностью в результате ВРТ.

Пациентки, включённые в исследование, получали лечение бесплодия в протоколе ЭКО (ЭКО+ICSI) с контролируемой стимуляцией яичников и переносом в полость матки эмбрионов или в цикле с переносом в полость матки криоконсервированных эмбрионов (криопротокол). Протокол ЭКО (ЭКО+ICSI) использовался у 49 (57,4%) пациенток группы А и у 30 (52%) пациенток группы Б, лечение в цикле криопротокола получали 38 (43,7%) пациенток группы А и 27 (47,4%) пациенток группы Б.

Средний возраст женщин группы А составил $34,4 \pm 3,9$ года, женщин группы Б - $32,1 \pm 4,7$ года ($p < 0,01$).

Среди пациенток с двумя и более неэффективными попытками ЭКО отмечено статистически значимое суммарное (77%) преобладание числа женщин в возрасте 30 лет и старше, также 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 проведённого хирургического лечения (56% и 31,6%, соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, возраст женщины при вступлении в программу ВРТ старше 35 лет является независимым фактором риска нескольких неблагоприятных исходов программ ВРТ у больных с внутриматочной патологией (OR 2,794, 95%CI 1,39-5,632).

По характеристикам менструального цикла пациентки сравниваемых групп достоверно не отличались: возраст менархе составил $12,7 \pm 1,2$ лет, длительность менструального цикла в среднем $28,8 \pm 0,8$ дня, продолжительность менструаций - $4,22 \pm 1,2$ дня.

Достоверных различий в показателях репродуктивной функции пациенток сравниваемых групп выявлено не было. Нами отмечено лишь статистически значимое преобладание доли женщин с первичным бесплодием в группе с неэффективной последующей программой ВРТ (49% и 32%, соответственно, $p < 0,05$).

Пациентки с повторными неудачами в программах ЭКО имели высокую распространённость гинекологических заболеваний, так ИППП и воспалительные заболевания органов малого таза (66,6%) и НГЭ (46,5%) чаще диагностировались у пациенток с повторными неудачами в программах ЭКО, нами отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) преобладание доли пациенток с хроническим сальпингоофоритом и эндометриозом (73,6% и 53%, соответственно) среди пациенток группы А по сравнению с пациентками группы Б (36% и 36,8%, соответственно).

Таким образом, хронический сальпингоофорит (OR 4,777, 95% CI 2,325-9,788) и эндометриоз (OR 1,923, 95% CI 0,971-3,809) явились факторами риска повторных неудачных 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 неудачной 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 неудачных попыток ВРТ (OR 2,154, 95% CI 1,090-4,257).

Данные диагностической ценности внутриматочных вмешательств, их количестве, объеме, различаются в зависимости от дизайна исследования и изучаемой группы пациенток [95]. В то же время существуют достоверные доказательства негативного влияния внутриматочных процедур с повреждением базального слоя эндометрия на фертильность [95,124,257,217]. По данным литературы, в анамнезе имеется у 30% и более пациенток с повторными неудачами ЭКО имелись указания на инструментальное выскабливание полости матки [95].

Операции на органах малого таза были в анамнезе у 64,12% пациенток и не различались по группам.

Длительность бесплодия включённых в исследование пациенток на момент обращения в среднем составила $5,04 \pm 0,4$ года для пациенток группы А и $5,25 \pm 0,52$ лет для пациенток группы Б, $p > 0,05$).

Как следует из данных анамнеза на каждую пациентку группы А пришлось в среднем по $2,51 \pm 0,15$ программы ЭКО (ЭКО+ICSI) и по $0,7 \pm 0,1$ цикла с переносом криоконсервированных эмбрионов, в группе Б – в среднем по $2,12 \pm 0,16$ программы ЭКО (ЭКО+ICSI) ($p > 0,05$) и по $0,68 \pm 0,1$ цикла с переносом в полость матки криоконсервированных эмбрионов ($p > 0,05$). Частота наступления беременности после программ ЭКО составляла 5,5% в расчёте на процедуру переноса эмбрионов (5,38% для пациенток группы А и

5,71% для пациенток группы Б), при этом ни одна из наступивших беременностей не завершилась родами.

По перенесённым в анамнезе соматическим заболеваниям и оперативным вмешательствам пациентки не отличались.

В рамках подготовки к программе ВРТ всем пациенткам с повторными неудачами ЭКО проводилась гистероскопии. Гистероскопическая оценка состояния полости матки с биопсией эндометрия была проведена у всех пациенток с повторными неудачами программ ВРТ в анамнезе.

Хронический эндометрит выявлен у 25%, миома матки – у 17,4%, гиперплазия эндометрия – у 13,9%, полипы эндометрия - у 31% внутриматочные синехии были диагностированы у 19,4%, аденомиоз – у 16%, аномалия развития матки (неполная внутриматочная перегородка) - у 4,2% женщин. 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, по нашим данным, хронический эндометрит явился фактором риска повторных неудачных программ ЭКО (OR 2,907, 95%CI 1,215- 6,954).

По результатам нашего исследования различная внутриматочная патология, потребовавшая гистероскопической оценки и лечения, отмечена у 58,5% женщин с бесплодием. Хирургическое и последующее восстановительное лечение внутриматочной патологии способствовало уменьшению частоты потерь беременности в 1,5 раза (OR 1.435, 95%CI 1,027-2,005) и увеличению частоты беременностей, завершившихся родами, в 1,5 раза (OR 1.731, 95% CI 1,158-2,589).

При этом, хронический эндометрит является независимым фактором риска потерь беременности после лечения (OR 1.74, 95% CI 1,015-2,973).

По данным нашего исследования две и более неэффективные попытки ВРТ отмечены у 41% (144 пациентки из 351).

Нами выявлены факторы риска повторных неудач ВРТ у пациенток с внутриматочной патологией: возраст женщины при вступлении в программу ВРТ старше 35 лет (OR 2,794, 95%CI 1,39-5,632), хронический сальпингофорит (OR 4,777, 95% CI 2,325-9,788), НГЭ (OR 1,923, 95% CI 0,971-3,809) и хронический эндометрит (OR 2,907, 95%CI 1,215- 6,954), наличие 3 и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе (OR 2,154, 95% CI 1,090-4,257).

Таким образом, гистероскопическая оценка состояния полости матки в сочетании с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием эндометрия, позволяет выявить различную внутриматочную патологию и провести при необходимости ее хирургическое лечение. На наш взгляд необходимо включение гистероскопии в обследование пациенток с бесплодием, особенно у пациенток с неэффективными программами ЭКО в анамнезе, что позволит своевременно диагностировать и устранять внутриматочную патологию и даст возможность повысить результативность лечения бесплодия [38].

Пороки развития внутренних половых органов наблюдаются у 6,7% женщин репродуктивного возраста, у женщин с бесплодием частота выявления пороков развития составляет 8%, а у пациенток с привычными потерями беременности - 12,6-18,2% [97,99,201,166,318,98].

Пороки развития женской репродуктивной системы ассоциированы с высокой частотой акушерских осложнений [99]: преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, задержкой внутриутробного развития плода, неправильным положением плода, преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами и кровотечением в послеродовом периоде [98,79,248]. Основные причины нарушений репродуктивной функции вызваны нарушением анатомического строения матки, измененным маточно-плацентарным кровотоком и истмико-

цервикальной недостаточностью [99307].

Клинические проявления зависят от формы и вида порока развития и проявляются наличием болей с началом менструаций, невозможностью половой жизни, отсутствием менструаций, нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции (невынашиванием беременности, бесплодием) [248,18,99].

Анатомическая формы порока развития половых органов, а также наличие сопутствующих эндокринных и функциональных нарушений вносят вклад в прогноз репродуктивных исходов. Среди сопутствующих эндокринных и других нарушений отмечены: гиперандрогения у 20% больных, гипофункция яичников (15%), ановуляция различного генеза (34%), нарушение проходимости маточных труб (22%), спаечный процесс в малом тазу (17%); хронический эндометрит, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия (7%) [117].

После проведения реконструктивно-пластических операций частота наступления беременности составляет 54,5%, а потери беременности– 20-29% [10,97,195].

Диагностика пороков развития половых органов является сложной задачей и в ряде случаев требуется использованием нескольких современных методов визуализации (УЗИ, 3D УЗИ, МРТ) [98]. У 24—34% больных с врождёнными аномалиями репродуктивной системы диагноз неточен или некорректно сформулирован, что часто приводит к выполнению неадекватных хирургических вмешательств и неправильному ведению пациенток [272,7]. Наиболее точная верификация анатомической формы порока матки возможна при лапароскопии в сочетании с гистероскопией [98]. Преимуществом сочетания лапароскопии и гистероскопии является возможность единовременной хирургической коррекции порока развития, а также сопутствующей гинекологической патологии [98,312].

В гинекологическом отделении проведено обследование и хирургическое лечение 255 пациенток с аномалиями развития матки в возрасте от 19 до 45 лет, у которых после оперативного лечения была проведена оценка результатов восстановления репродуктивной функции.

У 152 женщин выявлена внутриматочная перегородка (неполная – у 95 и полная – у 57 женщин), у 32 – двурогая матка, у 31 – удвоение матки (без нарушения оттока менструальной крови), у 24 – однорогая матка

Средний возраст составил $31,2 \pm 5,4$ лет, наибольшее число пациентов (34%) было в возрастной категории 31-35 лет.

Основными жалобами пациенток с пороками развития половых органов, обратившихся для оперативного лечения, были: отсутствие наступления беременности на протяжении 1-12 лет при регулярной половой жизни без контрацепции - у 100%, привычные потери беременности в анамнезе - у 44,9%, болевой синдром - у 22,7%.

Пациентки с внутриматочной перегородкой статистически значимо чаще имели жалобы на привычное невынашивание беременности в анамнезе по сравнению с пациентками других групп (78%, 56%, 6%, 12,9%, 8%, соответственно, $p < 0,001$).

Жалобы на обильные менструации достоверно чаще предъявляли пациентки с однорогой маткой (с наличием функционирующих рудиментарных рогов) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой (50%, 16%, 15,8%, 18,8%, соответственно $p < 0,001$). Болезненные менструации чаще отмечали пациентки с однорогой маткой ($p < 0,001$). Дискомфорт при половой жизни, обусловленный наличием перегородки влагалища, статистически значимо чаще (64,5%) отмечен у пациенток с удвоением матки и влагалища.

Как правило, основными причинами обращения пациенток с внутриматочной перегородкой являются: привычное невынашивание беременности (27%), первичное бесплодие (28%), вторичное бесплодие (12%) [98,99]. При однорогой матке первичное бесплодие наблюдается редко, однако вследствие анатомо-функциональной неполноценности основного рога в 60% случаев наблюдается невынашивание беременности и акушерские осложнения (угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды) [99,241].

Аномалии развития мочевой системы наблюдаются у 30 % больных с пороками развития матки [99]. При этом статистически чаще аномалии мочевой системы наблюдались среди пациенток с удвоением матки и влагалища и однорогой маткой по сравнению с другими пороками матки (61,3%, 62,4%, 21%, 26% и 17%, соответственно, $p < 0,001$). По данным литературы аномалии матки и влагалища сочетаются с аномалиями мочевыделительной системы в 48,3% [241,98].

Менструальная функция (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения) не различалась между пациентками с различными пороками матки. Средний возраст менархе составил $13,1 \pm 1,5$ лет. Длительность менструации в среднем составила $5,3 \pm 1,2$ дней. Продолжительность менструального цикла составила в среднем $28,6 \pm 2,7$ дней.

Различные нарушения менструальной функции отмечены у 61,9% пациенток с пороками развития матки. Достоверно чаще обильные менструации отмечены у пациенток с однорогой маткой (с наличием функционирующих рудиментарных рогов) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой и двурогой маткой (50%, 16%, 15,8%, 18,8%, соответственно $p < 0,001$). Болезненные менструации чаще отмечали пациентки с однорогой маткой ($p < 0,001$) по сравнению с пациентками с внутриматочной перегородкой, двурогой маткой и удвоением матки и влагалища (83,3%,

12,6%, 10,5%, 39%, соответственно). По остальным нарушениям менструальной функции пациенты не различались.

При обследовании и в ходе хирургического лечения женщин с пороками развития матки сопутствующая гинекологическая патология выявлена у 86,4% пациенток. Пациентки с различными пороками не различались по частоте выявления сопутствующей гинекологической патологии и перенесённым операциям в анамнезе: НГЭ отмечен у 44,9%, доброкачественные опухоли яичников – у 14,2%, параовариальные кисты – у 5,7% пациенток, синдром поликистозных яичников – у 9,7%, миома матки – у 19,3%; внутриматочная патология была диагностирована у 22,4% пациенток: гиперплазия эндометрия – у 9,1%, полип эндометрия – у 5,7%, внутриматочные синехии – у 7,4%.

Ранее проведенное исследование показало, что прогноз репродуктивных исходов зависит от анатомической формы порока, а также от сопутствующих эндокринных и функциональных нарушений [99].

Хирургическое лечение было выполнено в соответствии с анатомическим вариантом порока, с учетом жалоб пациенток и клинических проявлений, согласно рекомендациям Европейского общества репродуктологов (The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2013) и Европейского общества гинекологов-эндоскопистов (The European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) 2013) [99,202], лапароскопическим и гистероскопическим доступами, и было направлено на верификацию и коррекцию порока развития, а также устранение сопутствующей гинекологической патологии.

Коррекция порока развития матки выполнена у 207 (81%) из 255 пациенток (за исключением двурогой матки), в сочетании с иссечением и коагуляцией очагов НГЭ – у 59,2%, удаление эндометриоидных 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 [122,98].

Пациенткам с внутриматочной перегородкой проводили ее рассечение методом гистерорезектоскопии, после операции невынашивание беременности наблюдается у 15% больных. Общепринято, что пациенткам, у которых внутриматочная перегородка приводит к привычному невынашиванию беременности, преждевременным родам и другим акушерским осложнениям, рекомендуется ее хирургическая коррекция [5,98,99,249]. При двурогой матке для восстановления репродуктивной функции выполняли коррекцию сопутствующей гинекологической патологии, то согласуется с ранее описанной тактикой [51,99]. 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 [98,99,215,263, 283].

При гистологическом исследовании эндометрия хронический эндометрит выявлен у 51% пациенток, что потребовало дополнительного восстановительного лечения в послеоперационном периоде.

Наличие порока развития матки в сочетании с наружным генитальным эндометриозом, спаечным процессом в малом тазу и хроническим эндометритом может в ряде случаев объяснить высокую частоту бесплодия у изучаемой категории пациенток и диктует необходимость проведения комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление репродуктивной функции [51,49].

Сроки восстановления репродуктивной функции у пациенток с пороками матки после хирургической коррекции определялись с учетом формы порока, объема оперативного лечения и сопутствующей гинекологической патологии [57].

После рассечения внутриматочной перегородки для быстрого формирования эндометрия и уменьшения возможности образования синехий пациенткам без эндометриоза назначалась заместительная гормональная терапия в течение 3-х менструальных циклов (2 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона). 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 порока развития, поэтому сроки восстановления зависели только от сопутствующей гинекологической патологии.

У пациенток с пороками развития матки для формирования состоятельного рубца на матке при выполнении миомэктомии без вскрытия полости матки рекомендовали контрацепцию в течение 6 месяцев, а со вскрытием – 9-12 месяцев после операции.

При 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 хорошая эффективность в отношении купирования болевого синдрома, уменьшения риска рецидива заболевания, а также повышения показателей фертильности [99,378,333].

В случаи выявления хронического эндометрита по данным гистологического исследования эндометрия в течение 2 менструальных

циклов проводили циклическую антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Результаты восстановления репродуктивной функции были оценены в течение 12 месяцев после операции и восстановительного лечения у 195 из 255 пациенток, включённых в исследование. У 60 пациенток оценка результатов восстановления репродуктивной функции не была проведена (продолжение восстановительного лечения, изменение репродуктивных планов).

Беременность наступила у 58,5% пациенток. Беременность завершилась срочными родами у 71,9%, прерыванием беременности в различные сроки – у 28,1%. Большинство беременных (80,4%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них в плановом порядке – 81 (76,5%).

При сравнительном анализе частоты потерь беременности в зависимости от порока развития до и после оперативного лечения нами отмечено, что потери беременности до операции имели в анамнезе 45% пациенток, а после проведенного оперативного лечения – 28,1%, что является статистически значимым показателем ($p < 0,001$).

При анализе частоты репродуктивных потерь в зависимости от порока развития матки выявлено статистически значимое снижение частоты репродуктивных потерь у пациенток с внутриматочной перегородкой до и после оперативного лечения ($p < 0,001$), что еще раз подчеркивает необходимость рассечения внутриматочной перегородки у больных с потерями беременности в анамнезе, а также перед планированием беременности. При остальных пороках развития матки данная тенденция в снижении репродуктивных потерь не отмечена.

Проведенный анализ результатов оперативного и восстановительного лечения больных пороками развития матки показал высокую эффективность реконструктивно-пластических операций у больных пороками развития матки

в аспектах восстановления репродуктивной функции, уменьшения частоты репродуктивных потерь и лечения сопутствующей гинекологической патологии.

Таким образом, хирургическая коррекция пороков развития достоверно увеличивает частоту беременностей, завершившихся родами (OR 10.268 95%CI 6,299-16,736).

Нами был проведен анализ клинических и анамнестических данных, а также результатов обследования и лечения пациенток с пороками развития матки в зависимости от исходов программы ЭКО после оперативного лечения, в том числе для выявления возможных факторов риска неудачных попыток ВРТ. С этой целью 174 пациентки были разделены на две группы: группа А – 60 (34,5%) пациенток с неудачной попыткой и группа Б – 114 (65,5%) пациенток с наступившей беременностью.

Отмечено статистически достоверное преобладание доли пациенток старше 35 лет в группе больных с неудачной текущей попыткой ВРТ (48,3% и 23,7%, соответственно, $p < 0,01$). Возраст пациенток с пороками развития матки старше 35 лет явился фактором риска неудачной текущей попытки ВРТ (OR 3.014 95%CI 1,549-5,864).

Основными жалобами больных пороками развития матки, которым были проведены программы ВРТ, были: отсутствие наступления беременности – 100%, потери беременности в анамнезе – 44,8%, болевой синдром – 33,3%.

Отмечено достоверное преобладание доли пациенток с жалобами на болезненные менструации в группе больных с отрицательным результатом программы ЭКО (46,6% и 26,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Пациентки, включённые в данный раздел исследования, не различались между собой по наследственному анамнезу и перенесённым соматическим заболеваниям и операциям.

При изучении менструальной функции не отмечено статистических различий между группами пациенток с неудачной и удачной текущей программы ВРТ.

Отмечена достоверно большая длительность бесплодия в группе больных с неудачной текущей попыткой ($3,6 \pm 2,1$ и $2,8 \pm 1,9$, соответственно, $p < 0,05$). Пациентки обеих групп не различались по исходам ранее наступивших беременностей; в большинстве случаев отмечено неблагоприятное завершение беременностей (невынашивание, внематочные беременности, аборт) – 52,9%.

При обследовании и хирургическом лечении была выявлена сопутствующая гинекологическая патология.

Наиболее частой сопутствующей патологией были НГЭ – у 40,0%, спаечный процесс в малом тазу – у 19,5% и внутриматочная патология – у 48,3% пациенток. При этом у больных пороками развития матки с неудачной попыткой ЭКО по сравнению с группой с наступившей беременностью отмечено статистически достоверно 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, у больных пороками развития наличие наружного генитального эндометриоза у больных пороками развития (OR 2.138 95% CI 1,129-4,050) и хронического эндометрита (OR 2.833 95% CI 1,228-6,538) являются факторами неудачных программ ВРТ.

Использование вспомогательных репродуктивных технологий в настоящее время во многом расширили возможности лечения бесплодия [2], однако по данным регистра РАРЧ частота наступления беременности при проведении ЭКО за последние 5 лет практически не меняется и составляет в

расчёте на цикл 31,5%, на пункцию - 32,4%, на перенос эмбрионов - 38,4% [1, 43]. Наиболее значимыми факторами, определяющими исход программы ВРТ, являются качество получаемых для оплодотворения ооцитов и эмбрионов и морфофункциональное состояние эндометрия в окно имплантации [16,46], при этом качество эмбрионов напрямую зависит от возраста пациентки и генетических факторов, а на состояние эндометрия существенно воздействуют гинекологические заболевания [44, 89].

Стероидные гормоны яичника посредством взаимодействия с функционально полноценными рецепторами эндометрия контролируют пролиферацию и дифференциацию эндометрия [39,46,60].

LIF признан одним из важнейших факторов регуляции процесса адгезии и инвазии эмбриона [46,212,73,63]. Для совершения процесса имплантации необходима адекватная васкуляризация эндометрия, в этом процессе ключевая роль отводится VEGF-A [39,46,212], который регулирует рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в эндометрии, являясь основным ангиогенным фактором [60,33].

За счет активации протеолитических ферментов, в большей степени MMP, происходит лизисом базальных мембран и распространение трофобласта в строму эндометрия [39]. Основными энзимами имплантации MMP-2 и MMP-9, обеспечивающие инвазию трофобласта в децидуальную ткань и сосудистую сеть [73].

Роль адгезионных молекул в регуляции имплантации стала интенсивно изучаться в последнее время, что обусловлено полученными данными об их влиянии на эндометриальную функцию и готовность эндометрия к

имплантации. Интегрины, в частности интегрин $\alpha V\beta 3$, экспрессия которого возрастает в середине лютеиновой фазы [39,46], был предложен как потенциальный рецептор эмбрионального прикрепления [73].

В росте, дифференциации и рецептивности эндометрия также участвуют семейство НОХ-генов. Увеличение экспрессия НОХА-10 отмечено в среднюю и позднюю секреторную фазу МЦ, на этом фоне изменяется образование пиноподий, экспрессия интегрин $\alpha V\beta 3$ и других. [39,46,212].

Нами была изучено морфофункциональное состояние эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения.

На первом этапе исследования в отделение оперативной гинекологии проведено обследование и хирургическое лечение 1466 пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием перед проведением программы ЭКО в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова [39]. Все пациентки соответствовали основным критериям включения (возраст от 18 до 40 лет, нормальный овариальный резерв, информированное согласие на участие в исследовании).

При иммуногистохимическом исследовании маркеров рецептивности эндометрия у больных до и после хирургического лечения и в группе контроля нами получены следующие результаты [37].

При изучении рецептивности эндометрия у больных аденомизом до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: в эндометрии, полученном в «окно имплантации», при АМ отмечается умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) и слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER), экспрессия

прогестероновых и эстрогеновых рецепторов была достоверно ниже по сравнению с группой контроля; после операции отмечено достоверное повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов по сравнению с исходной ($p < 0,05$). У больных аденомиозом отмечено достоверное и значимое улучшение показателя СПЭИ после операции по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Нами выявлена умеренная экспрессия LIF во всех группах; отмечена достоверно меньшая экспрессия LIF в группе больных аденомиозом до операции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия LIFR в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,01$), также отмечено достоверно большая экспрессия LIFR в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия после операции по сравнению с экспрессией этого маркера в образцах эндометрия, полученных до операции ($p < 0,05$). Среднее значение уровня экспрессии интегрина в группе аденомиоза было достоверно меньшим в группе до операции по сравнению с контрольной, где экспрессия маркера была высокой ($p < 0,05$); экспрессия поверхностного VEGF-A была низкой при аденомиозе и средней в контрольной группе, данное различие было статистически достоверным ($p < 0,05$). Отмечено достоверно более высокая экспрессия клаудина как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в группах больных аденомиозом до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$). Экспрессия MMP-2 была средней в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия и низкой в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия во всех компонентах

эндометрия; экспрессия ММР-9 была низкой во всех компонентах эндометрия в группах больных аденомиозом по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия маркера, данные различия имели статистическую достоверность ($p < 0,05$). Отмечен низкий уровень экспрессии НОХА-10 и НОХА-11 во всех группах, однако в группе больных аденомиозом он был статистически меньшим, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

При изучении рецептивности эндометрия у больных миомой матки до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,05$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной. Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ) был менее 2 в группах больных миомой матки до и после операции. Отмечена низкая и достоверно меньшая экспрессия LIF в группе до операции по сравнению с группами после операции и контроля, где отмечена высокая экспрессия ($p < 0,01$); также наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия поверхностного и стромального LIFR в группе до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$). Выявлена низкая экспрессия интегрина в группе больных миомой матки до операции, которая была достоверно меньшей по сравнению с группой после операции и контрольной, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$). При миоме матки отмечается достоверное более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной ($p < 0,05$) и достоверно более высокая экспрессия

CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия в группах больных миомой матки до операции и в контрольной группе по сравнению с группой после операции ($p < 0,01$). У больных миомой матки до операции отмечалась достоверно менее выраженная экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и контрольной группой ($p < 0,05$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в цитоплазме клеток стромы эндометрия в группах больных миомой матки была достоверно меньшей по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). При миоме матки отмечена низкая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия; в группе больных миомой матки экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия, а также NOXA-11 в строме была статистически меньшей, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

При изучении рецептивности эндометрия у больных пороками развития матки до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,05$). В группе после операции отмечена достоверно более слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной ($p < 0,05$). Показатель стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ или PgR/ER) был достоверно меньше в группах больных пороками развития до операции по сравнению с группой после операции и контрольной ($p < 0,05$). Выявлена средняя и статистически достоверно меньшая экспрессия LIF в

группах больных пороками развития по сравнению с высокой экспрессией в контрольной группе ($p < 0,01$). Отмечена достоверно меньшая экспрессия поверхностного LIFR во всех компонентах эндометрия в послеоперационной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$); наблюдалась статистически достоверно меньшая экспрессия стромального LIFR в группе до операции по сравнению как с контрольной, так и с группой после операции ($p < 0,05$); экспрессия интегрина в группе до операции была средней и достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$) и менее выраженной по сравнению с группой после операции ($p > 0,05$). При пороках развития матки отмечается достоверно более слабая экспрессия поверхностного VEGF-A по сравнению со средней экспрессией в контрольной группе ($p < 0,05$). Нами отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$). У больных пороками развития после операции отмечена высокая (6,0) экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток железистого эпителия и средняя (4,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эндометрия, что имело статистически достоверную разницу при сравнении с группой больных пороками развития матки перед операцией, где отмечена средняя (4,0) экспрессия MMP-2 в цитоплазме клеток поверхностного эпителия и низкая (2,0) экспрессия в цитоплазме клеток стромы эндометрия ($p < 0,05$). Экспрессия MMP-9 в группах до и после операции была слабой во всех компонентах эндометрия по сравнению с группой контроля, где отмечена умеренная экспрессия), данные различия имели статистическую достоверность при сравнении экспрессии MMP-9 в поверхностном эпителии и строме эндометрия группы до операции и контрольной ($p < 0,05$). Нами

отмечена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия.

При изучении рецептивности эндометрия у больных с полипами эндометрия до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,01$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной. Показатель СПЭИ был ниже 2 во всех группах. Отмечена умеренная экспрессия LIF в группах больных полипами эндометрия (4,0), в то время как в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0); отмечена достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Экспрессия интегрина была средней и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$). При полипах эндометрия отмечается более слабая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной, однако данное различие не было статистически достоверным. Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$). В группе больных с полипами эндометрия экспрессия MMP-2 и MMP-9 была преимущественно слабой или средней во всех компонентах эндометрия и

достоверно меньшей в группе до операции по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выявлена слабая экспрессия НОХА-10 и НОХА-11 во всех компонентах эндометрия; в группе больных полипами эндометрия уровень экспрессии НОХА-11 в цитоплазме железистого эпителия эндометрия был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При изучении рецептивности эндометрия у больных с полипами эндометрия до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR) во всех группах; отмечалась статистически меньшая экспрессия PgR в группе до операции по сравнению с группами после оперативного лечения и контрольной ($p < 0,01$). В группе до операции отмечена слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов (ER) по сравнению с группой после операции и группой контроля, где экспрессия была умеренной. Показатель СПЭИ был ниже 2 во всех группах; умеренная экспрессия LIF в группах больных полипами эндометрия (4,0), в то время как в контрольной группе отмечена высокая экспрессия (6,0); отмечена достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Экспрессия интегрина была средней и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$). При полипах эндометрия отмечается более слабая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной, однако данное различие не было статистически достоверным. Отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) как в цитоплазме клеток поверхностного, так и железистого эпителия эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$). В группе больных с полипами

эндометрия экспрессия MMP-2 и MMP-9 была преимущественно слабой или средней во всех компонентах эндометрия и достоверно меньшей в группе до операции по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Нами отмечена слабая экспрессия HOXA-10 и HOXA-11 во всех компонентах эндометрия; в группе больных полипами эндометрия уровень экспрессии HOXA-11 в цитоплазме железистого эпителия эндометрия был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

При изучении рецептивности эндометрия у больных с внутриматочными синехиями до и после оперативного лечения и сравнении с группой контроля нами установлено следующее: у больных с внутриматочными синехиями отмечена умеренная и статистически меньшая экспрессия прогестероновых рецепторов (PgR по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$); слабая экспрессия эстрогеновых рецепторов в основных группах; достоверно меньшая экспрессия эстрогеновых рецепторов в группе до операции по сравнению с группой после операции и группой контроля ($p < 0,05$). Показатель СПЭИ не различался в группах; выявлена низкая или умеренная статистически меньшая экспрессия LIF в группах больных с внутриматочными синехиями по сравнению с высокой экспрессией в контрольной группе ($p < 0,01$), это различие было статистически значимым также при сравнении степени экспрессии LIF до и после операции ($p < 0,01$). Отмечена средняя и достоверно меньшая экспрессия LIFR во всех компонентах эндометрия в основных группах по сравнению с контрольной ($p < 0,05$), где она была высокой, а также средняя и достоверно меньшая экспрессия LIFR в цитоплазме поверхностного эпителия эндометрия в группе до операции по сравнению с группой после операции, где она была высокой

($p < 0,01$). Экспрессия $\alpha\beta 3$ -интегрина была средней и достоверно меньшей в основных группах по сравнению с контрольной группой, где экспрессия была высокой ($p < 0,05$). Отмечено увеличение степени экспрессии $\alpha\beta 3$ -интегрина после операции по сравнению с уровнем экспрессии до операции ($p < 0,01$). При внутриматочных синехиях отмечается более слабая достоверно меньшая экспрессия VEGF-A во всех компонентах эндометрия по сравнению со средней экспрессией в контрольной ($p < 0,05$). Нами отмечена достоверно более высокая экспрессия клаудина (CLDN-5) в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов эндометрия в контрольной группе по сравнению с группой до и после операции ($p < 0,01$); также отмечена более высокая экспрессия CLDN-5 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия, эндотелия сосудов в группе после операции по сравнению с группой до операции ($p < 0,001$). Экспрессия MMP-2 была средней во всех компонентах эндометрия у больных с внутриматочными синехиями до операции и достоверно меньшей в цитоплазме клеток поверхностного эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции и группой контроля, где отмечена высокая экспрессия ($p < 0,05$); экспрессия MMP-9 в группе до операции была слабой и достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), также отмечена статистически меньшая экспрессия MMP-9 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия по сравнению с группой после операции ($p < 0,05$). Нами отмечена слабая экспрессия NOXA-10 и NOXA-11 во всех компонентах эндометрия у больных с внутриматочными синехиями; уровень экспрессии NOXA-10 в цитоплазме клеток поверхностного и железистого эпителия эндометрия достоверно различался между основными группами ($p < 0,01$), а также при сравнении основных групп с контрольной ($p < 0,01$); уровень

экспрессии НОХА-11 во всех компонентах эндометрия не различался между группами до операции и после операции и был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Как уже известно, наличие рецептивного эндометрия во многом определяет успешность имплантации [305,28, 33].

Несмотря на немногочисленные имеющиеся в литературе данные о влиянии аденомиоза на репродуктивную функцию, нельзя отрицать негативное влияние аденомиоза на фертильность [39] и, том числе, на результативность вспомогательных репродуктивных технологий [359]. 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 децидуализации, приводящая также к снижению рецептивности эндометрия [39].

Изучению влияния аденомиоза на экспрессию молекулярных маркеров рецептивности эндометрия посвящено много работ в настоящее время. Так по различным данным, отмечено снижение экспрессии НОХА-10 и нарушение экспрессии LIF в «окно имплантации» [39,359,138], также отмечена сниженная экспрессия интегрин у женщин с аденомиозом [138].

В настоящее время существуют малочисленные данные, оценивающие влияние медикаментозной терапии, хирургического удаления и других вмешательств на восстановление репродуктивной функции женщин с аденомиозом [181,277,340]. Тем не менее, в ряде исследований отмечено увеличение частоты наступления беременности после переноса

замороженных эмбрионов у женщин с аденомиозом после применение агонистов ГнРГ в течение 1-3 месяцев [39,163,291]. Принимая во внимание, доказательства того, данный подход может улучшить рецептивность эндометрия на фоне длительной терапии агонистами ГнРГ [39], приводящей к уменьшению клинических проявлений аденомиоза, включая влияние на процессы воспаления и ангиогенеза, а также повышение апоптотического индекса [266].

Согласно ранее проведенному систематическому обзору, субмукозноморасположенные миомы ассоциированы с более низкой частотой имплантации и повышенным риском ранней потери беременности [39,266]. В настоящий момент влияние интрамуральных миом на репродуктивную функцию остается предметом дискуссий [39,163,336,205,337].

В настоящее время известен целый ряд потенциальных механизмов негативного влияния миомы матки на имплантацию: чрезмерная сократительная способность матки и нарушенная экспрессии цитокинов эндометрия, а также аномальная васкуляризация и хроническое воспаление эндометрия [39]. Уровень НОХА-10 снижается в эндометрии и в миометрии над миоматозным узлом женщин с подслизистыми миомами [39,266], также было продемонстрировано, что сниженная экспрессией таких факторов, как НОХА - 10 и LIF, и может объяснить нарушенную децидуализацию и снижение частоты имплантации [326]. При наличии подслизистых лейомиом отмечено «замедление» нормального увеличения LIF в лютеиновой фазе [266]. Нарушение рецептивности эндометрия наиболее выражено у пациенток с множественными узлами миомы, а также с наличием узлов, деформирующих полость матки [39,305,33].

Оценка влияния полипэктомии на восстановление фертильности является одним из подходов к оценке взаимосвязи между полипами эндометрия и бесплодием [39,303]. У больных после гистероскопической полипэктомии отмечено в два раза больше шансов наступления беременности, чем в контрольной группе больных, которые не подвергались полипэктомии [266,326]. В литературе описаны потенциальные механизмы, с помощью которых полипы эндометрия могут отрицательно влиять на фертильность, так имеются данные низких уровнях экспрессии НОХА-10 и НОХА-11 [266]. Нами не было найдено ни одного исследования, сравнивающего эти выражения до и после полипэктомии [39].

В доступной нам литературе нами не обнаружена информация по рецептивности эндометрия у больных пороками развития и внутриматочными синехиями, а также по оценке рецептивности эндометрия до и после хирургического лечения доброкачественных заболеваний матки.

Полученные нами данные [39], позволили нам сделать следующие выводы: доброкачественные заболевания и пороки развития матки оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия, что проявляется умеренной экспрессии прогестероновых рецепторов, в преимущественно низком уровне стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), в среднем уровне экспрессии LIF, низком и среднем уровне экспрессии интегрин, низкой экспрессии VEGF-A, умеренной экспрессии MMP2 и низкой экспрессии MMP9, слабой экспрессии НОХА10 и НОХА11. После комплексного лечения нами отмечено достоверное улучшение рецептивности эндометрия, то выражалось в увеличение уровня экспрессии прогестероновых и эстрогеновых

рецепторов, нормализации уровня стромального прогестерон-эстрогенового индекса (СПЭИ), увеличение уровня экспрессии LIFR, интегрина, VEGF-A.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С возникновением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), основанных на ЭКО и последующем переносе эмбрионов (ПЭ) в полость матки, у бездетных супружеских пар появилась возможность достижения беременности практически при всех формах бесплодия.

К числу наиболее часто встречающихся нозологических форм, входящих в структуру бесплодного брака, наряду с трубно-перитонеальным фактором и эндометриозом, относятся так называемые маточные формы бесплодия.

Средняя эффективность протокола ЭКО составляет 25-40%, а кумулятивная эффективность трёх циклов достигает 55-85% даже в высокоспециализированных клиниках. Часть бесплодных пар вынуждена обращаться в клиники ВРТ повторно. Частота повторных безуспешных протоколов ЭКО достаточно высока и зависит от множества факторов.

В настоящее время остаётся актуальным дальнейшее изучение вопросов комплексного лечения больных бесплодием с сочетанными гинекологическими заболеваниями перед проведением программ ВРТ.

Известно, что имплантация эмбриона в полости матки — регулируемый путем «тонких» межмолекулярных и межклеточных взаимодействий многоэтапный процесс, успех которого во многом зависит от синхронного развития эмбриона и эндометрия. В результате их взаимодействия экспрессируется большое количество сигнальных молекул, осуществляющих различную регуляцию внутри- и межклеточных взаимодействий. Эти взаимодействия модулируют дальнейшее развитие и «поведение» бластоцисты, распознавание беременности и адаптацию к ней организма

матери.

В связи с вышеперечисленным цель нашей работы заключалась в оптимизации тактики оперативного лечения и восстановления репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием на основании оценки рецептивности эндометрия до и после оперативного лечения.

В результате проведенного исследования установлено, что женщины с доброкачественными заболеваниями матки представляют группу высокого риска по неблагоприятным репродуктивным исходам, обусловленного возрастом, тяжестью клинических проявлений заболеваний, высоким процентом сочетанных заболеваний, наличием длительного бесплодия и неэффективностью ранее проведенных программ ВРТ.

Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования с применением иммуногистохимических методов оценки рецептивности эндометрия свидетельствуют о целесообразности проведения оперативного лечения пациенткам с различными доброкачественными заболеваниями матки, направленного на восстановление анатомически нормальной полости матки, коррекцию сопутствующей гинекологической патологии, предупреждая репродуктивные потери.

Эффективная оценка функциональных параметров эндометрия способствовала не только подтверждению негативного влияния доброкачественных заболеваний матки на рецептивность эндометрия, но и прогнозированию репродуктивных исходов, выбору оптимальной тактики ведения и хирургического лечения пациенток.

Получены достоверные данные, подтверждающие негативное влияние доброкачественные заболевания матки оказывают 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 HOXA10 и HOXA 11.

Проведена сравнительная оценка результативности программы ВРТ у пациенток после хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний матки и без патологии миометрия на основании изучения рецептивного профиля эндометрия. 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).

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 интегрин, в преимущественно низкой экспрессии клаудина, более высоким уровнем экспрессии НОХА10 и НОХА 11, - по сравнению с рецептивностью эндометрия при неудачных программах ВРТ

Результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, имеют важное практическое значение в ведении больных доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием. Нами выявлены особенности рецептивности эндометрия у женщин с различными доброкачественными заболеваниями матки, оценено их влияние на и исходы программ ВРТ. Определены факторы риска неудачных программ ВРТ у больных с доброкачественными заболеваниями матки. В результате проведённого исследования уточнён алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием

Выявлены общие факторы риска неудачных программ ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием. Общими факторами риска неудачных программ ВРТ у пациенток с доброкачественными заболеваниями и пороками развития матки являются возраст старше 35 лет, сочетание основного заболевания с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. Наиболее значимыми факторами риска неудачных 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 внутриматочной патологии - наличие трёх и более различных внутриматочных вмешательств в анамнезе.

Таким образом, хирургическое лечение больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с 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.

На основании полученных в работе результатов разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с доброкачественными заболеваниями матки и бесплодием.

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 выразилось 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-аблации 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аншина М.Б., Веюкова М.А., Гависова А.А., Гзгзян А.М., Гусев Д.В., Долгушина Н.В., Исакова Э.В., Калинина Е.А., Калинина Е.А., Калугина А.С., Коган И.Ю., Кодылева Т.А., Козаченко И.Ф., Колода Ю.А., Корнеев И.А., Корнеева И.Е., Корсак В.С. и др. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2019.
2. Авакимян, Вероника Артемовна. Повышение эффективности программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с аденомиозом: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Авакимян Вероника Артемовна; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т]. - Волгоград, 2018. - 199 с.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Миома матки: диагностики, лечение и реабилитация Проблемы репродукции. 2018. Т. 24. № S6. С. 605-649.
4. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Степанян А.А., Окулов А.Б., Глыбина Т.М., Макиян З.Н., Курило Л.Ф. Аномалии развития женских половых органов: вопросы идентификации и классификации (обзор литературы) / Адамян Л.В., Богданова Е.А., Степанян А.А., Окулов А.Б., Глыбина Т.М., Макиян З.Н., Курило Л.Ф. //Проблемы репродукции.- 2010.- No2.- С. 7-15.
5. Адамян Л.В., Гашенко В.О., Данилов А.Ю., Коган Е.А. Результаты восстановления репродуктивной функции у больных с внутриматочной перегородкой после хирургического лечения и новые пути решения проблемы (обзор литературы) / Адамян Л.В., Гашенко В.О., Данилов А.Ю., Коган Е.А. // Проблемы репродукции. - 2011. - No1.- С. 35-40.

6. Адамян Л.В., Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике/Л. В. Адамян//Акушерство и гинекология -М., 2006. -Приложение.-С. 11-17.
7. Адамян Л.В., Панов В.О., Макиян З.Н., Панова М.М., Кулабухова Е.А.Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища / Адамян Л.В., Панов В.О., Макиян З.Н., Панова М.М., Кулабухова Е.А. //Проблемы репродукции.- 2009.- No 5.- С.14-27.
8. Адамян, Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация / Л.В. Адамян. – М., 2015. – 101 с.
9. Адамян, Л.В. Пороки развития матки и влагалища / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, А.З. Хашукоева. - М.: Медицина, 1998
10. Адамян, Л.В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М., 2006. - 21
11. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2006. - 416 с.
12. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): клинические рекомендаций по ведению больных / Л.В. Адамян. – М., 2015. - 26 с.
13. Алиева К.У. Новые возможности подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / К.У. Алиева, Л.Н. Кузьмичев, В.Ю. Смольникова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, N 3. – С. 6.
14. Арутюнян, Нарина Анатольевна. Роль иммунологических нарушений эндометрия при внутриматочной патологии у женщин с бесплодием: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01

/ Арутюнян Нарина Анатольевна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. - Москва, 2016.

15. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: НЛ; 2002.

16. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 518 с.

17. Бессмертная В.С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии. Дисс .к.м.н. - М., 2009.

18. Бобкова М.В., Баранова Е.Е., Адамян Л.В. Генетические аспекты формирования аплазии влагалища и матки: история изучения // Проблемы репродукции.- 2015.- No 3.- С. 10-15.

19. Борцвадзе, Ш. Н. Современные аспекты диагностики и лечения маточного фактора бесплодия: дис. ...к.м.н.: 14.01.01 / Борцвадзе Шорена Нугзаровна. – М, 2013. – 104 с.

20. Бурлев, В.А. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 2. – С. 42-47.

21. Гинекология: национальное руководство/Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1088 с. - (Серия "Национальные руководства").

22. Горшинова, Виктория Константиновна. Персонализация программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с избыточной массой тела и ожирением на основании оценки функциональной активности митохондриального аппарата: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Горшинова Виктория Константиновна; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. - Москва, 2016. - с.

23. Давыдов Д. А. Лейомиома и аденомиоз: существует ли единая стволовая клетка-предшественница? // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. - С. 132-134.
24. Данилов А.Ю., Коган Е.А., Гашенко В.О. Внутриматочная перегородка: современный взгляд на патогенез и диагностику порока развития матки. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 5: 19-30.
25. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. // Акушерство и гинекология. 2017; 9: 86-94.
26. Джамалутдинова, Кистаман Магомедзапировна. Аденомиоз: клинико-морфологические различия и современные методы лечения: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Джамалутдинова Кистаман Магомедзапировна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова]. - Москва, 2019. - 135 с.
27. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2007; 9: 6: 45-52.
28. Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А., Кузьмичев Л.Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО. Акушерство и гинекология. 2011; 7(2):39-45.
29. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ. Edited by George L. Kumar, Lars Rudbeck Русское издание под редакцией Г.А.Франка и П.Г.Малькова Москва, 2011.с.224.
30. Караваев Ю.Е. Особенности течения беременности и родов у пациенток с рубцом на матке после реконструктивно-пластических операций,

выполненных разыми доступами [Текст] / Ю.Е. Караваев, К.Н. Арсланян, О.Н.Логинова // Лечащий врач. - 2019. - №8. - С. 68-71.

31. Караваев, Юрий Евгеньевич.Репродуктивная функция женщин после операции миомэктомии, выполненной разными доступами: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Караваев Юрий Евгеньевич; [Место защиты: Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова]. - Москва, 2015

32. Князева Е.А., Кузнецова М.В., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю., Донников А.Е., Калинина Е.А. Особенности метилирования генов ноха10 и ноха11 у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 140-147. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.140-147>

33. Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурькина П.Н., Демура Т.А., Файзулина Н.М., Караваев Ю.Е. и др. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2013; (8): 46-51.

34. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуршалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии 2012; 74 (3): 15-27.

35. Коган И.Ю. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки / И.Ю. Коган, В.Ф. Беженарь, А.К. Долинский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 4. – С. 113-118.

36. Козаченко И.Ф., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В. Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неудачных программ ВРТ // Гинекология. - 2020. - Т. 22. - №6. - С. 44-49. doi: 10.26442//20795696.2020.6.200491

37. Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Восстановление репродуктивной функции у больных аденомиозом после проведения органосохраняющих операций // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 8, № 2. С. 59–66. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12005
38. Козаченко И.Ф., Аракелян А.С., Смольникова В.Ю., Адамян Л.В. Роль малоинвазивных внутриматочных вмешательств в повышении результативности программ ЭКО. *Акушерство и гинекология*. 2020; 9: 97-104/<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.97-104>
39. Козаченко И.Ф., Файзуллина Н.М., Щеголев А.И., Адамян Л.В. Рецептивность эндометрия у больных с доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. *Акушерство и гинекология*. 2020; 11: 147-158/<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.147-158>
40. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М. Кондратович // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 6. – С. 36-40.
41. Корнеева И.Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке. Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2003.
42. Корнеева, И.Е. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции / И.Е.Корнеева // *Проблемы репродукции*. - 2010.- N2.-С. 16-20.
43. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской Ассоциации репродукции человека. Отчет за 2017 г. *Проблемы репродукции*. 2019; 25(6): 8-21.
44. Крстич Е.В., Краснопольская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2010; 2: 48-53.

45. Крутова, Виктория Александровна. Пути преодоления женского бесплодия: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.01 / Крутова Виктория Александровна; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. - Москва, 2016. - с.

46. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(2): 63-74.

47. Кузьмичев Л.Н. Диагностика и коррекция инфекционного статуса супружеских пар в программе ЭКО. Практическая гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2001; С 424-36.

48. Кулаков, В. И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2005. – 592 с.

49. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // Трудный пациент. 2012. Т.10, № 5. С. 38-43.

50. Локшин В.Н., Валиев Р.К., Карибаева Ш.К., Карибаева К.Д., Сатбаева Э.Б., Соколенко Е.Г., Абдикаримова Р.Б., Лежебокова Э.А. Внутриматочная патология у пациенток с бесплодием. Проблемы репродукции. 2018;24(4):28-32. <https://doi.org/10.17116/repro20182404128>

51. Макиян, З.Н. Аномалии женских половых органов: систематизация и тактика оперативного лечения: дис. ...докт. мед. наук/ З. Н. Макиян.-М., 2010.

52. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013; (2): 57-61. 95

53. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия - пиноподий, LIF, VEGF А, клаудина-5. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8. С 40-45
54. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Кулакова Е.В. Влияние миомы матки на исход программ ВРТ (обзор литературы) // *Гинекология*. - 2012. - Т. 14. - №3. - С. 11-14.
55. Мартынова, Анна Евгеньевна Морфофункциональное состояние эндометрия и исходы программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и миомой матки: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Мартынова Анна Евгеньевна; [Место защиты: Федеральное государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии]. - Москва, 2013. - 107 с.
56. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом // *Исследования и практика в медицине*. 2017. № 4 (4). С. 89-98.
57. Мирошникова, Надежда Андреевна. Оптимизация хирургического лечения женщин с симметричными аномалиями матки с учетом кровотока в миометрии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Мирошникова Надежда Андреевна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова]. - Москва, 2018. - 136 с.
58. Михалева, Л.М. Клинико-морфологическая оценка эндометрия у пациенток после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных сосудов / Л.М. Михалева, Ю.Э. Доброхотова, И.А. Апонович // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2017. – № 3. – С.22-29.
59. Михнина Е.А. /Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, М. – 2009

60. Назаренко Т. А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях-М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016.
61. Назаренко, Т.А., Зыряева, Н.А., Магамадова, М.У. Эффективность гестагенов в зависимости от их состава и способа введения / Т.А. Назаренко, Н.А. Зыряева, М.У. Магамадова // Проблемы репродукции. - 2013. - № 2. - С. 20-25
62. Ниаури Д.А., Гзгзян А.М., и др. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 9. - С. 44-50.
63. Никитина Л. А., Демидова Е. М., Радзинский В. Е. и др. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 43-48
64. Нифантова, Р.В. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия как социальные инновации в системе здравоохранения / Р.В. Нифантова // Учёные записки ЗабГУ. – 2013. – № 4. – С. 96-10.
65. Особенности морфофункционального состояния эндометрия, местного и системного иммунитета женщин репродуктивного возраста при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) и современные методы терапии / Е.А. Михнина [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. - 2006. - №3.
66. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2008. — 512 с.
67. Побединский Н. М., Балтуцкая О. И., Омеляненко А. И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 5–8.
68. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки//Гинекология. 2015; 17 (2): 60-5.

69. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А., Кузнецов Р.Э., Игнатченко О.Ю. Функциональные исходы миомэктомии. Проблемы репродукции. 2020;26(3):31-38. <https://doi.org/10.17116/repro20202603131>

70. Подзолкова, Н.М. Миома матки / Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная, Ю. А. Колода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с.

71. Поротикова И.Е., Адамян Л.В., Гаврилова Т.Ю., Демура Т.А., Козаченко И.Ф., Доброхотова Ю.Э., Асатурова А.В. Особенности хирургического лечения больных миомой матки после ранее перенесенной неэффективной эмболизации маточных артерий и ФУЗ-МРТ абляции. Проблемы репродукции. 2016; 22(3): 45-52. DOI: 10.17116/repro201622345-52

72. Поротикова, Ирина Евгеньевна Клинико-морфологический подход к хирургическому лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста после проведения эмболизации маточных артерий и фокусированной ультразвуковой абляции : диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Поротикова Ирина Евгеньевна; [Место защиты: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации]. - Москва, 2016. - 184 с

73. Потеряева О. Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2010. №5.

74. Радзинский В.Е. Миома матки: от дискуссий к инновациям: практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова [и др.] – М.: Status Praesens, 2014 – 16 с.

75. Радзинский, В.Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века /В.Е. Радзинский, М.П. Архипова // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С.30-33.

76. Роузвиа, С. К. Гинекология / С. К. Роузвиа; под ред Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс–информ, 2004. – 503 с.
77. Серов, В. Н. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1136
78. Серов В.Н. и соавторы Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений / Серов В.Н., Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвилли Н. К. // Русский медицинский журнал.- 2003.- Том11, №16 (188).- С .907-908.
79. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему//Российский вестник акушера-гинеколога. -2007.- №2. – С. 62- 64.
80. Сидорова И.С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.Б. Агеев [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – № 4. – С. 22-28.
81. Силантьева, Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.51 / Силантьева Елена Суликовна. – М., 2008. – 50 с.
82. Смольникова В.Ю., Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки в лечении бесплодия, обусловленного генитальным эндометриозом (Клинические и эмбриологические аспекты) Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д.м.н. 14.00.016 М.,2002
83. Стрижаков, А.Н. Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2002. - №3. - С. 28-31.

84. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты / А.Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. - М.: Медицина, 1996. — 330 с.

85. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологии?: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. Акуш и гинекол 2013; 10: 17-22.

86. Таболова, В.К. Клиническое и молекулярно-генетическое обоснование подготовки эндометрия при хроническом эндометрите в программах вспомогательных репродуктивных технологий: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.01 /Таболова Виктория Кимовна.– М., 2016.– 160 С.

87. Ташухожоева, Д.Т. Профилактика внутриматочных синехий при самопроизвольном аборте: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 /Ташухожоева Диана Тахировна.– С., 2013.– 150 С.

88. Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки//Журнал акушерства и женских болезней. -2018. -Т. 67. -№ 1. -С. 65-72. DOI: 10.17816/JOWD67165-7

89. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - Т. 68. - № 1. - С. 5-12. 6.

90. Толибова, Г.Х. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции / Г.Х. Толибова, Т.Г.Траль, И.Ю.Коган, М.А.Петросян, М.А. Клещев // Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, В.О. Полякова, Е.М. Пальцева, С.У. Мурсалов. – М: ШИКО, 2015. – С.239 – 252.

91. Толибова, Гулрухсор Хайбуллоевна. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клиничко-морфологическая диагностика : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.01 : 14.03.02 / Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна; [Место

защиты: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»]. - Санкт-Петербург, 2018. - 282 с

92. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Козаченко И.Ф., Стародубцева Н.Л., Адамян Л.В., Франкевич В.Е. Прогнозирование рецидива миомы матки на основании масс-спектрометрического анализа тканей миометрия и миоматозных узлов. Проблемы репродукции. 2020;26(2):69-78. <https://doi.org/10.17116/repro20202602169>

93. Унанян А.Л. Дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухолевый процесс: причинно-следственные связи / А.Л. Унанян [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №. 11.

94. Унанян, А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии / А.Л. Унанян, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 4. – С. 10-13.

95. Усольцева, Е.О. Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с повторными неудачами в программах ЭКО, возможные подходы к восстановительной терапии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс... канд. мед. наук /Е.О. Усольцева. - С-П., 2017. - 27с.

96. Уханова Ю.Ю. Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста / Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарёва, Е.Г. Шварёв [и др.] // Гинекология. – 2015. – Т. 11, № 4. – с. 71-75

97. Фархат К.Н., Адамян Л.В. Аномалии развития матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: тактика ведения и хирургическая коррекция. Акушерство и гинекология. 2016; 5: 96-102 <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.5.96-102>

98. Фархат КН Аномалии матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: хирургическое лечение и реабилитация : автореферат дис. ...

кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Фархат Кристина Нухадовна; - Москва, 2017. - 28 с.

99. Фархат, Кристина Нухадовна. Аномалии матки и влагалища в сочетании с эндометриозом: хирургическое лечение и реабилитация: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Фархат Кристина Нухадовна; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова]. - Москва, 2017. - 182 с

100. Федоров А.А., Сопова Ю.И., Попов А.А., Ефремова Е.С., Беспалова А.Г., Буянова С.Н., Юдина Н.В. Влияние миомэктомии на репродуктивные исходы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(4):47-51. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202004147>

101. Феоктистов, А.А. Маточный фактор в клинике женского бесплодия: автореф.дис. ... канд.мед.наук: 14.00.01/ Феоктистов Андрей Александрович. – Москва, 2006. –С19.

102. Хашукоева А.З., Агаева М.И., Дугиева М.З., Ермилова К.А., Сухова Т.Н. Повышение шансов наступления беременности после миомэктомии в программах ВРТ. *Медицинский совет*. 2017;13:138-142.

103. Хелашвили, Ирина Гильмеяровна. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Хелашвили Ирина Гильмеяровна; [Место защиты: ГОУВПО "Челябинская государственная медицинская академия"]. - Челябинск, 2014. - 135 с.

104. Хириева П.М., Адамян Л.В. Клинико-анамнестические данные и исходы лечения женщин с внутриматочными синехиями. Проблемы репродукции. 2017;23(6):39-44.

105. Хириева П.М., Мартынов С.А., Быстрицкий А.А., Адамян Л.В. Генетические факторы риска формирования внутриматочных синехий. Проблемы репродукции. 2017;23(1):43-47. DOI: 10.17116/repro201723143-47
106. Хириева, П.М. Современные методы профилактики и лечения внутриматочных синехий (обзор литературы) / П.М. Хириева, С.А. Мартынов, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2016. – Т.18 – №5. – с.32-36.
107. Хириева, Патимат Магомедовна. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.01 / Хириева Патимат Магомедовна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова]. - Москва, 2018. - 169 с.
108. Хорольский, В.А. Обоснование выполнения миомэктомии у женщин с infertility, ассоциированной с миомой матки / В.А. Хорольский // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С.91-94.
109. Цхай, В.Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием / В.Б. Цхай, Е.А. Штох // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т8, № 4. – С. 42-47.
110. Цхай, В.Б. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза / В.Б. Цхай, Н.Ю. Цыганкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. - № 2. – С. 22-31.
111. Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. // Проблемы репродукции, 1, 2015, 74-79с.
112. Штох, Е.А. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска / Е.А. Штох, В.Б. Цхай // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 22–27
113. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с

патологией репродуктивной функции. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2007.

114. Щукина Н.А., Шеина Е.Н., Баринова И.В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):28-31.

115. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of untrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(1):1-7.

116. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;40:68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27810281.

117. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations// *Human Reproduction Update*. -2016.-Vol.22.-No1.-P. 48–69.

118. Acién P., Acién M. Evidence-based management of recurrent miscarriage. *Surgical management//Int Congr Series*. – 2004.-1(266). –P. 335-342.

119. Acién, M. Normal Embryological Development of the Female Genital Tract / M. Acién, P. Acién // *Female Genital Tract Congenital Malformations*. – London: Springer, 2015. – P. 3-14.

120. Adamson G. D. Endometriosis classification: an update//*Curr Opin Obstet Gynecol*.- 2011.-Vol. 23.- No4.-P. 213 – 220.

121. Adesiyun A. G. Clinical and investigative correlates of etiologic risk factors on treatment outcome of intrauterine adhesion in women with infertility: a descriptive study / A. G. Adesiyun [et al.] // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol.4.–P.95-99. OJOG Mode access: <http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2014.42017>.

122. Agarwal M., Das A., Singh A. Dysmenorrhea due to a rare müllerian anomaly// *Niger J Clin Pract*. – 2011. – Vol.14 - No3. –P. 377-379.

123. Aghajano- va L. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium / Aghajano- va L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, Suppl. 1. — P. 808–814.
124. Ahmadi F. Hysterosalpingography finding in intra uterine adhesion (Asherman' s syndrome): a pictorial essay / F. Ahmadi, S. Siahbazi, F. Akhbari [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 155-160.
125. Ait Benkaddour Y. Which is the method of choice for evaluating uterine cavity in infertility workup? / Y. Ait Benkaddour, A. Gervaise, H. Fernandez // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2010. – V. 39. – N 8. – P. 606–613.
126. Al-Inany, H. Intrauterine adhesions: an update / H. Al-Inany // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – Vol.80. – P. 986–993.
127. Alansari, L. M. Endometrial polyps and subfertility / L. M. Alansari, P. Wardle // *Hum Fertil (Camb).* – 2012. – V. 15. – N 3. – P. 129–133.
128. Alvi FA, Glaser LM, Chaudhari A, Tsai S, Milad MP. New paradigms in the conservative surgical and interventional management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Aug;29(4):240-248. doi: 10.1097/GCO.0000000000000371. PMID: 28665807.
129. Amer MI, Abd-El-Maeboud KH. Amnion graft following hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32:559-66.
130. Apparao K. B. Osteopontin and its receptor alphavbeta (3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially / Apparao K. B. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4991–5000.
131. Arslan, A.A. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and systematic review / A.A. Arslan, L.L.Gold, K.Mittal, T.C.Sven, M.S.Belitskaya-Levy Tang, P.Toniolo // *Hum Reprod.* - 2005. Vol. 20. - P. 852-863.
132. Atabekoğlu CS, Şükür YE, Kalafat E, Özmen B, Berker B, Aytaç R, Sönmezer M. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Jul;250:107-111. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.006. Epub 2020 May 5. PMID: 32428805.
133. Azziz, R. Role of reproductive surgeons and the Society of Reproductive Surgeons / R. Azziz // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol.78. – P. 916-917.
134. Bahadur A. Comparative study on the role of diagnostic hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity prior to in vitro fertilization in a developing country / A. Bahadur, N. Malhotra, N. Singh [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – V. 288. – N 5. – P. 1137- 1143.
135. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. The role of hysteroscopy prior to assisted reproductive techniques. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013: 1553– 4650. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.023>
136. Bazot, M. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / M. Bazot, O. Fiori, E. Darai // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21 (4). – P. 1101-1112.

137. Benaglio G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402.
138. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014;29:606–11.
139. Berger A. Diagnostic imaging modalities for Müllerian anomalies: the case for a new gold standard / Berger A., Batzer F., Lev-Toaff A., Berry-Roberts C. // *J Minim Invasive Gynecol.* - 2014.- Vol. 21-No3.-P. 335-345.
140. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20 (4). – P. 511-521.
141. Bettocchi S Fertility-enhancing hysteroscopic surgery / S. Bettocchi, M. T. Achilarré, O. Ceci [et al.] // *Semin Reprod Med.* – 2011. – V. 29. – N 2. – P. 75–82.
142. Beyan E., Kanmaz A.G., İnan A.H. et al. Evaluation of occult uterine leiomyosarcomas. *Ginekol Pol.* 2019;90(8):433–7. DOI: 10.5603/GP.2019.0075.
143. Borini A, Coticchio G. Gonadotropin-releasing hormone antagonist linzagolix: possible treatment for assisted reproduction patients presenting with adenomyosis and endometriosis? *Fertil Steril.* 2020 Sep;114(3):517-518. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.003. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32762949.
144. Bosteels J The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review / J. Bosteels, S. Weyers, P. Puttemans [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2010. – V. 16. – N 1. – P. 1–11.
145. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ et al. Hysteroscopy for treating suspected abnormalities of the cavity of the womb in women having difficulty becoming pregnant. *The Cochrane Collaboration.* 2015. URL: <http://www.cochrane.org/CD009461>
146. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD009461. Published 2018 Dec 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009461.pub3>
147. Bosteels J. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, J. Kasius, S. Weyers [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – N. 1:CD009461.
148. Bosteels J. The effectiveness of reproductive surgery in the treatment of – female infertility: facts, views and vision / J. Bosteels, S. Weyers, C. Mathieu [et al.] // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2010. – V. 2. – N 4. – P. 232–252.
149. Bosteels Jan, Steven Weyers, Patrick Puttemans, Costas Panayotidis, Bruno Van Herendael, Victor Gomel, Ben W.J. Mol, Chantal Mathieu, Thomas D'Hooghe, The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in

subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review, *Human Reproduction Update*. 2010;16 (1):1–11, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp033>

150. Bozdogan G. What is the role of office hysteroscopy in women with failed IVF cycles? / G. Bozdogan, G. Aksan, I. Esinler [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2008. – Vol. 17, N 3. – P. 410-415.

151. Buckley CH. Biopsy pathology of the endometrium. NY.: Arnold, 2002.

152. Buckley CH. Normal endometrium and non-proliferative conditions of the endometrium. In: Fox H, Wells M, eds. *Obstetrical and gynaecological pathology*. 5th ed. London: Churchill Livingstone, 2002:391–424.

153. Bufang Xu, Xiaoxi Sun, Ling Wu. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- α 2b, and mucin-1 expression in the periimplantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 98, N 2. — P. 389–395.

154. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. *Minerva Ginecol.* 2018 Jun;70(3):295-302. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04163-6. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29115118.

155. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(3):365-373. doi:10.1111/jog.13571

156. Casini M.L. Effects of the position of fibroids on fertility / M.L. Casini, F. Rossi, R. Agostini [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 22, N 2. – P. 106-109.

157. Cela V, Litta P, Franchini M, et al. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):167-174.

158. Cenksoy P. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates / P. Cenksoy, C. Ficicioglu, G. Yildirim [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287, N 2. – P. 357-360.

159. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, Gordts S, Guo SW, Just PA, Noël JC, Pistofidis G, Van den Bosch T, Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 2020 Apr 15;26(3):392-411. doi: 10.1093/humupd/dmz049. PMID: 32097456.

160. Chen M, Luo L, Wang Q, Gao J, Chen Y, Zhang Y, Zhou C. Impact of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Pre-treatment on the Cumulative Live Birth Rate in Infertile Women With Adenomyosis Treated With IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 May 29;11:318. doi: 10.3389/fendo.2020.00318. PMID: 32547490; PMCID: PMC7273842.

161. Cheng J. G. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation / Cheng J. G. [et al.] // *PNAS.* — 2001. — Vol. 98, N 15. — P. 8680–8685.

162. Christopher W. Preimplantation Factor (PIF) correlates with early mammalian embryo development — bovine and murine models / Christopher W. [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2011. — Vol.9,N63. — P.8–16.
163. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, Islam R, Trew G, Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG* 2017;124:615–21.
164. Cicinelli E. The OPPIuM technique: office hysteroscopic technique for the preparation of partially intramural leiomyomas / E. Cicinelli, V. Mitsopoulos, F.D. Fascilla [et al.] // *Minerva Ginecol*. — 2016. — Vol.68, N 3. — P. 328-833.
165. Conneely O. M. Reproductive functions of progesterone receptors / Conneely O. M. [et al.] // *Recent. Prog. Horm. Res.* — 2002. — Vol. 57. — P. 339–355.
166. Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review / Chan Y. Y., Jayaprakasan K., Zamora J., Thornton J. G., Raine-Fenning N., // *Hum Reprod Update*. — 2011. — Vol. 17- No6. - P. 761-71.
167. Cope AG, Ainsworth AJ, Stewart EA. Current and Future Medical Therapies for Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):151-156. doi: 10.1055/s-0040-1719016. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33124017.
168. Coughlan C. The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure / C. Coughlan, X. Yuan, T. Nafee [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol*. — 2013. — Vol. 33, N 5. — P. 494-498.
169. Daftary G.S. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA 10 expression in women with hydrosalpinx / DaftaryG.S. [et al.] // *Fertil. Steril*. — 2007. — Vol. 87. — P. 367–372.
170. Dasrilayah RA, Shan LP, Kwang NB, Shafiee MN, Omar MH. Spontaneous conception following GnRHa and progestogen therapy in adenomyosis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1;27(2):77-9. doi: 10.1515/hmbci-2015-0061. PMID: 26812802.
171. Dawood, A. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions / A. Dawood, A. Al-Talib, T. Tulandi // *J. Obstetrics Gynaecol. Can*. — 2010. — Vol.32(8). — P. 767-770.
172. Deans, R. Review of intrauterine adhesions / R. Deans, J. Abbott // *J. Minim. Invasive Gynecol*. — 2010. — Vol.17. — P. 555–569.
173. Demirel, A. Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure / A. Demirel, T. Gurgan // *Reprod. Biomed. Online*. — 2004. — Vol. 8. — P. 590-594.
174. Desai, P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy / P. Desai, P. Patel // *Gynecol. Endosc. Surg*. — 2011. — Vol.2, N 1. — P.36-42.

175. Di Donato N Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis / N. Di Donato [et al] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. - Vol. 181. – P. 289–293.

176. Di Spiezio SA, Carlo CDi, Minozzi S. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and metaanalysis. Hum Reprod Update.2016; 22:4:479-496. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw008>

177. Dolmans M.M., Donnez J., Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(7):1222–9. DOI: 10.1111/jog.14002

178. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: uterine 22. adenomyosis, another enigmatic disease of our time. Fertil Steril. 2018;109(3):369-370.

179. Donnez O, Donnez J. GnRH antagonist (Linzagolix): a new therapy for uterine adenomyosis. Fertil Steril 2020;114:640–5.

180. Dos Santos E. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation / E. Dos Santos, V. Serazin, C. Morvan [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, N 3. – P. 771-778.e1.

181. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:715–26.

182. El-Toukhy, T. Towards better quality research in recurrent implantation failure: standardizing its definition is the first step / T. El-Toukhy, M. Taranissi // Reprod. Biomed. Online. – 2006. – Vol. 12. – P. 383-385.

183. Emmanuel I, Ochigbo A, Philip A, Nyam EY. Adenomyosis: a clinico-pathological study. West Afr J Med. 2019;36(1):88-92.

184. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, Camilli S, Martire FG, Lazzeri L, Piccione E, Zupi E. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? J Minim Invasive

Gynecol. 2020 Sep-Oct;27(6):1308-1315. doi: 10.1016/j.jmig.2019.09.788. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31600574.

185. Facchin F. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference / Facchin F., Barbara G., Saita E., Mosconi P., Roberto A., Fedele L., Vercellini P. // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 36 - No4. – P. 135-41.

186. Fagherazzi S. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy / S. Fagherazzi, S. Borgato, M. Bertin [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.41, N 4. – P. 375-379.

187. Fatemi H.M., Kasius J.C., Timmermans A. et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum. Reprod.* 2010;25:1959-65. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq150>.

188. Fatemi, H.M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H.M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 27, N 5. – P. 530-538.

189. Fedele L. Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases / Fedele L., Bianchi S., Zanconato G., Berlanda N., Bergamini V. // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 83 - No2. – P. 432-436.

190. Ferraz Z, Nogueira-Martins N, Nogueira-Martins F. Adenomyosis: Back to the future? *Facts Views Vis Obgyn.* 2017 Mar;9(1):15-20. PMID: 28721180; PMCID: PMC5506765.

191. Fortin CN, Hur C, Radeva M, Falcone T. Effects of myomas and myomectomy on assisted reproductive technology outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(9):751-755. doi:10.1016/j.jogoh.2019.05.001

192. Fusi, L. The uterine junctional zone / L. Fusi, B. Cloke, J.J. Brosens // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 479-491.

193. Gargett, C.E. Human endometrial angiogenesis / C.E. Gargett, P.A. Rogers // *Reproduction*. – 2001. – Vol. 121, N 2. – P. 181-186.
194. Garry R. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study / R. Garry, R. Hart, K.A. Karthigasu [et al.] // *Hum. Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, N 6. – P. 1393-1401.
195. Gergolet M. Possible role of endometriosis in the aetiology of spontaneous miscarriage in patients with septate uterus / Gergolet M., Gianaroli L., Kenda Suster N., Verdenik I., Magli M., Gordts S. // *Reprod Biomed Online*. – 2010 – Vol. 21 - No4. – P. 581-585.
196. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo RA. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1380-94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1164. Epub 2012 Oct 24. PMID: 23102857.
197. Giuseppe, B. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. / B. Giuseppe, M. Habiba, I. Brosens // *Fertil. Steril*. – 2012. - Vol. 98, № 3.
198. Glasser S. R. [at al.]. *The Endometrium* / Glasser S. R. [at al.]. — London: Taylor Francis, 2002. — 675 p.
199. Gomel V. Reproductive surgery. *Minerva Ginecol*. 2005 Feb;57(1):218. PMID: 15758863.
200. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):380-388.e1.
201. Grimbizis G. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results / Grimbizis G., Camus M., Tarlatzis B., Bontis J., Devroey P. // *Hum Reprod Update*. – 2001 – Vol. 7 - No2. – P. 161-174.
202. Grimbizis G. et al The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies / Grimbizis G., Gordts S., Di Spiezio

Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. //Gynecol Surg. – 2013 – Vol.10 - No3. – P. 199-212.

203. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. 2020 Jun 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30969690.

204. Guo S, Zhang D, Lu X, Zhang Q, Gu R, Sun B, Sun Y. Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Jan 8;19(1):7. doi: 10.1186/s12958-020-00692-y. PMID: 33419445; PMCID: PMC7791798.

205. Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.

206. Habiba, M. The Role of the Myometrium in Adenomyosis / M. Habiba, G. Benagiano // *Uterine Adenomyosis*. – Springer International Publishing, 2016. – P. 81-102.

207. Hadisaputra, W. The management of Asherman syndrome in gynecology / W. Hadisaputra, Y. Handoko // *Med. J. Indones*. – 2013. – Vol. 22. – № 2.

208. Hanafi, M. Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation / M. Hanafi // *J. Hum. Reprod. Sci*. - 2013. – Vol. 6 (3). – P. 189–193.

209. Hanstede M.F. Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013 / M.F. Hanstede [et al.] // *Fertility&Sterility*. – 2015. – Vol. 104(6). – P. 1561-1568.

210. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568.

211. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016

Sep;71(9):557-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000346. PMID: 27640610; PMCID: PMC5049976.

212. Hasegawa E., Ito H., Hasegawa F., Hatano K., Kazuka M., Usuda S., Isaka K. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window. *Fertil. Steril.* 2012; 97(4): 953–8.

213. Heinonen P. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85 - No3. – P. 700-705.

214. Heinonen P. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85 - No3. – P. 700-705.

215. Herman T., Siegel M. Mullerian dygenesis, renal agenesis, endometriosis, and ascites// *Clin Pediatr (Phila).* – 2010. – Vol. 49 - No1. – P. 89-92.

216. Herman T., Siegel M. Mullerian dygenesis, renal agenesis, endometriosis, and ascites// *Clin Pediatr (Phila).* – 2010. – Vol. 49 - No1. – P. 89-92.

217. Hooker A.B. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome / A.B. Hooker, M. Lemmers, A.L. Thurkow [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 262-278.

218. Horne, A.W. The effect of uterine fibroids on embryo implantation / A.W. Horne, H.O. Critchley // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol.25, N 6. – P. 483-489.

219. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):592-632. doi: 10.1093/humupd/dmz012. PMID: 31318420.

220. Hou X, Xing J, Shan H, Mei J, Sun Y, Yan G, Sun H, Wang J. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment.

Reprod Biomed Online. 2020 Nov;41(5):845-853. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.027. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32972873.

221. Hua M. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes / Hua M., Odibo A., Longman R., Macones G., Roehl K., Cahill A. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 205 - No6. – P. 558.e1–558.e5.

222. Isikoglu M. Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome / M. Isikoglu, M. Berkkanoglu, Z. Senturk [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2006. – V. 12. – N 2. – P. 199–204.

223. Jacobson T. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / Jacobson T., Duffy J., Barlow D., Farquhar C., Koninckx P., Olive D. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2010; (1):CD001398. doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.

224. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:35-9 <https://doi.org/10.4103/0974-1208.112379>

225. Jayaprakasan K Surgical intervention versus expectant management for endometrial polyps in subfertile women / K.Jayaprakasan, L. Polanski, B. Sahu [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – N. 8:CD009592.

226. Johnston-MacAnanny E.B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E.B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L.L. Engmann [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 437-441.

227. Karimzadeh, M.A. Endometrial local injury improves the pregnancy rate among recurrent implantation failure patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a randomised clinical trial. / M.A. Karimzadeh, M. Ayazi Rozbahani, N. Tabibnejad // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 49, N 6. – P. 677-680.

228. Kishi Y, Yabuta M. The benefit of adenomyomectomy on fertility outcomes in women with rectovaginal endometriosis with coexisting adenomyosis. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017 Jan-Mar;6(1):20-24. doi: 10.1016/j.gmit.2016.08.002. Epub 2016 Sep 16. PMID: 30254864; PMCID: PMC6113964.

229. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66, N 5. – P. 410-415.

230. Kodaman PH, Arid A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Jun;19(3):207-14.

231. Koehler K. F Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta / Koehler K. F., Helguero L. A. [at al.] // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 465–478.

232. Krussel J. S Regulation of embryonic implantation / Krussel J. S. [at al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2003. — Vol. 110. — P. 2.

233. Kunz, G. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz [et al.] // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20, № 8. – P. 2309-2316.

234. Kwack JY, Kwon YS. Conservative surgery of diffuse adenomyosis with TOUA: Single surgeon experience of one hundred sixteen cases and report of fertility outcomes. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018 May;34(5):290-294. doi: 10.1016/j.kjms.2017.12.008. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29699636.

235. Lasmar R. B. Hysteroscopic evaluation in patients with in fertility / R. B. Lasmar [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2010. – Vol.32. – P. 393-397.

236. Lebovitz O, Orvieto R, James KE, Styer AK, Brown DN. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):484-491. doi:10.1016/j.rbmo.2019.04.130

237. Lecce G., Meduri G., Ancelin M. Presence of estrogen receptor in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1379–1386.

238. Legendre G., Brun J.L., Fernandez H. The place of myomectomy in woman of reproductive age. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011;40(8):875–84. DOI: 10.1016/j.jgyn.2011.09.023

239. Lessey B. A. Endometrial receptivity and the window of implantation // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2000. — Vol. 14, N 5. — P. 775–778.

240. Lessey B. A. Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception // *Steroids*. — 2003. — Vol. 68. — P. 809–815.

241. Letterie G. Management of congenital uterine abnormalities. // *Reprod Biomed Online*. — 2011. — Vol. 23 - No1. — P. 40-52.

242. Levгур, M. Diagnosis of adenomyosis: a review. / Levгур M. // *J. Reprod. Med.* — 2007. — Vol. 52 (3). — P. 177–193.

243. Leyendecker G. [et al.] Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2015. — Vol. 291. — P. 917–932.

244. Leyendecker, G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair / G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2009. — Vol. 280. — P. 529–538.

245. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 15;2018:6832685. doi: 10.1155/2018/6832685. PMID: 29736395; PMCID: PMC5875064.

246. Lieng M. Treatment of endometrial polyps: a systematic review / M. Lieng, O. Istre, E. Qvigstad [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2010. – N 8. – P. 992–1002.
247. Lii-Shung Huang. Recieipient age and pulsatility index affect uterine receptivity in oocyte donation programmes // *Reproductive BioMedicine Online.*-2008.-Vol. 17,Is.1.- P.94- 100.
248. Lin K., Zhu X., Reproductive outcome following resectoscope metroplasty in women having a complete uterine septum with double cervix and vagina / Lin K., Zhu X., Xu H., Liang Z., Zhang X. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2009. – Vol. 105- No1. – P. 25-8.
249. Lin P Female genital anomalies affecting reproduction / Lin P., Bhatnagar K., Nettleton G., Nakajima S. // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol.78 - No5. – P. 899–915. 147
250. Lokshin VN, Valiyev RK, Karibayeva ShK, Karibayeva KD, Satbayeva EB, Sokolenko EG, Abdikarimova RB, Lezhebokova EA. Intrauterine pathology in patients with infertility. *Problemy Reproduktsii.* 2018;24(4):28-32. <https://doi.org/10.17116/repro20182404128>
251. Mahajan N, Kaur S, Alonso MR. Window of Implantation is Significantly Displaced in Patients with Adenomyosis with Previous Implantation Failure as Determined by Endometrial Receptivity Assay. *J Hum Reprod Sci.* 2018 Oct-Dec;11(4):353-358. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_52_18. PMID: 30787520; PMCID: PMC6333039.
252. Makker A, Goel MM, Nigam D, Bhatia V, Mahdi AA, Das V, et al. Endometrial expression of homeobox genes and cell adhesion molecules in infertile women with intramural fibroids during window of implantation. *Reprod Sci* 2017;24:435–44.
253. Makled, A.K., Farghali, M.M., Shenouda, D.S. Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2014, 289:187–192. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2931-8>

254. Makris N. Role of a bipolar resectoscope in subfertile women with submucous myomas and menstrual disorders / N. Makris, E. Vomvolaki, G. Mantzaris [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2007. – V. 33. – N 6. – P. 849–854.

255. Mandava A., Prabhakar R. R., Smitha S. OHVIRA syndrome (obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly) with uterus didelphys, an unusual presentation // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* -2012. – Vol. 25 - No2. e23-5.

256. Manta L, Suciu N, Constantin A, Toader O, Popa F. Focal adenomyosis (intramural endometriotic cyst) in a very young patient - differential diagnosis with uterine fibromatosis. *J Med Life.* 2016 Apr-Jun;9(2):180-2. PMID: 27453751; PMCID: PMC4863511.

257. March, C.M. Asherman`s syndrome / C.M. March // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 83-94

258. March, C.M. Intrauterine adhesions / C. M. March // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 1995. – Vol.22. – P. 491–505.

259. March, C.M. Management of Asherman syndrome / C.M. March // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – Vol.23. – P. 63–76.

260. Margalioth E.J. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF- ET / E.J. Margalioth, A. Ben-Chetrit, M. Gal [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, N 12. – P. 3036-3043.

261. Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, Canis M, Mage G. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3437-45. doi: 10.1210/jc.2009-2713. Epub 2010 Apr 21. PMID: 20410224.

262. Mavrelou D, Holland TK, O'Donovan O, Khalil M, Ploumpidis G, Jurkovic D, Khalaf Y. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2017 Nov;35(5):549-554. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.026. Epub 2017 Jul 29. PMID: 28802706.

263. Medeiros L., Laparoscopic approach of a unicornuate uterus with noncommunicating rudimentary horns / Medeiros L., Rosa D., Silva F., Silva B., Rosa M. // Указать эл. Адрес ссылки на статью. *ISRN Obstet Gynecol.* – 2011. - 2011:906138.

264. Mikos T, Lioupis M, Anthoulakis C, Grimbizis GF. The Outcome of Fertility-Sparing and Nonfertility-Sparing Surgery for the Treatment of Adenomyosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Feb;27(2):309-331.e3. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.004. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398415.

265. Mishra V Prevalence; Characteristics and Management of Endometriosis Amongst Infertile Women: A One Year Retrospective Study / Mishra V., Gaddagi R., Aggarwal R., Choudhary S., Sharma U., Patel U. // *J Clin Diagn Res.* – 2015. - 9(6):QC01-3.

266. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):629-640. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008. PMID: 30929720.

267. Nagandla K. Hormonal treatment for uterine adenomyosis [Electronic resource] / K. Nagandla [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. - № 11.

268. Nayak P. K. Role of diagnostic hystero–laparoscopy in the evaluation of infertility: A retrospective study of 300 patients / P. K. Nayak, P. C. Mahapatra, J. Mallick [et al.] // *J Hum Reprod Sci.* – 2013. – V. 6. – N 1. – P. 32–34.

269. Nikas G., Aghalanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation // *Reprod. Biomed. Online.*—2002.—Vol.4,N3.—P.18–23.

270. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, Mueller M. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod*

Biomed Online. 2021 Jan;42(1):185-206. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.023. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33191131.

271. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before

272. Nouri K., Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus--a retrospective cohort study and systematic review of the literature / Nouri K., Ott J., Huber J., Fischer E., Stögbauer L., Tempfer C. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2010. - 8:52.

273. Ocal, P. Recurrent implantation failure is more frequently seen in female patients with poor prognosis / P. Ocal, T. Cift, B. Bulut [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 6, N 2. – P. 71-78.

274. Olive, D. L. The surgical treatment of fibroids for infertility / D. L. Olive // *Semin Reprod Med.* – 2011. – V. 29. – N 2. – P. 113–123.

275. Olive, D.L. Fibroids and reproduction / D.L. Olive, E.A. Pritts // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol.28, N. 3. – P. 218-227.

276. Oliveira F.G. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive / F.G. Oliveira, V.G. Abdelmassih, M.P. Diamond [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80, N 6. – P. 1371-1375.

277. Oliveira MAP, Crispi CP Jr, Brollo LC, Crispi CP, De Wilde RL. Surgery in adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:581–9.

278. Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online.* 2011 Sep;23(3):389-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.002. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21764382.

279. Orhue, A.A. A comparison of two adjunctive treatments for intrauterine adhesions following lysis / A.A. Orhue, M.E. Aziken, J.O. Igbefoh // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2003. – Vol.82. – P. 49–56.

280. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):406-417. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.032. PMID: 29566853.

281. Osada H., Silber S., Kakinuma T., *et al.* Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis *Reprod Biomed Online*, 22 (1) (2011), pp. 94-99

282. Ota Y, Ota K, Takahashi T, Suzuki S, Sano R, Shiota M. New surgical technique of laparoscopic resection of adenomyosis under real-time intraoperative ultrasound elastography guidance: A case report. *Heliyon.* 2020 Aug 4;6(8):e04628. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04628.

283. Pados G., Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series / Pados G., Tsolakidis D., Athanatos D., Almaloglou K., Nikolaidis N., Tarlatzis B. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. - 182:33-37.

284. Padykula, H.A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells / H.A. Padykula // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1991. – Vol. 622. –P. 47-56.

285. Palshetkar, N. Role of Hysteroscopy Prior to Assisted Reproductive Techniques / N. Palshetkar, H. Pai, S. Pisat // *J Gynecol Endosc Surg.* – 2009. – V. 1. – N 1. – P. 27–30.

286. Palter, F. Asherman's syndrome: etiologic factors, patterns of pregnancy loss and treatment results. Results from an international registry / F. Palter, P. Spyrou // *Fertility and Sterility.* – 2003. – Vol.80. – P. 26-37.

287. Panayotidis C. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? / C. Panayotidis [et al.] // *Gynecol. Surg.* – 2009. – Vol.6. – P. 197-211.

288. Panchal, S. Imaging techniques for assessment of tubal status/ S. Panchal, C.Nagori// *J Hum Reprod Sci.* – 2014. – V.7. - N 1. – P. 2-12.

289. Pandian, Z. In vitro fertilisation for unexplained subfertility / Z. Pandian, A. Gibreel, S. Bhattacharya // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 11. – P. CD003357.

290. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al.; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103-106.

291. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Clin Exp Reprod Med* 2016;43:169–73.

292. Park N., Park H., Park C. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome with unilateral hemivaginal obstruction, ipsilateral renal agenesis, and contralateral renal thin GBM disease: a case report with radiological follow up// *J Korean Soc Radiol.* – 2010. - 62:383e8.

293. Parry JP, Isaacson KB. Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility. *Fertil Steril.* 2019;112(2):203-210 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.031>

294. Pehlivan T Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome in implantation failure patients / T. Pehlivan, C. Rubio, L. Rodrigo [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2003. – Vol. 6. – P. 232-327.

295. Penzias, A.S. Recurrent IVF failure: other factors / A.S. Penzias // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1033-1038.

296. Polanski L.T What exactly do we mean by “recurrent implantation failure”? A systematic review and opinion /., M.N. Baumgarten, S. Quenby [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 409-423.

297. Pritts, E.A. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence / E.A. Pritts, W.H. Parker, D.L. Olive // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol.91, N4. – P. 1215-1223
298. Psychoyos A. Hormonal control of uterine receptivity for nidation // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* — 1976. — Vol. 25. — P. 17–28.
299. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: PMC5029059.
300. Pundir J, Pundir V, Omanwa K. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and metaanalysis. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28:2:151-161. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.09.025>
301. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, 2016, 5: 81–88.
302. Quinn C.E., Casper R.F. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity // *Human Reproduction Update.* — 2009. — Vol.15, N. 2. — P. 229–236.
303. Rackow B. W. Endometrial polyps affect uterine receptivity / B. W. Rackow, E. Jorgensen, H. S. Taylor // *Fertil Steril.* – 2011. – V. 95. – N 8. – P. 2690–2692.
304. Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A, et al. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;180:35-39. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.029
305. Rajaei S., Zarnani A.H., Jeddi-Tehrani M., Tavakoli M., Mohammadzadeh A., Dabbagh A., Mirahmadian M. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure. *Iran J. Immunol.* 2011; 8(4): 201-8.

306. Rama Raju G.A. Assessment of uterine cavity by hysteroscopy in assisted reproduction programme and its influence on pregnancy outcome / G.A. Rama Raju, G. Shashi Kumari, K.M. Krishna [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 274, N 3. – P. 160- 164.
307. Reichman D., Laufer M. Congenital uterine anomalies affecting reproduction// Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2010. – Vol. 24- No2. – P. 193- 208.
308. Reichman D., Laufer M., Robinson B. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review// Fertil Steril. – 2009. - Vol. 91 - No5. – P. 1886-94.
309. Reinders M.E. Safety of allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in renal transplant recipients: the neptune study / M.E. Reinders, G.J. Dreyer, J.R. Bank [et all] // J. Transl. Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 344.
310. Rienzi L Day 3 embryo transfer with combined evaluation at the pronuclear and cleavage stages compares favourably with day 5 blastocyst transfer / L. Rienzi, F. Ubaldi, M. Iacobelli [et al.] // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 1852-1855.
311. Riggs, J.C. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. / J.C. Riggs [et al.] // J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 59 (1-2). – P. 20-24.
312. Robbins J. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment / Robbins J., Broadwell C., Chow L., Parry J., Sadowski E. // J Magn Reson Imaging. – 2015. – Vol. 41 - No1. – P. 1-12.
313. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. Reprod Sci. 2018 Apr;25(4):480-486. doi: 10.1177/1933719118756754. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29402199.
314. Ruiz-Alonso M. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure / M. Ruiz-Alonso, D. Blesa, P. Díaz-Gimeno [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100, N 3. – P. 818-824.
315. Samejima T, Koga K, Nakae H, et al. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;185:28-32. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.11.033
316. Sanders, B. Uterine factors and infertility Text. / B. Sanders // J. Reprod. Med. 2006. - Vol. 51, № 3. - P. 169 -176.
317. Santos M.J Implantation rates after two, three, or five days of embryo culture / de M.J. los Santos, A. Mercader, A. Galán [et al.] // Placenta. – 2003. – Vol. 24, Suppl B. – P. S13-19.

318. Saravelos S., Cocksedge K., Li T. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal// *Hum Reprod Update*. – 2008. – Vol. 14 - No5. – P. 415-429.
319. Saravelos S., Cocksedge K., Li T. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal// *Hum Reprod Update*. – 2008. – Vol. 14 - No5. – P. 415-429.
320. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Racca A, Barra F, Vellone VG, Venturini PL, Ferrero S. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Nov;52(5):666-671. doi: 10.1002/uog.18989. PMID: 29266553.
321. Schledere M, Mueller KM, Haybaeck J, Heider S, Huttary N, Rosner M et al. Reliable quantification of protein expression and cellular localization in histological sections. *PLoS One*. 2014 Jul 11;9(7):e100822. DOI: 10.1371/journal.pone.0100822.
322. Schüring A. N., Braun J., Wüllner S. mRNA-Expression of ER α , ER β , and PR in clonal stem cell cultures obtained from human endometrial biopsies // *Scientific World J*. — 2011. — Vol. 11. — P. 1762–1769.
323. Sentilhes L, Sergent F, Roman H, Verspyck E, Marpeau L. Late complications of operative hysteroscopy: predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:134-8.
324. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. *Reprod Biomed Online*. 2019 Jan;38(1):13-21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30446308.
325. Shokeir T. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy: a randomized matched control study / T. Shokeir, M. Shafei, H. Yousef, A. F. Allam [et al.] // *Fertil Steril*. – 2010. – V. 94. – N 2. – P. 724–729.
326. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:84–9.
327. Shrestha, A. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study / A. Shrestha, L.B. Sedai // *Nepal. Med. Coll. J*. - 2012. – Vol. 14. – P. 176–179.
328. Silveira S., Laufer M. Persistence of endometriosis after correction of an obstructed reproductive tract anomaly// *J Pediatr Adolesc Gynecol*. - 2013; 26(4):e93-4.
329. Sinclair, D.C. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF- β 3 / D.C. Sinclair, A. Mastroyannis, H.S. Taylor // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2011. -Vol.96, N 2. - P. 412-421.

330. Siristatidis C. Leiomyomas and infertility / C. Siristatidis, D. Vaidakis, I. Rigos [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol.68, N 3. – P. 283-296.
331. Smit JG, Torrance T, Broekmans FJ. Hysteroscopy prior to a first IVF treatment cycle: the need for well-performed RCT. *Reprod Biomed Online.* 2014; 29:1:1-42. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.9.1311>
332. Soave I, Wenger JM, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin.* 2018 May;34(5):839-849. doi: 10.1080/03007995.2017.1393404. Epub 2017 Nov 10.
333. Song J., Lu H., Zhang J., Li B. Clinical study on the effectiveness and safety of combined laparoscopy and gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of endometriosis// *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 48 - No8. – P. 584-588.
334. Stamatellos I. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps / I.Stamatellos, A. Apostolides, P. Stamatopoulos, J. Bontis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – V. 277. – N 5. – P. 395–399.
335. Stanekova V, Woodman RJ, Tremellen K. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis. *Hum Reprod Open.* 2018 Jul 4;2018(3):hoy011. doi: 10.1093/hropen/hoy011. Erratum in: *Hum Reprod Open.* 2019 Jan 29;2019(1):hoy026. PMID: 30895252; PMCID: PMC6276689.
336. Styer AK, Jin S, Liu D, Wang B, Polotsky AJ, Christianson MS, et al. Association of uterine fibroids and pregnancy outcomes after ovarian stimulation-intrauterine insemination for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2017;107:756–62.e3.
337. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418–29.
338. Sunkara SK, Khan KS. Adenomyosis and female fertility: a critical review of the evidence. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:113–6.
339. Tan B.K. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK / B.K. Tan, P. Vandekerckhove, R. Kennedy [et al.] // *BJOG.* – 2005. – Vol. 112, N 6. – P. 773-780.
340. Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, Bedaiwy MA. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 May-Jun;25(4):608-621. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.020. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29305234.

341. Tan J, Yong P, Bedaiwy MA. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Aug;31(4):212-221. doi: 10.1097/GCO.0000000000000555. PMID: 31192829.

342. Taran, F.A. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy / F.A. Taran, E.A. Stewart, S. Brucker // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013. – Bd. 73 (9). – S. 924-931.

343. Taşkın EA Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive techniques / E. A. Taşkın, B. Berker, B. Ozmen [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – V. 96. – N 2. – P. 349–352.

344. Taylor E., Gomel V. The uterus and fertility// *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89 - No1. – P. 1-16.

345. Timeva, T. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium / T. Timeva, A. Shterev, S. Kyurkchiev // *J. Reprod. Infertil.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 173-183.

346. Tong L. Endometriosis in association with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome / Jiali Tong, Lan Zhu, Na Chen, Jinghe Lang. // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102- No3. – P. 790-794.

347. Tremellen, K. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment / K. Tremellen, P. Russell // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 51, N 3. – P. 280-283.

348. Troiano R., McCarthy S. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues// *Radiology.* – 2004. – Vol. 233 - No1 – P. 19-34.

349. Tsapanos V.S., Stathopoulou L.P., Papathanassopoulou V.S., Tzingounis V.A. The role of Septrafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res* 2002; 63:10⁴.

350. Tsuji I, Fujinami N, Kotani Y, et al. Reproductive Outcome of Infertile Patients with Fibroids Based on the Patient and Fibroid Characteristics; Optimal and Personalized Management. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(4):325-332. doi:10.1159/000441788

351. Tuckerman E., Laird S.M., Stewart R., Wells M. and Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium // *Hum. Reprod.* (2004) 19 (1): 196-205.

352. Uğur M Endometriosis in association with müllerian anomalies / Uğur M., Turan C., Mungan T., Kuşçu E., Senöz S., Ağış H., Gökmen O. // *Gynecol Obstet Invest.* – 1995. – Vol. 40 - No4. – P. 261-4.

353. Unlu C. Expression of endometrial receptivity genes increase after myomectomy of intramural leiomyomas not distorting the endometrial cavity / C. Unlu, O. Celik, N. Celik [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol.23, N 1. – P. 31-41.

354. Urman, B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. General considerations and treatment options that may

benefit the couple / B. Urman, K. Yakin, B. Balaban // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. – Vol. 11, N 3. – P. 371-381.

355. Valles C.S., Dominguez F. Embryo-endometrial interaction // *Chang. Gung. Med. J.* — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 9–14.

356. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar;109(3):398-405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013. PMID: 29566852.

357. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019 Mar 13;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1. PMID: 30918629; PMCID: PMC6419978.

358. Vercellini P Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review / Vercellini P., Daguati R., Somigliana E., Viganò P., Lanzani A., Fedele L. // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol.87 - No4. – P. 719-724.

359. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:964–77.

360. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Aug;20(4):465-77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16563868.

361. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome. *Biomed Res Int.* 2017;5926470.

362. Wang J, Movilla P, Chen T, Wang J, Morales B, Williams A, Reddy H, Tavcar J, Morris S, Loring M, Isaacson K. Concomitant Adenomyosis among Patients with Asherman Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Jul 23:S1553-4650(20)30342-3. doi: 10.1016/j.jmig.2020.07.011. Epub ahead of print. PMID: 32712321.

363. Wilkosz P. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age / P.Wilkosz, G. D. Greggains, T. G. Tanbo, P. Fedorcsak // *PLoS One.* – 2014. – V. 9. – N 10. – e108343.

364. Xiao S. Etiology, treatment, and reproductive prognosis of women with

moderate-to-severe intrauterine adhesions / S. Xiao [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2014. – Vol.125. – P. 121–124.

365. Xie M, Yu H, Zhang X, Wang W, Ren Y. Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patents. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Dec;48(10):849-853. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.003. Epub 2019 May 5. PMID: 31067498.

366. Yan L. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study / L. Yan, L. Ding, C. Li [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2014. – Vol.101, N 3, – P. 716-721.

367. Yanaihara A. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients / A. Yanaihara, T. Yorimitsu, H. Motoyama [et al.] // *Fertil Steril*. – 2008. – V. 90. – N 1. – P. 180–182.

368. Yang J.H. [et al.] The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis / J.H. Yang [et al.] // *BJOG*. – 2015. Mode access://<http://10.1111/1471-0528.13353>.

369. Yang R The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients / R. Yang, X. Du, Y. Wang [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2014. – Vol. 289, N6. – P. 1363-1369.

370. Yoldemir T. Adenomyosis and fertility outcomes. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Jun;36(6):473-474. doi: 10.1080/09513590.2020.1773426. PMID: 32648499.

371. Yoshinaga, K. Research on blastocyst implantation essential factors (BIEFs) / K. Yoshinaga // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2010. – Vol. 63, N 6. – P. 413-424.

372. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483-490.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025. PMID: 28865548.

373. Yu D Asherman syndrome-one century later / D. Yu [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2008. – Vol.89. – P. 759–779.

374. Yu J, Zhang D, Xia W, Zhang J. Hysteroscopic treatment of symptomatic adenomyoma. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2020 Jun 8;21(2):140-142. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0062. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31245966; PMCID: PMC7294841.
375. Zepiridis, L.I. Infertility and uterine fibroids / L.I. Zepiridis, G.F. Grimbizis, B.C. Tarlatzis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet .Gynaecol.* – 2016. – Vol.34. – P. 66-73.
376. Zeyneloglu, H.B. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization and embryo transfer / H.B. Zeyneloglu, A. Arici, D.L. Olive // *Fertil. Steril* – 1998. – Vol. 70. – P. 492-499.
377. Zhang Y, Hua KQ. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24(2):95-99. doi:10.1089/lap.2013.0490
378. Zupi E., Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain / Zupi E., Marconi D., Sbracia M., Zullo F., De Vivo B., Exacustos C., Sorrenti G. // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 82 - No5. – P. 1303-8.

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

