

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА НАКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

*На правах рукописи*

**Маринова Ольга Анатольевна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
ПРИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ И СОЧЕТАННЫХ ФОРМАХ  
ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук.

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
**Трубникова Лариса Игнатьевна**

Ульяновск – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>   | <b>5</b>  |
| <br><b>ГЛАВА 1.</b>   |           |
| <b>СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕПРОДУКТИВНОМ<br/>ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ<br/>И СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ<br/>(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) .....</b> | <b>16</b> |
| 1.1 Актуальность здоровья современных женщин, как важный фактор<br>развития бесплодия (эпидемиология бесплодия) .....   | 16        |
| 1.2 Основные факторы риска трубно-перитонеального, сочетанных<br>форм женского бесплодия .....  | 18        |
| 1.3 Современные овариальные предикторы прогнозирования<br>наступления беременности при использовании вспомогательных<br>репродуктивных технологий .....                   | 28        |
| 1.4 Исследование биологических жидкостей методом клиновидной<br>дегидратации .....  | 34        |
| 1.5 Металлопротеиназы, их физиологическая и эпигенетическая<br>регуляция .....  | 37        |
| 1.5.1 Ферментная система матриксной металлопротеиназы-1<br>(ММП-1) и её тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1)<br>в физиологии и патофизиологии яичников .....                   | 40        |
| <br><b>ГЛАВА 2.</b>   |           |
| <b>ДИЗАЙН И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>  | <b>44</b> |
| 2.1 Дизайн исследования и характеристика его объектов .....   | 44        |
| 2.2 Методы исследования .....   | 49        |
| 2.3 Патоморфологические исследования .....  | 56        |
| 2.3.1 Исследование фолликулярной жидкости методом<br>клиновидной дегидратации .....   | 56        |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.3.2 | Определение уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и его тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости ..... | 61 |
| 2.4   | Статистическая обработка данных .....   | 62 |

### **ГЛАВА 3.**

|  |   |    |
|--|---|----|
| <b>КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН .....</b> | <b>65</b>   |    |
| 3.1  | Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, применивших методы вспомогательных репродуктивных технологий ..... | 65 |
| 3.2  | Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с сочетанными формами женского бесплодия, применивших методы вспомогательных репродуктивных технологий .....   | 82 |

### **ГЛАВА 4.**

|   |  |     |
|---|--|-----|
| <b>ИССЛЕДОВАНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ МЕТОДОМ КЛИНОВИДНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ММП-1 и ТИМП-1 У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ И СОЧЕТАНЫМИ ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ .....</b> | <b>98</b>  |     |
| 4.1   | Исследование фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации .....   | 98  |
| 4.1.1   | Особенности клиновидной дегидратации при трубно-перитонеальном бесплодии .....   | 98  |
| 4.1.2   | Особенности клиновидной дегидратации при сочетанных формах женского бесплодия .....  | 105 |
| 4.2   | Диагностическая и клиническая значимость уровней содержания ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости .....  | 112 |
| 4.2.1   | Диагностическая и клиническая значимость уровней содержания ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия ..... | 118 |

**ГЛАВА 5.**

|   |            |
|---|------------|
| <b>РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ И СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ .....</b> | <b>124</b> |
| 5.1 Создание компьютерной программы для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» и применение её в программах вспомогательных репродуктивных технологий .....                           | 131        |
| 5.2 Алгоритм ведения пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия на амбулаторном этапе и в программах ВРТ .....  | 139        |

**ГЛАВА 6.**

|   |            |
|---|------------|
| <b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>  | <b>143</b> |
| <b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>   | <b>160</b> |
| Выводы .....  | 161        |
| Практические рекомендации .....   | 163        |
| Перспективы дальнейшей разработки темы .....  | 164        |
| <b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>   | <b>165</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>  | <b>167</b> |
| <b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА .....</b>   | <b>197</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>   | <b>202</b> |
| Приложение А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ»..... | 202        |
| Приложение Б. Протокол учета фаций ФЖ .....   | 203        |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы научного исследования**

Частота бесплодных браков в России колеблется в зависимости от региона и составляет от 17,2 % до 24,0 % [36]. Женское бесплодие составляет 44,4–52,7 % [25]. Его причины многофакторны и влияют на репродуктивную функцию: это коморбидность, гинекологическое здоровье и проблемы социально-экологической адаптации. С целью лечения бесплодия в настоящее время используется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), с мировыми показателями эффективности от 20 % до 40 % [69]. Согласно отчётам Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), динамика показателей следующая: несмотря на увеличение числа циклов ЭКО в 2,5 раза с 2013 по 2023 год (65 тыс., 138 тыс., 169 тыс., соответственно), частота наступления беременности на цикл снижается (19 тыс. (29 %), 39 тыс. (28 %), 45 тыс. (26 %), соответственно). Число беременностей, завершившихся родами, с 2013 года также не увеличивается и составляет 13 тыс. (20 %), 28 тыс. (20 %), 32 тыс. (19 %) соответственно [80]. Многоступенчатый характер проведения процедуры ЭКО связан с вероятностью возникновения осложнений от начала зачатия до родов.

Задачами современной репродуктивной медицины являются: повышение эффективности лечения бесплодия, увеличение частоты наступления беременностей, в том числе, при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), и рождение здорового ребёнка [105]. В этом аспекте актуальным становится прогнозирование исходов программ ВРТ. Авторская концепция отечественных и иностранных учёных послужила основной идеей для освещения предикторов прогностических моделей ВРТ, которые представляют собой современные разработки, предсказывающие высокий прогноз успешности программ ВРТ с 2011 года. В настоящее время они все включают клинические данные и некоторые лабораторные показатели, такие как, возраст, продолжительность бесплодия, индекс массы тела (ИМТ),

количество антральных фолликулов (КАФ), показатель антимюллерова гормона (АМГ), причину бесплодия и параметры спермы [9, 65]. В основе успешности программ ВРТ исследователи доказывают влияние протоколов стимуляции [123, 155, 161], эмбриологических аспектов [37, 43, 68, 87, 134, 136, 154, 175, 211, 212, 214, 216], качества фолликулярной жидкости, определяющего зрелость яйцеклетки [6, 17, 23, 66, 71, 88, 108, 133, 174], эндокринных факторов [47, 64, 97, 159, 164, 171, 183], иммунологических нарушений в организме женщины [4, 24].

Внедрение новых технологий позволило оценить метаболомный и протеомный статус эмбриона [3, 44, 45, 131, 152, 158, 167, 168, 169, 190, 191, 203].

Однако, на сегодняшний день общепризнанной модели прогноза не существует [125], поскольку неоднородная вариативность, присущая индивидуальному организму пациентки, и результативность программ ВРТ диктуют необходимость поиска принципиально нового интегративного подхода и клинико-аналитического мышления. Требуемые для адекватной диагностики многочисленные методы, их сложность, а иногда и высокий риск повреждения ооцита в процессе проведения диагностических манипуляций, делают невозможным применение их в полном объёме в клинической практике. Более того, эти диагностические методы базируются на определении количественных показателей, частично отражающих функциональное состояние органов и систем, тем самым, оценивая субъективно состояние организма, отвечая на узкие вопросы, не затрагивая сложность многообразных связей в целом организме и не определяя состояние всех патологических процессов, являющихся первопричиной основной проблемы [117].

Актуальность проблемы заключается в том, что репродуктивное здоровье женщины находится под неблагоприятным влиянием многочисленных факторов, патогенетически обуславливающих развитие нарушений, приводящих к бездетности.

В идеале современные модели прогнозирования эффективности программ ВРТ должны оценить шансы на наступление беременности путём

дифференцированного подхода с учётом патогенетических нарушений и, по итогам полученных данных о вероятном наступлении беременности, планировать проведение процедуры немедленно, применять отсрочку или, с учётом рисков для здоровья женщины, использовать альтернативные варианты реализации репродуктивной функции [184]. Кроме того, для обеспечения успешной беременности при переносе эмбрионов следует выбирать простые, недорогие и научно обоснованные тесты и методы лечения [160].

### **Степень разработанности темы исследования**

При анализе структуры бесплодия в качестве единственной причины ведущее место занимает трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ) (22,2 %). Вторым по частоте фактором является мужское бесплодие (19,4 %), третьим – ановуляторное (7,6 %). Однако, в современных условиях лидирующие позиции занимают сочетанные формы (40,0 %). Чаще всего, при отсутствии мужских причин, ТПБ наиболее часто сочетается с нарушением овуляции (18,2 %) и патологией матки (10,9 %) [55].

Авторами многочисленных публикаций освещены некоторые вопросы патогенеза и методы лечения при ТПБ [11, 16, 29, 107, 128, 137, 139, 140, 153, 157, 179, 195, 199, 205, 220]. Однако, несмотря на значительные достижения медицины и проводимые комплексы мероприятий по восстановлению репродуктивной функции, значительная часть пациенток с ТПБ так и остаётся бездетными [22]. Дискуссионным остаётся влияние тубэктомии на фолликулогенез [20, 63, 145, 189, 192, 198, 208, 209, 218]. Выдвинутые авторами гипотезы противоречивы и не нашли научного подтверждения. Необходимо создание методики точного прогноза, обеспечивающего надлежащее восстановление фертильности у пациенток с ТПБ.

Сочетанные формы женского бесплодия встречаются у достаточно большого числа инфертильных пациенток [7, 10, 35, 129, 143, 188]. Требуется детальное изучение их репродуктивных возможностей, поскольку многофакторность причин бесплодия обуславливает более выраженные изменения, приводящие к инфертильности.

Для решения вопросов восстановления репродуктивной функции у женщин с бесплодием и повышения эффективности методов ВРТ на современном этапе необходим поиск объективных данных, которые позволят персонафицированно подойти к прогнозированию исходов ВРТ и, в соответствии с шансами на удачный исход, корректировать подготовку к ВРТ путём изменения техники процедуры и ведения беременности. Отсутствие данных об общем и локальном гомеостазе, а также, об изменениях его в процессе стимуляции суперовуляции в условиях коморбидного неблагополучия женщины, не позволяет прогнозировать исход программ. Более того, отсутствие этих данных не позволяет определить целесообразность проведения стимуляции суперовуляции для повышения эффективности ВРТ.

Только применение комплексного подхода, интегративного сочетания клинико-anamнестических, инструментальных и лабораторных методов исследования в начале мониторинга и в его динамике, с оценкой факторов риска, изменений общего и местного яичникового гомеостаза, показателей морфологии фолликулярной жидкости (ФЖ), физиологических и патологических маркеров среды обитания яйцеклетки, позволит достаточно эффективно прогнозировать исход ВРТ. Структурное построение ФЖ и патологические маркеры позволяют сделать заключение о степени выраженности воспалительных поражений яичников: перфузионных, склеротических изменений, а состояние ферментных нарушений матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1), тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) – подтвердить возможность выполнения фертильной функции. Именно эти данные позволят акцентировать дифференцированный и индивидуальный подход к тактике ведения пациенток с бесплодием, которым для восстановления репродуктивной функции назначен метод ВРТ.

**Цель исследования:** улучшить прогностические возможности наступления беременности у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия путём разработки и внедрения алгоритма лечебно-диагностических мероприятий для эффективного применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Достижение поставленной в работе цели предполагает решение **следующих задач:**

1. Провести оценку клинико-anamнестических показателей у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия с целью создания модели прогноза исходов вспомогательных репродуктивных технологий.

2. Изучить клинико-anamнестические данные у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия, планирующих вспомогательные репродуктивные технологии, для обоснования принципов дифференцированной тактики диагностических и лечебных мероприятий.

3. Оценить возможности применения метода клиновидной дегидратации фолликулярной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия для анализа основных патогенетических механизмов бесплодия.

4. Изучить содержание матриксной металлопротеиназы -1 (ММП-1) и её тканевого ингибитора -1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости и обосновать их патогенетическое влияние на поддержание воспалительных реакций и процессов склерозирования гонад.

5. Определить взаимосвязь уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости и маркеров, полученных методом клиновидной дегидратации.

6. Обосновать дифференцированный подход, включающий комплекс диагностических и лечебных мероприятий по восстановлению репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия до применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, и разработать современную компьютерную модель прогнозирования исходов ВРТ.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые получены новые данные о роли клинико-anamнестических факторов в развитии трубно-перитонеального и сочетанных форм женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляторного и маточного) у пациенток, планирующих ВРТ. Низкие шансы на беременность при ВРТ у пациенток с ТПБ

наблюдаются при: тубэктомии менее чем за 2 года до ВРТ в возрасте 32,5 ( $\sigma$ :1,2) лет и старше; тубэктомии более чем за 2 года до ВРТ в возрасте 27,7 ( $\sigma$ :1,7) – 32,4 ( $\sigma$ :1,0) лет. Низкие шансы на наступление беременности имеют пациентки с сочетанными формами женского бесплодия (трубно-перитонеальное, ановуляторное, маточное) в возрасте 32,4 ( $\sigma$ :3,0) лет и старше.

2. Впервые разработан дифференцированный подход к ведению пациенток на амбулаторном этапе при подготовке к ВРТ с точностью прогноза при ТПБ до 97,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %) и до 94,0 % при сочетанных формах женского бесплодия (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %).

3. Научно обоснован комплексный анализ клинико-анамнестических показателей с учётом особенностей морфологической картины фолликулярной жидкости, в ходе которого выявлена связь репродуктивных возможностей с нарушением перфузии яичников, воспалением и степенью фиброзных изменений.

4. Впервые по степени выраженности патологических процессов и глубине поражения описаны четыре типа фаций, полученных методом клиновидной дегидратации, имеющие характерные особенности системной организации и содержащие специфические патологические маркеры. Точность прогностической модели по морфологическим маркерам составила 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %).

5. Впервые получены приоритетные данные о патогенетической роли ферментной системы ММП-1/ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при развитии бесплодия. Установлена её значимость для прогноза исходов программ ВРТ.

6. Доказана взаимосвязь между клиническими и морфологическими показателями фолликулярной жидкости (ФЖ) с уровнями ММП-1 и ТИМП-1. Показано, что выраженность воспалительных процессов и их остаточные явления коррелируют с высоким уровнем ММП-1 и воспалительными маркерами в фациях ФЖ при ТПБ («языковые структуры», «П-образные структуры»); при сочетанных формах женского бесплодия (трубно-перитонеальное, ановуляторное, маточное) маркеры деструкции («листовидные

структуры», «гребешковые структуры») ассоциированы с высоким уровнем ТИМП-1, что сопровождалось неудачами в программах ВРТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Расширены представления о патогенезе трубного-перитонеального и сочетанных форм женского бесплодия, что определяет эффективность применения ВРТ, заключающееся в дифференцированном подходе к диагностике и лечению пациенток на амбулаторном этапе и в ВРТ. На изучаемой когорте пациенток выявлены неблагоприятные факторы при ТПБ: перенесённые оперативные вмешательства на маточных трубах, реконструктивно-пластические операции (сальпингостомии), выполненные в течение двух лет после операции в возрасте 32,5 ( $\sigma$ :1,2) лет и старше; оперативные вмешательства, проведённые более двух лет назад, в возрасте 27,7 ( $\sigma$ :1,7) – 32,4 ( $\sigma$ :1,0) лет до ВРТ. Показано, что соматические и гинекологические заболевания (сердечно-сосудистые, частые простудные, дефицит массы тела, хронический эндометрит, кисты яичников, лютеиновая недостаточность, осложнённые беременности) усугубляют прогноз. Это подтверждается определением высоких уровней ММП-1 (6,1 нг/мл и выше) и патологических маркеров, полученных методом клиновидной дегидратации, свидетельствующих об остаточных воспалительных процессах, ишемически-гипоксическом состоянии тканей и эндотелиальной дисфункции, являющихся неблагоприятными прогностическими факторами для наступления беременности в программах ВРТ.

У пациенток в возрасте 32,4 ( $\sigma$ :3,0) лет с сочетанными формами женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляции (синдрома поликистозных яичников), маточного фактора (гиперплазии эндометрия)) достоверно увеличивается уровень ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) в ФЖ и определяются маркеры, указывающие на деструктивные изменения (склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальную дисфункцию) ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ), что снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

Доказана эффективность комплексного подхода к прогнозированию, что является основанием для проведения адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток на амбулаторном этапе, основанных на анализе клинико-anamnestических данных и дифференцированном компьютерном

прогнозе ВРТ. Предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с клинически выделенными формами бесплодия (ТПБ, сочетанное): «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» для ЭВМ (RU 2021617994 от 21.05.2021) (Приложение А), позволяющая за короткий период времени прогнозировать наступление беременности в зависимости от 4 типов фаций при положительном исходе (65,4 %, 32,1 %, 33,3 % и 0 %, соответственно) с точностью 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %). Программа позволяет определять остаточные воспалительные и фиброзно-склеротические процессы в корковом слое яичников, степень их выраженности. Разработанный протокол учета фаций ФЖ (Приложение Б) учитывает результаты исследования фаций ФЖ: при 4 типе, имеющем крайне неблагоприятный прогноз, применение ВРТ неэффективно.

#### **Методология и методы исследования**

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. Использовались следующие методы: клинико-anamнестический, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией, гормональный профиль, гистероскопия, гистеросальпингография, гистологическое исследование эндометрия, морфология биологических жидкостей (ФЖ) методом клиновидной дегидратации, иммуноферментный метод определения металлопротеиназы в ФЖ (ММП-1 и ТИМП-1), математико-статистический анализ полученных данных.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. При трубно-перитонеальном бесплодии отрицательное влияние на исход ВРТ достоверно оказывают тубэктомии, реконструктивно-пластические операции, проведённые менее чем за два года до применения ВРТ у пациенток в возрасте 32,5 (σ: 1,2) лет и старше и более чем за два года до применения ВРТ у пациенток в возрасте 27,7 (σ: 1,7) – 32,4 (σ: 1,0) лет. Подтверждением неблагоприятного течения репродуктивной системы являются высокие уровни матриксной металлопротеиназы-1 (6,1 нг/мл и выше), маркера воспалительного процесса, и маркеры морфологии фолликулярной жидкости, свидетельствующие о наличии остаточных воспалительных процессов: ишемическо-гипоксическом состоянии тканей и эндотелиальной дисфункции ( $r = 0,7$ ).

2. У пациенток при сочетанных формах женского бесплодия (трубно-перитонеального, ановуляторного, маточного) в возрасте 32,4 ( $\sigma$ : 3,0) лет и старше шансы на беременность в программах ВРТ снижены за счет достоверного увеличения в фолликулярной жидкости уровня ТИМП-1 (тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1) до 2694 нг/мл и выше, и определения маркеров деструктивных изменений: склерозирование сосудов, ангиоспазм и эндотелиальная дисфункция ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ), что снижает вероятность наступления беременности.

3. Применение алгоритма ведения пациенток на амбулаторном этапе при планировании программ ВРТ с использованием «Программы для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ», позволяют аналитически обосновать, прогнозировать и моделировать дифференцированный подход к ведению пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия, улучшая прогноз наступления беременности путём оптимизации ВРТ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование проводилось с соблюдением принципов доказательной медицины. Работа одобрена этическим комитетом (протокол № 9 от 11 сентября 2025 г.). Достоверность результатов аргументирована достаточным объёмом данных, применением стандартных методов обследования пациенток с бесплодием, планирующих ВРТ. Анализ причин infertility доказан проведением высокоинформативных методов исследования. Статистическая обработка проведена с помощью прикладной программы «Statistica 10.0. Создание базы данных базировалось в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10.

Полученные данные представлены: на V Международном междисциплинарном саммите «Женское здоровье» в режиме онлайн (г. Москва, 2021); научно-практической конференции с международным участием «NexusMedicus» (г. Ульяновск, 2021); II Международном научно-практическом форуме по социальным и поведенческим наукам SBS (г. Москва, 2021); LXXIV Международной научно-практической конференции «World science: problems and innovations» (г. Пенза, 2023).

В завершённом виде диссертация представлена и обсуждена 22.12.2025 г. (протокол № 5) на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии и кафедры последипломного образования и семейной медицины, общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, физиологии и патофизиологии, общей и клинической морфологии, педиатрии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК УлГУ, кафедры акушерства и гинекологии и фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета (КФУ).

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология по следующим пунктам: 1. Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний; 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложнённого течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; 6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую работу: Общества с ограниченной ответственностью научно-производственного предприятия «АЕТ» Медицинском центре «Надежда» (ООО НПП «АЕТ» МЦ «Надежда»); Общества с ограниченной ответственностью «Лечебно-профилактический центр «Семейный Доктор» (ООО «ЛПЦ «Семейный Доктор»); в научно-исследовательскую деятельность студентов кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования (ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»). Апробированные в медицинских учреждениях результаты подтверждают свою практическую значимость.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно осуществил сбор, систематизацию и анализ данных 344 амбулаторных карт пациенток с бесплодием (100 %), а также обследование, лечение и диспансерное наблюдение 126 пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия (100 %). Автор лично выполнил все этапы исследования, включая набор пациенток, статистическую обработку, интерпретацию результатов, разработку дизайна, подготовку и микроскопию фаций ФЖ, выполнены публикации по теме исследования (100 %). Совместно с НИМБЦ НИТИ им. С.П. Капицы УлГУ проведены исследования ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ. Выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации сформулированы автором лично.

### **Публикации по теме диссертации**

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, опубликованы в 22 печатных работах, из которых 10 – в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий, индексируемых базой данных RSCI или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук, а также в изданиях, приравненных к ним, в том числе 4 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных Scopus. Создана 1 программа для ЭВМ, 11 работ опубликованы в материалах Российских, международных и региональных научно-практических конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 36 таблицами. Работа состоит из введения, литературного обзора, главы «Дизайн и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Библиография включает 220 источников, из них: отечественных – 124, зарубежных – 96.

**ГЛАВА 1.****СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕПРОДУКТИВНОМ  
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ  
И СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ  
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)****1.1 Актуальность здоровья современных женщин, как важный фактор  
развития бесплодия (эпидемиология бесплодия)**

По данным литературных источников, женское бесплодие занимает лидирующие позиции в структуре бесплодных браков [40]. Согласно данным федерального статистического наблюдения, в 2023 году в Российской Федерации (РФ) число зарегистрированных женщин с бесплодием, составило 254,8 тыс. человек [36].

В современном мире женское бесплодие является одной из самых актуальных и значимых медицинских и демографических проблем [1]. Коэффициент женского бесплодия в России варьирует на протяжении многих лет, составляя от 7,9 в 2015 году до 8,6 в 2016 году и 8,4 – в 2019 году [1]. Этому есть объяснение, поскольку, в начале третьего тысячелетия современная женщина столкнулась с множеством глобальных проблем, связанных с информационными и психоэмоциональными перегрузками, изменением ритма и образа жизни, неблагоприятными экологическими и эпидемиологическими ситуациями, социальной напряжённостью, которые стали причиной нарушения репродуктивного здоровья и развития женского бесплодия [58].

Причины женского бесплодия чаще всего имеют многофакторную природу и обусловлены: нарушением проходимости маточных труб, вследствие перенесённых воспалительных заболеваний (25,0–70,0 %); эндокринными нарушениями (25,0 %); патологическими процессами в самой матке (до 50,0 %),

такими как, наличие синехий (0,3–21,5 %), миомами матки (20,0–40,0 %), эндометриозом (20,0–50,0 %), неутончённым бесплодием и бесплодием цервикального происхождения (10,0 %) [36].

В последнее время всё чаще выделяют социально-психологические факторы бесплодия, среди которых важным является возраст пациенток. Современные женщины стремятся построить карьеру и откладывают материнство на более поздние годы [58]. Установлено, что с возрастом снижается качество ооцитов, что приводит к снижению женской фертильности: в возрасте 38 лет оно составляет до 25,0 %, а после 40 лет – до 50,0 %. [25].

Важную роль в развитии бесплодия играет место жительства. В работе И. П. Салдан и соавт. было показано, что процент бесплодных женщин, проживающих в городе, был выше, чем в сельской местности (соответственно 42,8 % и 34,9 %),  $p < 0,001$  [33].

По данным литературных источников, большое значение в развитии бесплодия играет состояние общего здоровья женщин. В последнее время стали уделять внимание влиянию коморбидного статуса на репродуктивную функцию [59, 113, 180, 201, 206, 210]. Доказано, что он ухудшается по мере увеличения возраста пациенток. Однако, следует отметить, что уже у молодых женщин проявляются такие заболевания, как патология щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта и др. [60]. Доказана роль гипотиреоза, который может приводить к гибели плода или порокам его развития [64, 126, 159]. У 63,0 % женщин с гипотиреозом выявлялся гиповитаминоз D [79, 217].

На современном этапе необходимо рассматривать проблему женского бесплодия с позиции оценки организма как единого целого, с учётом комплекса системных патофизиологических изменений. Только с учётом социально-психологических, соматических, эндокринных и выделения основных гинекологических факторов бесплодия можно применить персонализированный подход к пациентке, который позволит оптимально использовать ВРТ для преодоления бесплодия и сохранения здоровья женщины.

## 1.2 Основные факторы риска трубно-перитонеального, сочетанных форм женского бесплодия

Трубно-перитонеальный фактор (ТПБ) в структуре женского бесплодия занимает первое место, составляя 25,0–70,0 %, и включает в себя сочетание непроходимости маточных труб и спаечного процесса [36, 106].

Трубное бесплодие составляет 35,0–40,0 %, а перитонеальная форма наблюдается в 9,2–34,0 % случаев [99].

Развитие ТПБ обусловлено перенесёнными ранее воспалительные заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), внутриматочными манипуляциями, гидротубациями маточных труб, перенесёнными ранее оперативными вмешательствами на органах малого таза и брюшной полости, наличием эндометриоза, туберкулёза половых органов [99, 106, 163].

Одним из этиологических факторов развития ТПБ являются перенесённые ВЗОМТ. Они составляют 60,4–65,0 % [15, 16]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению случаев ВЗОМТ среди пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, среди пациенток 25–29 лет – в 1,8 раза [15, 67]. Причиной возникновения ВЗОМТ является наличие патогенной полимикробной инфекции, и в 52,0 % случаев – это бактериально-вирусная ассоциация, включающая от 3 до 7 возбудителей [11, 15, 157, 199].

Факторами распространения патологического процесса являются вирулентность микроорганизма и восприимчивость макроорганизма к инфекциям [67]. Часто, несмотря на адекватную терапию, в 25,0 % случаев происходит хронизация процесса, в 50 % случаев развивается непроходимость маточных труб и развиваются такие осложнения, как гидросальпинкс или пиосальпинкс, эктопическая беременность и бесплодие [11].

Перенесённые ВЗОМТ негативно влияют на яичниковую ткань, нарушая процессы фолликулогенеза, формируя патологическую овуляцию и дисфункцию жёлтого тела [11]. В конечном итоге, развивается лютеиновая

недостаточность и формируются эндокринопатии [11]. При длительно существующем хроническом процессе активируется аутоиммунное воспаление, вырабатываются антитела к яичниковой ткани и развивается аутоиммунный оофорит. Это увеличивает риск бесплодия и снижает эффективность современных методов восстановления репродуктивной функции [11].

Существенную роль в возникновение ТПБ приносят внутриматочные вмешательства [106]. За последние десятилетия увеличение случаев ВЗОМТ привело к росту самопроизвольных аборт на 34,6 % [54]. ВЗОМТ, а также оперативные вмешательства, играют значимую роль в развитии спаечного процесса. Большое количество исследований посвящено изучению послеоперационных спаек, которые, по различным статистическим данным, составляют от 55,0 % до 100 %, и спаечный процесс является одним из главных факторов снижения фертильности [106].

Проведённый анализ отечественной и зарубежной литературы указывает на то, что по настоящее время проблема эффективного лечения ТПБ остаётся нерешённой [106], поскольку это весьма трудная в лечении патология [30].

По данным клинических рекомендаций, для восстановления репродуктивной функции применяют два метода лечения: оперативное и вспомогательные репродуктивные технологии [36].

Эндоскопические технологии, такие как лапароскопия и гистероскопия, успешно применяются во всём мире для восстановления фертильности у пациенток со спаечным процессом в малом тазу [128]. По мнению Л.Н. Щербаковой и соавт., важное значение имеет исходное состояние маточных труб и степень выраженности спаечного процесса в малом тазу [107].

Средняя частота наступления беременности после реконструктивно-пластических операций при ТПБ составляет 46,6 % по данным зарубежной литературы [128], 41,4 % по данным отечественных авторов [104, 107] и 46,3 % по данным авторов ближнего зарубежья [29].

При лечении спаек лёгкой степени, частота наступления естественной беременности, по данным зарубежных авторов, составляет 72,1 %; при средней

степени – 51,95 %; при тяжёлой степени – 27,91 % в течение двух лет после операции [128].

По данным отечественной литературы (Л.Н. Щербакова и соавт.), частота наступления естественной беременности при спаечном процессе I–II степени составляет 35,0 %, а при наличии грубых спаек III–IV степени – 11,5 % [107].

После проведённого сальпинголизиса, при котором разрушаются спайки, частота наступления естественной беременности составляет 38,9 %. После сальпингостомии и фимбриопластики эта частота наступления беременности составляет 10,0 %. Такие технологии применяются при непроходимости маточных труб и во многом зависят от регенеративных способностей тканей [107].

При поражении фимбрий фаллопиевых труб частота наступления естественной беременности составляет 8,4 %, а при сохранённых – 73,8 % [128].

Хирургический метод является эффективным лечением гидросальпинксов. По данным зарубежных авторов, сальпингостомия для лечения гидросальпинкса лёгкой степени повышает частоту наступления естественной беременности до 50,0 % [128].

В настоящее время существует противоположное мнение, утверждающее, что наблюдения в послеоперационном периоде не приводили к наступлению беременности. В 2017 году в Кохрейновском обзоре было показано, что при применении хирургических вмешательств для восстановления способности к естественному зачатию, у пациенток с тяжёлыми формами поражения маточных труб, вероятность беременности была 15,0 %, и исход был неблагоприятным [137].

Кроме того, наличие перитубарных спаек и повреждение фимбрий значительно увеличивают частоту послеоперационной эктопической беременности, которая, по данным одних авторов, составляет 21,6 % [16], а по данным других – 22,48 % [128]. При этом, не было выявлено разницы в частоте эктопической беременности при различных степенях спаечного процесса [128].

В этой связи появление и применение методов ВРТ снизило роль операций на маточных трубах, однако, трубное бесплодие по-прежнему

остаётся одним из основных показаний к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) [128].

Частота живорождений на цикл ЭКО при ТПБ составляет 30,0–42,5 % [107]. У пациенток с выраженным спаечным процессом в малом тазу и серьёзным повреждением маточных труб предпочтительно сначала хирургическое лечение в качестве подготовительного этапа, а затем – дальнейшее лечение и применение методов ВРТ [128]. Наличие гидросальпинкса снижает частоту наступления беременности и имплантации на 50,0 %. Хирургическое удаление гидросальпинкса перед ЭКО, путём сальпингэктомии (удаления маточных труб), повышает частоту наступления беременности в циклах ЭКО [107].

Однако, у пациенток со средней и тяжёлой степенью гидросальпинкса происходят необратимые нарушения функции маточных труб, что приводит к резкому снижению фертильности. Авторы рекомендуют таким пациенткам назначать индивидуальное лечение, основанное на всестороннем обследовании и учёте их возраста, продолжительности бесплодия и степени тяжести поражения фаллопиевых труб [128, 140, 220].

В настоящее время исследования Pedro Melo и соавт. подтверждает, что сальпингэктомия перед ВРТ, вероятно, увеличивает частоту наступления беременности по сравнению с отсутствием операции у женщин с гидросальпинксами. Однако вопрос остаётся дискуссионным, поскольку полученные выводы, по мнению авторов, были недостаточно убедительными, что требует проведения дальнейших высококачественных исследований для точного определения влияния операции на маточные трубы, на результаты ЭКО и наступление беременности у женщин с гидросальпинксом в анамнезе. Сравнение окклюзии маточных труб с отсутствием вмешательства показало, что окклюзия может увеличить частоту наступления беременности [205].

Hua Ou и соавт. [179], а затем Dian Tjahyadi и соавт. [139] показали, что лечение гидросальпинксов с помощью лапароскопической сальпингэктомии и окклюзии маточных труб улучшает результаты ЭКО. Окклюзия проксимальных

отделов маточных труб превосходит сальпингэктомию по частоте оплодотворения, но не имеет явных преимуществ в отношении количества дней контролируемой гиперстимуляции яичников, количества полученных ооцитов и результатов ЭКО [139, 179].

Irene García-García и соавт. на основании обзора литературных данных утверждают, что после аспирации содержимого гидросальпинкса, с последующей склеротерапией маточных труб, частота рецидивов воспаления в яичниках ниже, чем без склеротерапии [195].

В исследованиях F. Pérez-Milán и соавт. при сравнительном анализе безопасности и эффективности различных методов лечения гидросальпинкса у бесплодных пациенток перед применением программ ВРТ, было сделано заключение, что склеротерапия может быть эффективной альтернативой сальпингэктомии с благоприятным профилем безопасности [153].

В настоящее время остаётся актуальной и до конца неизученной проблема оценки ооцитов после оперативного вмешательства на маточных трубах. В литературе активно обсуждается влияние двусторонней тубэктомии на гормональный гомеостаз организма, состояние гонад и исходы ВРТ [62, 104].

Ещё в 1999 году после публикации многоцентрового проспективного рандомизированного исследования, выполненного в Скандинавии A. Strandell и соавт., показали, что проведение сальпингэктомии повышает эффективность ЭКО. Эта технология вошла в рутинную практику. Однако, тесная анатомо-функциональная взаимосвязь мезосальпинкса и кровоснабжения гонад ставит под сомнение необходимость шаблонного применения метода [63, 192].

Многочисленные исследования обсуждают негативное воздействие тубэктомии на овариальный резерв. В своих работах они указывают на значительное повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ. При пункции получают меньшее количество ооцитов [63].

В исследованиях отечественных учёных описан транзиторный неблагоприятный эффект изменения морфофункционального состояния яичников, сохраняющийся в течение года после проведённой тубэктомии [62].

Rachael Rodgers и соавт. делают вывод, что сальпингэктомия может привести к снижению овариального резерва из-за прямого пережатия сосудов яичника или термического повреждения сосудов при электрохирургической операции. Вероятно, что этот риск возрастает при проведении сальпингэктомии по поводу внематочной беременности из-за растяжения фаллопиевой трубы и сосудистых изменений, связанных с беременностью [208].

Mio Kobayashi и соавт., хотя и подчёркивают неокончателность вывода, заключают, что у пациенток, перенёвших сальпингэктомию (одностороннюю или двухстороннюю), снижен овариальный резерв [145].

Однако, Volodarsky-Perel и соавт. в своих исследованиях не выявили отрицательного влияния тубэктомии на функцию яичника в цикле ЭКО. Количество извлечённых ооцитов, продолжительность стимуляции и общая доза ФСГ были сопоставимы в сравниваемых группах [218].

По данным других авторов, частота наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с тубэктомией и без неё сопоставима и составляет около 30,0 % [62, 63, 104].

Недавние исследования, проведённые Rinchen Zangmo и соавт., показывают, что сальпингэктомия с использованием ультразвуковых ножниц безопаснее биполярной электрокоагуляции для сохранения овариального резерва. Однако, для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования [209].

Что касается возраста и проведённых сальпингэктомий, то, по мнению некоторых авторов, тубэктомии у женщин в позднем репродуктивном периоде снижают овариальный резерв и приводят к морфофункциональным изменениям в гонадах из-за длительного хронического воспаления, что снижает частоту наступления беременности в программах ВРТ [20].

Данные выводы подтверждаются исследованиями Cheng-Yu Ho и соавт., которые заключают о негативном влиянии сальпингэктомии на количество полученных ооцитов в последующем цикле ЭКО у женщин до 35 лет с неоптимальным овариальным резервом [189].

Однако, Chen Tong и соавт. утверждают, что сальпингэктомия может снизить количество антральных фолликулов, но не влияет на частоту живорождения у пациенток в возрасте 35–39 лет, проходящих экстракорпоральное оплодотворение [198].

Таким образом, несмотря на имеющиеся достижения современной медицины и проводимые комплексы мероприятий по восстановлению репродуктивной функции, значительная часть пациенток с ТПБ так и остаётся бездетными [22].

В современных условиях необходимо создание системы оценки клинической эффективности лечения и прогноза, что, в конечном итоге, обеспечит надлежащее лечение и ведение пациенток с ТПБ [128].

В современной структуре женского бесплодия многофакторность как причина снижения фертильности составляет 40,0 % [55]. Проведённый анализ литературных данных подтверждает наличие у одной пациентки одновременно нескольких факторов бесплодия [7, 10]. Чаще всего трубно-перитонеальный фактор (ТПФ) сочетается с нарушением овуляции (18,2 %) и патологией матки (10,9 %) [55].

Наиболее распространённой формой нарушения овуляции является синдром поликистозных яичников (СПЯ) [86]. Частота его встречаемости в общей популяции составляет от 8,0 % до 13,0 % [78].

При сочетанном женском бесплодии, приведшем к нарушению репродуктивной функции, невозможно выделить основную и второстепенную причину [7, 10].

Nisao Osada и соавт. в своём исследовании показывают, что СПЯ часто встречается у пациенток с гидросальпинксом и/или перитубарными спайками, страдающих бесплодием. Лапароскопическая коррекция улучшает состояние пациенток с СПЯ без применения антибиотиков, повышая эффективность программ ВРТ [188].

СПЯ, по данным клинических рекомендаций, относится к эндокринным расстройствам репродуктивной системы, и, несмотря на многочисленные

исследования, до настоящего времени не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии. В его развитии играют роль как наследственные факторы, так и факторы внешней среды [86].

В Международном [156] и отечественном руководствах по СПЯ [86] для диагностики предлагаются критерии Роттердамского консенсуса ESHRE-ASRM 2003 года: гиперандрогения, овуляторная дисфункция и мультифолликулярные яичники, выявляемые при ультразвуковом исследовании. Диагноз СПЯ выставляется при наличии двух из трёх критериев [86, 156].

Из клинических проявлений у пациенток с СПЯ имеются метаболические нарушения, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет [35, 129].

В патогенезе развития хронической ановуляции существует относительная гиперэстрогения [86]. Эстрогены индуцируют продукцию и секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в эндометрии, что приводит к его пролиферации [35, 150]. В яичниках повышенный уровень инсулина стимулирует как собственные рецепторы, так и рецепторы ИФР-1, что приводит к увеличению продукции андрогенов. Кроме того, увеличивается уровень свободных андрогенов за счёт снижения синтеза глобулина, связывающего половые стероидные гормоны [35]. Нарушения углеводного обмена и хроническая ановуляция приводят к нарушениям стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках, что негативно отражается на качестве ооцитов [35, 129].

Кроме того, Hiroshi Kobayashi и соавт. выявили, что у женщин с бесплодием, вызванным СПЯ и ожирением, при компенсации митохондриальной дисфункции происходит уменьшение гликолиза и липидного обмена [158]. В результате происходят изменения в митохондриях [7] и выявляется апоптоз клеток кумулюса [143]. Снижение числа копий мтДНК уменьшает потенциал развития ооцита и приводит к снижению образования бластоцист [187].

Также, у пациенток с СПЯ протеомный анализ выявляет изменения в путях, связанных с иммунными реакциями, метаболическими нарушениями,

ангиогенезом и гормональной регуляцией, а метаболомика выявляет нарушения в метаболизме глюкозы, аминокислот, липидов и уровнях стероидов в фолликулярной фазе. В совокупности эти патологические изменения могут отрицательно повлиять на качество ооцитов, развитие эмбриона и результаты фертильности [142].

В условиях недостаточности прогестерона происходят пролиферативные изменения в эндометрии, что способствует развитию её гиперплазии (ГЭ) [27]. Избыточная пролиферация эндометрия приводит к развитию у пациенток с СПЯ простой железистой ГЭ. Частота встречаемости составляет 21,7 % [35, 150] и обнаруживается при обследовании с подозрением на маточную форму бесплодия [27, 162, 215].

Согласно клиническим рекомендациям РФ от 2025 года, «Гиперплазия эндометрия», в клинической практике используется бинарная классификация: гиперплазия эндометрия без атипии и гиперплазия эндометрия с атипией [18].

К факторам риска развития ГЭ можно отнести не только последствия обменно-эндокринных нарушений, но и инфекционно-воспалительные процессы. По данным отечественных публикаций, авторы показали развитие гиперплазии без атипии у пациенток с хроническим эндометритом различной степени выраженности [42]. Патогенетически доказана роль системы клеточного и гуморального иммунитета, биологически активных веществ, а также, генетических механизмов регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза, которые приводят к дисбалансу цитокинов и развитию ГЭ [114].

В доступных литературных источниках не найдено исследований, посвящённых качеству ооцитов у пациенток с простой железистой ГЭ. Имеются работы, в которых авторы высказывают целесообразность проведения пациенткам после лечения атипической гиперплазии эндометрия преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии в программах ЭКО [111].

Таким образом, каждый из описанных факторов бесплодия: ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазия эндометрия), несомненно,

вливают на нарушение репродуктивной функции и приводят к инфертильности. В патогенезе каждой из рассмотренных форм бесплодия принимают участие как местные, так и системные факторы, вовлекая в патологический процесс весь организм женщины.

Кроме того, предполагается, что окислительный стресс, из-за его пагубного воздействия на белки и нуклеиновые кислоты, является одним из важных механизмов дифференциальной экспрессии белков при этих заболеваниях [7]. Повышенные уровни активных форм кислорода (АФК) приводят к индукции тканевого фиброза и нарушению фолликулогенеза [7, 127]. Кроме того, в литературном обзоре В. Н. Перфиловой и соавт. описано наличие эндотелиальной дисфункции у пациенток с ТПБ, СПЯ и ГЭ [66].

С учётом вышеизложенного, можно предположить, что пациентки с сочетанными формами бесплодия, а именно с сочетанием трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ), ановуляторного бесплодия (СПЯ) и маточного бесплодия (простой железистой гиперплазии эндометрия), имеют более выраженные изменения в репродуктивной системе, особенно в яичниках, что, возможно, влияет на качество ооцитов, снижая эффективность программ ВРТ. К сожалению, в доступных источниках не было найдено исследований, посвящённых качеству ооцитов при сочетанных формах женского бесплодия, что требует получения информации, которая позволит дать оценку возможности эффективной реализации репродуктивной функции.

Таким образом, сочетанные формы женского бесплодия встречаются у достаточно большого числа инфертильных пациенток. С учётом более выраженных поражений в репродуктивной системе, необходимо акцентировать дифференцированный и индивидуальный подход к тактике ведения таких пациенток, выявить универсальные факторы прогнозирования исходов программ ВРТ с целью повышения их эффективности. Важнейшей целью является прогнозирование возможных осложнений в состоянии здоровья таких пациенток, что может потребовать рассмотрения вопроса об использовании альтернативных методов реализации репродуктивной функции.

### **1.3 Современные овариальные предикторы прогнозирования наступления беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий**

Эффективность ВРТ зависит от многих факторов, в том числе, от качества ооцитов, внешней средой для которых является фолликулярная жидкость (ФЖ). ФЖ состоит из компонентов плазмы крови и продуктов секреции гранулёзных и тека-клеток, изменяющихся в течение менструального цикла [13].

Биохимический состав ФЖ идентичен плазме крови [14], а гормональный профиль зависит от характера менструального цикла [88]. Учитывая состав ФЖ, можно утверждать, что она может служить объектом для изучения гомеостаза и его изменений в процессе ВРТ.

Mohamed Ziad Dabaja и соавт. сделали заключение о диагностическом потенциале ФЖ в связи со значительными различиями в метаболоме групп пациенток с различными исходами ВРТ. У женщин с наступившей беременностью метаболические профили ФЖ значительно отличаются от показателей женщин с неудачной попыткой [138]. Однако, по мнению исследователей, учитывая имеющиеся разнонаправленные вариации гормонального гомеостаза, показатели содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона и тестостерона нельзя использовать в качестве предикторов исходов ВРТ [108]. Вместе с тем, при высоких концентрациях андрогенов в ФЖ исходы ВРТ, как правило, отрицательные. В определённой степени эффективность ВРТ связана со зрелостью ооцита. При незрелых ооцитах концентрация антимюллера гормона (АМГ) в ФЖ значительно выше, чем при наличии ооцитов в стадии метафазы II (MII) [108].

Однако, другие исследования показывают, что высококомпетентные человеческие ооциты имеют такой же состав АМГ, ФСГ, тестостерона и эстрадиола, как и в естественном цикле. Концентрация АМГ в сыворотке крови значительно ниже, чем концентрация АМГ в фолликулярной жидкости (ФЖ),

при этом наблюдается умеренная корреляция между концентрациями АМГ в сыворотке крови и в ФЖ, что указывает на автономность фолликулов яичников в отношении их секреторных продуктов [177]. В работах отечественных учёных показано, что у молодых женщин, носительниц Робертсоновской транслокации, успех программ ВРТ зависит от возраста и уровней АМГ и ФСГ в сыворотке крови [71].

В настоящее время проводятся исследования, которые показывают, что после инкубации в системе созревания *in vitro* в совместной культуре аутологичных кумулюсных клеток с ооцит-кумуляными комплексами, незрелые ооциты, полученные во время стимулированных циклов, могут стать компетентными, то есть способными к оплодотворению, дроблению и развитию в эмбрионы вплоть до стадии бластоцисты [155].

Перспективным является направление изучения лечения бесплодия путём совместного культивирования эмбрионов с аутологичными внеклеточными везикулами фолликулярной жидкости, которые существенно улучшают эмбриологический этап программы лечения бесплодия, особенно у женщин с множественными неудачными попытками ВРТ [44, 134, 144, 147, 154].

Существуют мнения, что на эффективность ВРТ определённое влияние оказывает состояние системы клеточного и гуморального иммунитета [24]. По механизму действия различают несколько видов цитокинов: 1. провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа, ФНО-альфа)); 2. противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF $\beta$  (Transforming growth factor beta)); 3. регуляторы клеточного и гуморального иммунитета [4]. Имеющиеся литературные данные указывают на зависимость качества ооцитов от цитокинового профиля, причём, биологический эффект определяют в основном цитокины, обладающие иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью [13, 88]. Провоспалительные цитокины в ФЖ в умеренных количествах усиливают пролиферацию клеток гранулёзы, но стимулируют апоптоз и атрезию фолликулов [112]. Однако, повышенное их содержание негативно влияет на эмбриогенез, увеличивает частоту хромосомных аномалий [4, 112].

В работах последних лет имеются указания на то, что уровень ИЛ-6 в ФЖ зрелых фолликулов значительно выше, чем в незрелых. Однако, высокая концентрация ИЛ-6 в ФЖ неблагоприятно влияет на качество ооцитов и эмбрионов, что увеличивает частоту отрицательных исходов ЭКО и может провоцировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников [4].

В настоящее время существует достаточно много противоречивых мнений относительно влияния провоспалительного цитокина ИЛ-8 на эмбриогенез. В ряде работ отмечено позитивное влияние ИЛ-8 на процесс созревания и количество ооцитов [112]. Однако, в других работах высокая концентрация ИЛ-8 связывается с идиопатическим бесплодием и отрицательным исходом ЭКО, возникновением гиперстимуляции яичников [13, 84, 112]. Низкие уровни ИЛ-8 в ФЖ выявлены у пациенток с СПЯ [89].

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-12) в высоких концентрациях в ФЖ снижают оплодотворяющую способность ооцитов, зрелые ооциты превращаются в эмбрионы плохого качества, и, следовательно, всё завершается отрицательным исходом ЭКО [4].

Авторы других публикаций утверждают, что даже при существенном дефиците провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, ростовых факторов и хемокинов в ФЖ могут образоваться некачественные ооциты, вдвое уменьшится количество яйцеклеток высокого качества и снизиться эффективность последующего оплодотворения [88]. Учитывая разнонаправленность полученных данных, отсутствие референсных значений нормы цитокинового профиля и данных об их влиянии на качественные и количественные характеристики ооцитов, возникает необходимость в альтернативных методах исследования, которые позволят с высокой точностью прогнозировать успешность наступления беременности в программах ВРТ.

Определённый интерес представляет изучение роли вазоактивных, про- и антитромбогенных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов [47, 66]. Показано патологическое увеличение в крови и в ФЖ уровня вазоконстрикторов – эндотелина-1 и ангиотензина II. Количество вазодилататоров (оксида азота (NO) и простациклина), наоборот, снижается, что служит маркером дисфункции

эндотелия и наблюдается у пациенток с СПЯ, эндометриозом, с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ), раком яичника [47, 66, 146, 181]. Показано, что повышенные уровни NO приводят к развитию апоптоза гранулёзных клеток, вероятно, вследствие образования пероксинитрита, который является маркером атрезии фолликулов [66]. Увеличение концентрации NO в сыворотке крови отмечено у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и было ассоциировано с выраженной фрагментацией эмбрионов в программах ЭКО/ИКСИ [66]. У пациенток с СПЯ в плазме крови отмечено увеличение ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), и при стимуляции яичников происходит нарушение кровотока в микроциркуляторном русле за счёт изменения эндотелия сосудов [47, 66, 166, 194].

В настоящее время особую актуальность приобретает комплексный подход к оценке патогенеза бесплодия, включающий оценку оксидативного стресса, факторов регуляции ангиогенеза и сосудистого тонуса [133, 135, 141, 170, 172, 190, 197, 211, 216]. Особый интерес представляет изучение этих аспектов в динамике развития фолликулов при сниженном овариальном резерве яичников [6, 171, 173, 183].

В недавних исследованиях показано, что при бесплодии повышается тест генерации тромбина (ТГТ), как маркера активации системы гемостаза при применении ВРТ, что способствует развитию гиперкоагуляции. Показано изменение кинетики образования тромбина, снижение времени инициации свёртывания и времени достижения пиковой концентрации тромбина в ходе реализации программы ВРТ [23, 182, 193, 204].

Методы диагностики состояния эмбрионов в настоящее время позволяют определить этапы развития клеток трофэктодермы и прогнозировать их дальнейшее развитие [37, 87, 186, 200]. Одним из таких методов является визуальная характеристика эмбрионов или метод высокочастотной покадровой съёмки (Time-lapse) эмбриона в инкубационной системе, позволяющий наблюдать за динамикой его развития [87]. Однако, в настоящее время нет убедительных данных о взаимосвязи между морфологическими параметрами, скоростью развития эмбриона и его способностью к имплантации [98].

Для исключения хромосомных аномалий у полученных эмбрионов применяют преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию (ПГТ-А) в протоколах ЭКО [68, 72, 148, 149, 212, 213, 214]. По мнению одних авторов, данный метод позволяет повысить эффективность программ ВРТ [43, 185, 186]. По мнению других, ПГТ не оказывает значимого влияния на исходы программ ВРТ, если в анамнезе было пять и более неудачных попыток [87].

В клиническую практику внедряется ПГТ-М с применением гаплотипирования с помощью однонуклеотидных полиморфизмов для тестирования моногенных заболеваний, например, ахондроплазии (аутосомно-доминантный тип наследования) и галактоземии (аутосомно-рецессивный тип наследования) [73]. В настоящее время на стадии исследования находится неинвазивный метод диагностики анеуплоидий эмбриона (NiPGT-A) [87, 174, 175], разработанный компанией Yikon Genomics из Шанхая. С помощью NiPGT-A возможно обнаружение мозаицизма в эмбрионе по внеклеточной ДНК в культуральной среде. Однако, необходимо отметить, что даже при использовании NiPGT-A в сочетании с ПГТ-А нет гарантий, что произойдет имплантация и наступит беременность, которая приведет к рождению здорового ребенка [61, 176, 196].

Внедрение омиксных технологий в практику позволило определить информативные и достоверные биомаркеры имплантационного потенциала, в частности метаболомный статус эмбриона [3, 17, 45, 76]. Авторы научных публикаций показали, что изменения уровней глутамата, глюкозы, пирувата и триптофана влияют на качество эмбриона [26]. Однако, в настоящее время не существует убедительных данных для оценки имплантационного потенциала эмбрионов с помощью данного метода [160]. Было высказано предположение, что на качество ооцитов неблагоприятно влияет высокое содержание глицеролипидов в ФЖ у женщин позднего репродуктивного возраста и при ожирении [88]. Заслуживает внимания тот факт, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников в ФЖ выявлено высокое содержание сфингомиелина, косвенно указывающего на неудовлетворительное качество ооцитов [167, 168].

В литературных публикациях существуют убедительные данные об оценке имплантационного потенциала бластоцисты с помощью анализа профиля малых некодирующих РНК (мнкРНК) [152, 169]. Однако, экспрессия мнкРНК достаточно динамична и, вероятно, сильно варьируется в зависимости от этапов эмбриогенеза [169].

Исследования протеомного статуса эмбриона показали, что уровни экспрессии белков, ответственных за оплодотворение и имплантацию эмбрионов, различаются по возрасту [87, 191]. Было обнаружено 9 белков, установлены разнонаправленные изменения их количества в эмбрионах, остановившихся в развитии, которые имели морфологически высокий потенциал [203]. Однако, в исследованиях Fesahat F.И. и соавт., показано, что уровни экспрессии данных белков не отличались существенно в средах эмбрионов как с низкой, так и с высокой морфологической оценкой [87]. В работах С. М. Fbreu и соавт. высказывается мнение о том, что в культуральной среде эмбрионов низкого качества были высокие концентрации хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [87].

Исследования с целью поиска высокочувствительных биомаркеров для прогнозирования эмбрионов с хорошим имплантационным потенциалом активно продолжаются.

Таким образом, ФЖ является средой для ооцитов, поэтому она должна отражать метаболический статус фолликула. Метаболом ФЖ, включающий белки, факторы роста, стероидные и полипептидные гормоны, маркеры воспаления и окислительного стресса, аминокислоты, витамины, липиды различных типов и микроРНК, взаимосвязаны между собой. Его различные компоненты влияют на уровни и активность друг друга посредством обратных связей [131].

В настоящее время, несмотря на убедительные данные, биомаркеры ФЖ могут быть использованы в диагностических и терапевтических целях в программах ВРТ. Однако, из-за неоднородности результатов, возможно, необходимы дальнейшие исследования для выбора наиболее перспективных биомаркеров для прогноза наступления беременности в программах ВРТ.

#### **1.4 Исследование биологических жидкостей методом клиновидной дегидратации**

В настоящее время большой интерес к включению в комплекс диагностических процедур представляет метод изучения морфологии биологических жидкостей (БЖ). Имеющиеся современные данные подтверждают заключение о достоверности результатов функциональной морфологии БЖ, отражающих физиологические и патологические процессы в органах и степень их повреждения по выявленным маркерам. Эта технология также может использоваться для контроля эффективности терапии пациентов [75, 104, 117, 119].

Изучение кристаллизации биологических жидкостей началось в конце XVIII века. Ещё М.В. Ломоносов описал при дегидратации БЖ образование кристаллических структур, характерных для определённого состояния организма. Изучались микрокристаллы крови (Karol, 1853; LeDuc, 1907; Stefan Hedge, 1932; О.Б. Лепешинская, 1950; Koch, 1954 и др.), кристаллизация крови при раковых заболеваниях (Н.L. Volen, 1942 и др.) [39]. В 1946 г. Paranicolau описал кристаллизацию слизи цервикального канала при высушивании на воздухе. До настоящего времени гинекологи используют тест кристаллизации шеечной слизи для оценки продукции эстрогенов в яичниках в менструальном цикле в фолликулярной фазе и во время овуляции [39].

Основываясь на теории самоорганизации БЖ при дегидратации и структурном построении маркеров при различных патологических процессах, академиком РАН В.Н. Шабалиным и профессором С.Н. Шатохиной разработаны основы современной функциональной морфологии БЖ. Использование этой технологии в диагностике различных физиологических и патологических состояний показало её диагностическую значимость и возможность применения при изучении различных заболеваний. В 1992 году авторы впервые опубликовали результаты фундаментальных исследований

большого количества биологических жидкостей (сыворотка крови, моча) с обоснованием физико-биологических процессов молекул при дегидратации у здоровых лиц различного возраста и при различных патологических процессах [116, 117, 118, 119, 120, 121].

Последующие исследования многих медицинских школ подтвердили объективность метаболических и морфологических нарушений в тканях различных органов [21, 49, 50, 83, 102, 110, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122].

Все выявленные и описанные нормальные и патологические маркеры, полученные методом клиновидной дегидратации, защищены патентами автора метода и других исследователей [90, 91, 92, 93, 94, 95, 96].

В акушерстве и гинекологии показано, что морфологическому исследованию могут быть подвергнуты фолликулярная жидкость, околоплодные воды, цервикальная слизь, содержимое влагалища, эндометриальный секрет и опухоли яичников [21, 49, 50, 83, 95, 102, 122]. Причём, морфологические маркёры не только подтверждают наличие патологического процесса, но и степень развития воспалительных и гиперпластических процессов, в том числе, атипичной гиперплазии эндометрия и онкологических процессов [21, 49]. При воспалительных заболеваниях в препаратах выявлены «языковые структуры», при доброкачественных опухолях и раке яичников – «трёхлучевые трещины» – маркеры застойных явлений в тканях, а при раке шейки матки при краевой дегидратации выявляются атипичные сферолиты [83].

Использование технологии морфологического исследования эндометриального секрета (Л.В. Дикарёва и соавт.) позволило авторам описать три морфотипа фаций в зависимости от состояния эндометрия при миоме матки: радиальное строение фаций при миоме и нормальном строении эндометрия; смешанный тип фаций при миоме и железистой гиперплазии эндометрия; трёхлучевой тип при миоме матки в сочетании с раком эндометрия. Прогностически неблагоприятным фактором является уменьшение в фациях площади радиального строения и увеличение площади трёхлучевых трещин [21, 50].

В исследованиях, проведённых сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии медицинского института им. Т.З. Биктимирова ИМЭ и ФК УлГУ с использованием технологии функциональной морфологии различных БЖ, показано, что при опухолевых процессах, гиперпластических процессах в матке и молочных железах, а также заболеваниях шейки матки обнаруживаются патологические маркеры, отражающие нарушение микроциркуляторного русла, ангиоспазм, гипоксию в органах и тканях, хроническую интоксикацию организма («гребешковые структуры», «жгутовые трещины», «токсические бляшки», «П-образные структуры»). При хронических, длительно протекающих воспалительных процессах, приводящих к склерозированию тканей, в структурном построении появляются маркеры типа «листа», свидетельствующие о глубоких деструктивных процессах в поражённых органах [83, 102].

При CIN I, II, III в фациях вагинального секрета выявлено множество патологических маркёров, свидетельствующих о более глубоких деструктивных процессах в поражённых тканях, особенно при злокачественной трансформации слизистой шейки матки [83, 102].

Особую значимость представляют исследования фаций сыворотки крови пациенток с бесплодием при изучении маркеров структурного построения заболеваний шейки матки. Следует отметить, что в данных фациях выявлялись патологические маркеры, указывающие на длительный хронический процесс и нарушение микроциркуляции [83, 102].

Впервые морфология фолликулов, полученная в процессе технологии ЭКО, была исследована в 2009 году Н.В. Хрулевой [110]. Характерно, что автор изучала морфологические особенности маркеров, в основном трещин: их длину в микрометрах (пикселях), углы отклонения трещин от направления к центру, площадь, занимаемую трещинами в фации. Показано, что при катаральном воспалительном процессе в яичниках число трещин и площадь, занимаемая ими в фации, увеличиваются. Противоположные изменения количества трещин и их длины наблюдаются при гнойных процессах в придатках [110].

Приведённые литературные данные указывают на диагностическую значимость функциональной морфологии БЖ при различных патологических процессах в органах и тканях. Более того, метод может быть использован для мониторинга развития патологического процесса и оценки эффективности лечебных процедур.

Таким образом, приведённые литературные данные свидетельствуют о необходимости расширения спектра научных исследований с применением морфологии БЖ при различной акушерской и гинекологической патологии. При использовании сложных и дорогостоящих технологий лечения бесплодия возникает необходимость прогнозирования их применения. Использование дополнительных методов оценки микроокружения яйцеклетки и её способности к оплодотворению, имплантации и развитию создаёт объективные показания и условия для направления супружеской пары на использование ВРТ с предполагаемым положительным исходом.

### **1.5 Металлопротеиназы, их физиологическая и эпигенетическая регуляция**

Матриксные металлопротеиназы (ММП), также известные как матриксины, относятся к группе цинк-зависимых белков, которые, как считается, играют центральную роль в разрушении внеклеточного матрикса. Коллаген, эластин, желатин, казеин являются основными компонентами, расщепляемыми ММП [19]. Разрушение этих компонентов необходимо для многих физиологических процессов, таких, как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция, а также, резорбция и ремоделирование тканей [19].

ММП участвуют и в патологических процессах, таких как артрит, рак, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, заболевания лёгких, печени, почек [19, 32, 48, 56, 101]. В гинекологии роль ММП и ТИМП

изучалась в эндометрии при хроническом эндометрите [101], миоме матки [85], эндометриозе [97] и при новообразованиях яичника [52].

Известно более 30 видов ММП, которые разделены на 6 групп [100, 132].

Коллагеназы (ММП-1, -8, -13, -18) разрушают коллаген 1, 2, 3, 7 и 10 типов путём «разрезания» сразу всех трёх пептидных цепей в одном месте, способствуя образованию растворимого денатурированного желатина [19, 32, 51, 100, 124, 178].

Желатиназы (ММП-2, 9) участвуют в катаболизме коллагенов 1, 2, 3 типов, гидролизуют коллагены 4, 5 типов [151]. ММП-2 гидролизует фибронектин и ламинин, а ММП-9 расщепляет энтактин и коллаген 14 типа. Стромелизины (ММП-3, -10, -11) действуют на коллагены 4, 5 и 7 типов, фибронектин, ламинин; их действие на желатин ограничено [19, 52, 124, 178].

Матрилизины (ММП-7, -26) структурно более простые и связаны с опухолевыми эпителиальными клетками [19, 51, 151]. Мембранно-ассоциированные металлопротеиназы (МТ-ММП) представляют собой часть базальных мембран, которые участвуют в протеолитической активности других ММП в матриксе [151]. Матриксные металлопротеиназы ММП-12, -9, -20, -22, -23, -28 не попадают ни в одну из перечисленных категорий [151, 178].

ММП-1 практически расщепляют все компоненты [19, 101]. Секреция желатиназ происходит позже, когда начинаются процессы деструкции и повреждения тканей; они разрушают денатурированный коллаген [46, 53, 97]. Протеолиз внеклеточного матрикса является результатом сложного каскада реакций, и ММП в них действуют синергично [97]. ММП синтезируются в латентной форме и содержатся в тканях в незначительных количествах в виде проферментов. Их синтез на клеточном уровне контролируется гормонами (мелатонин, эстрогены, прогестерон), нейропептидами, факторами роста, цитокинами, онкогенами [32, 34, 53]. Внеклеточная активация осуществляется протеазами (плазминоген, мочевины, окисленный глутатион и др.) и VEGFA (vascular endothelial growth factor) через провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) [34, 46, 53, 100]. В свою очередь, ММП, оказывая влияние на

VEGFA, играют важную роль в процессах ангиогенеза [46]. Чрезмерная экспрессия ММП подавляется гепарином, глюкокортикоидами, эстрогенами, прогестероном [51].

ММП присутствуют в виде проферментов, а также в комплексе с природными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) или  $\alpha$ 2-макроглобулин [41]. ТИМП являются основными клеточными ингибиторами подсемейства ММП, проявляющими различную эффективность в отношении разных представителей и различающимися по паттернам экспрессии в тканях и способам регуляции.

ТИМП состоят из двух доменов: небольшого С-концевого домена, который активирует ММП, и большого N-концевого домена, ингибирующего ММП [52]. В настоящее время установлено, что любой из белков ТИМП может ингибировать практически любую коллагеназу, но с разными константами ингибирования в разных тканях [52, 53]. Экспрессия ТИМП-1 зависит от внешних факторов, таких как цитокины, факторы роста, фоболовые эфиры. Экспрессия ТИМП-2 в основном конститутивна [101]. Экспрессия ТИМП-3 возрастает в присутствии гепарансульфатпротеогликанов. Экспрессия ТИМП-4 играет главную роль при связывании ММП в тканях сердца [53].

Основные места экспрессии ТИМП-1 находятся в яичниках и костной ткани. ТИМП-1 представляет собой белок массой 28,50 кДж, который определяется во многих тканях. ТИМП-1 стимулирует синтез ММП-1 в фибробластах, очевидно, по механизму отрицательной обратной связи [56].

Литературные источники свидетельствуют о том, что активность ТИМП-1 является маркером баланса коллагена при сердечно-сосудистой патологии (в частности, при ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)) [5, 109]. Повышенные уровни ТИМП-1, ММП-1, ММП-9 в крови коррелируют с развитием варикозной болезни, при этом наиболее высокие уровни ММП-9 и ТИМП-1 выявлялись у пациентов с трофическими язвами [31]. Результаты исследований показали, что повышенный уровень ТИМП-1 является универсальным маркером фиброза

внеклеточного матрикса различных органов [46, 103]. Показано, что при прогрессировании заболевания содержание ТИМП-1 и ММП-1 повышается, а ММП-9 снижается. Это приводит к прогрессированию воспаления и накоплению белков межклеточного матрикса в интерстициальной ткани, вызывая склерозирование и фиброзные изменения [28, 77]. В исследовании, проведенном N. Chegini и соавт., установлено, что у пациентов с обширными спайками в перитонеальной жидкости уровни ТИМП-1 были высокими [165].

Полученное научное представление о работе ферментной системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов даёт понимание более глубоких тканевых процессов в норме и при патологии в тканях яичников и матки. Тем более, актуальным становится вопрос изучения работы ферментной системы в яичниках у женщин с бесплодием. В научных публикациях, к сожалению, не найдено данных по исследуемой теме, поскольку исследования в этой области не опубликованы. Имеются исследования в ветеринарии [8, 202]. Можно предположить, что поражения гонад у бесплодных женщин обусловлены, в том числе, изменением уровней тканевых ферментов. Поэтому, необходимо чёткое представление о клеточной биологии дегенеративных изменений для создания концепции использования терапевтических средств, улучшающих работу ферментной системы и, вместе с тем, повышающих эффективность программ ВРТ.

### **1.5.1 Ферментная система матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и её тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) в физиологии и патофизиологии яичников**

Яичник – это динамичный орган, в котором механические силы играют важную роль в развитии фолликулов, созревании яйцеклеток и общей репродуктивной функции. Механические силы, генерируемые внеклеточным

матриксом, клетками гранулёзы, теки и стромой яичника, активно участвуют в развитии фолликулов, созревании яйцеклеток и репродуктивной функции. Они воздействуют на клетки посредством механотрансдукции, преобразуя механические стимулы в биохимические реакции [219].

Каждый фолликулярный и менструальный цикл сопровождается обширными изменениями внеклеточного матрикса и соединительной ткани яичников и матки [207]. В яичниках эти изменения связаны с развитием фолликулов, овуляцией и циклом жёлтого тела. [207]. В матке происходит интенсивный обмен соединительной тканью эндометрия, связанный с разрушением и последующим восстановлением ткани. Эти изменения во внеклеточной архитектуре яичников и матки частично регулируются системой ММП. Эта система состоит как из протеолитического компонента ММП, так и связанных с ним ингибиторов, и участвует в процессах ремоделирования соединительной ткани [202].

Циклическое ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ) необходимо для нормальной функции яичников, влияя на развитие и атрезию фолликулов, овуляцию, развитие и регресс жёлтого тела. Матриксные металлопротеиназы (ММП), расщепляющие ВКМ и регулируемые тканевыми ингибиторами (ТИМП), обнаружены на всех стадиях развития фолликулов и, вероятно, модулируют их рост или атрезию в строме яичников [8, 202].

ММП-1, ММП-2 и ММП-9 обнаружены в лютеинизированных клетках гранулёзы, с корреляцией между ММП и качеством фолликулов. В процессе овуляции ММП-1 найдена во внутренней и внешней теке, интерстициальных железах и зародышевом эпителии. ММП-2 и ММП-9 локализовались в теке фолликулов, на верхушке преовуляторных фолликулов и в строме яичников. Активность ММП-2 наблюдалась при формировании жёлтого тела, а его регрессия связана с повышением активности металлопротеиназ [202].

ММП активно участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, что важно для развития фолликулов, стромы яичников и жёлтого тела. Развитие и регресс жёлтого тела сопровождаются значительными изменениями

матрикса, связанными с дифференцировкой и гибелью лютеиновых клеток. Компоненты матрикса усиливают лютеинизацию, а его деградация приводит к гибели клеток. Крупные лютеиновые клетки, продуцирующие ТИМП-1, ТИМП-2 и ингибитор активатора плазминогена-1, могут быть главными факторами, определяющими степень ремоделирования [202].

ТИМП-1, -2, -3 обнаруживались в строме и теке развивающихся фолликулов. ТИМП-1 также локализован в гранулёзных и текально-интерстициальных клетках крупных преовуляторных и овулирующих фолликулов. ТИМП-3 присутствует в гранулёзных клетках некоторых фолликулов. Через 24 часа после овуляции лютеиновые клетки экспрессируют ТИМП-1 и ТИМП-3 с уникальным паттерном для каждого [202].

Гонадотропины повышают ТИМП-1 во время фолликулогенеза и овуляции у крыс, поддерживая гомеостаз внеклеточного матрикса через ингибирование металлопротеиназ в жёлтом теле. Уровни ТИМП-1 возрастают при формировании и регрессии жёлтого тела, тогда как ТИМП-3 повышается при его поддержании. ТИМП-2 регулирует ММП-1 и ММП-2 в жёлтом теле [202].

Активные ММП и ТИМП поддерживают микроокружение внеклеточного матрикса, необходимое для дифференцировки фолликулярных клеток в лютеиновые и их жизнеспособности. Они участвуют в ремоделировании матрикса при росте фолликула, овуляции и формировании жёлтого тела [202].

А так как ММП являются мощными регуляторами клеточной пролиферации, дифференцировки, ангиогенеза, миграции и апоптоза, то дисбаланс в работе ферментной системы приводит к патологическим процессам в яичниковой ткани [130].

ММП-1 повышается при воспалении (Маркелова Е.В. и соавт.) [51] и участвует в пролиферации (Сидорова И.С.) [85]. Pandit А. и соавт. доказали роль ММП в ангиогенезе рака: активация ММП-1 стимулирует пролиферацию и миграцию клеток через ангиогенные факторы что, в свою очередь, приводит к пролиферации клеток, образованию эндотелиальных трубок и миграции. Далее влияние на васкуляризацию во время развития рака оказывает ММП-2 [130].

В литературе показана значимая роль ММП-2 и ММП-9 в инвазии раковых клеток при плоскоклеточном раке и раке молочной железы, что связано с низкой выживаемостью. ММП-2 также способствует метастазированию рака яичников, облегчая прикрепление клеток к брюшине через расщепление внеклеточного матрикса и усиление связывания с интегринами. ММП-7 является основным фактором инвазии и метастазирования при раке эндометрия и сверхэкспрессируется при серозном раке яичников, повышая инвазивность за счёт активации ММП-2, -9 и увеличения IGF и пролиферацию раковых клеток [130].

По литературным данным, увеличение уровней ТИМП-1 при снижении ММП-1 является биомаркером развития фиброзно-склеротических процессов [77, 85, 103]. Кроме того, повышенное содержание ТИМП-1 отражает тяжесть эндотелиальной дисфункции с выраженным иммунным воспалительным ответом, что, в конечном итоге, может приводить к развитию рака яичника [52, 103].

На основании имеющихся литературных данных можно предположить, что изучение роли системы ММП-1/ТИМП-1 в ФЖ у пациенток с бесплодием в программах ЭКО, позволит выявить степень поражения фолликулов и ткани яичников.

Таким образом, проведённый литературный обзор подчёркивает, что в вопросах изучения женского бесплодия существуют резервы для проведения исследований с использованием современных данных и методов, позволяющих раскрыть объективные патогенетические процессы бесплодного брака и определить направления лечебных мероприятий. Важное медицинское и экономическое значение имеет определение причин неудачных исходов современных репродуктивных технологий и разработка методик объективного прогнозирования исхода ВРТ в процессе подготовки к их использованию.

## ГЛАВА 2.

### ДИЗАЙН И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Дизайн исследования и характеристика его объектов

Исследование морфологии фолликулярной жидкости выполнено на кафедре акушерства и гинекологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК УлГУ. Исследование матричных металлопротеиназ в фолликулярной жидкости определяли в Научно-исследовательском медико-биологическом центре (НИМБЦ НИТИ им. С.П. Капицы УлГУ), лицензия ФС 73-01-000625 от 19.03.2014, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Сбор материала осуществлялся в периоды клинического наблюдения и ведения пациенток с бесплодием, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении Поликлиники частного учреждения здравоохранения «Больница «РЖД-Медицина» г. Ульяновска, в базовых женских консультациях кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ИМЭиФК УлГУ и в отделении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) БУ «Президентский перинатальный центр» Минздрава Чувашии в период 2014–2015 годов; в ООО «Медицинском центре «Академия», в ООО Научно-производственном предприятии «АЕТ» медицинском центре «Надежда» и в клинике репродуктивного здоровья «Альянс клиник» г. Ульяновска в период 2016–2021 годов.

Исследование было комбинированным: ретроспективным и проспективным. Объектом исследования являлись женщины с бесплодием, которым были назначены методы ВРТ в качестве лечения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

На 1 этапе (ретроспективном) получены данные из первичной медицинской документации пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия с элементами экспертного анализа.



Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

**Критерии включения в ретроспективное исследование:** в исследование включены 344 пациентки от 24 до 40 лет, находившиеся на обследовании и лечении в условиях женской консультации, которым для реализации репродуктивной функции были применены методы ВРТ с трубно-перитонеальным бесплодием (МКБ-10/N97.1), сочетанными формами женского бесплодия ((МКБ-10/ N97.1) с ановуляторным (МКБ-10/N97.0), маточным (МКБ-10/N97.2), другими формами женского бесплодия (эндометриоз) (МКБ-10/N97.8)); при показателях АМГ в пределах нормальных референсных значений (не ниже 1,2 нг/мл при оптимальном уровне 1,2–3,5 нг/мл) [74]. Также, учитывались фертильная сперма партнёра и подписанное информированное добровольное согласие.

**Критерии исключения из ретроспективного анализа:** бесплодие цервикального происхождения (МКБ-10/N97.3), неуточнённое (МКБ-10/N97.9), женское бесплодие, комбинированное с мужским фактором (МКБ-10/N97.4, N46), обусловленное врождёнными аномалиями матки (седловидная, двурогая матка, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки) (МКБ-10/N97.2), женское бесплодие (МКБ-10/N97) при наличии острых и подострых инфекционных, гинекологических и соматических заболеваний в стадии обострения; наличие доброкачественных опухолей репродуктивной системы; некорректированные гормональные нарушения; злокачественные опухоли; показатель АМГ ниже референсных значений (ниже 1,2 нг/мл); наличие противопоказаний к проведению базовой программы ВРТ согласно приказам № 107н от 30.08.2012 г. (утратил силу в январе 2021 года) и № 803н от 31.07.2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [74]; отменённые циклы ВРТ (стимуляция/мониторинг без пункции), отсутствие достоверной информации об исходе ВРТ. Исключены пациентки с эндокринными/гинекологическими отклонениями, требующими лечения, а также, с диагнозами хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия, подтверждёнными только УЗИ.

На втором этапе проведён проспективный анализ, и, согласно дизайну, изучаемая когорта женщин была разделена в зависимости от фактора бесплодия.

Перед началом исследования было получено заключение комиссии по этике биомедицинских исследований (протокол № 9 от 11.09.2025).

Объектом изучения явились 126 пациенток: 94 женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (МКБ-10/N97.1) и 32 пациентки с сочетанными формами женского бесплодия (трубно-перитонеальным (МКБ-10/N97.1), ановуляторным (СПЯ) (МКБ-10/N97.0, E28.2), маточным (гиперплазия эндометрия) (МКБ-10/N97.2, N85.0)).

Из 94 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием – у 20 (21,3 %) пациенток не было тубэктомии, а у 74 (78,7 %) была проведена тубэктомия. Дизайн представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования:  
трубно-перитонеальное бесплодие

**Критерии включения:** пациентки в возрасте от 24 до 40 лет с первичным и вторичным трубно-перитонеальным бесплодием (МКБ-10/N97.1), наличием соматических и гинекологических заболеваний, а также перенесёнными оперативными вмешательствами на маточных трубах и яичниках.

**Критерии исключения:** Пациентки с ановуляторным (МКБ-10/N97.0), маточным (МКБ-10/N97.2) и сочетанными формами женского бесплодия [104].

Созданы 2 группы (межгрупповой анализ):

1 группа (контрольная) – трубно-перитонеальное бесплодие (МКБ-10/N97.1) без тубэктомии (n = 20). Внутригрупповой анализ проводился по результативности программ ВРТ: удачный исход (подгруппа 1А), n = 14; неудачный исход ВРТ (подгруппа 1В), n = 6;

2 группа (основная) – трубно-перитонеальное бесплодие (МКБ-10/N97.1) после тубэктомии по поводу гидросальпинксов, эктопической беременности, подтверждённое результатами гистеросальпингографии; проведённые реконструктивно-пластические операции,  $n = 74$ . Внутригрупповой анализ проводился по результативности программ ВРТ: удачный исход (подгруппа 2А),  $n = 24$ ; неудачный исход ВРТ (подгруппа 2В),  $n = 50$  [104].

32 пациентки с сочетанным бесплодием. Дизайн представлен на рисунке 3.

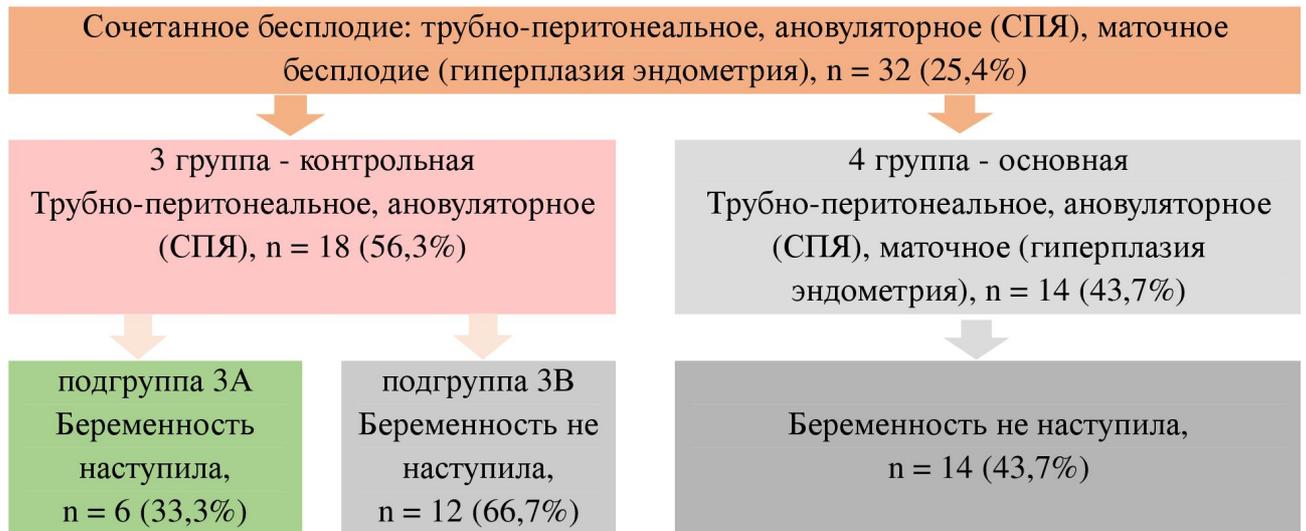


Рисунок 3 – Дизайн проспективного исследования: сочетанное женское бесплодие

При сочетании двух факторов бесплодия: 3-я группа – сочетание трубно-перитонеального (МКБ-10/N97.1) и ановуляторного (МКБ-10/N97.0, E28.2 – СПЯ),  $n = 18$ ; 4-я группа – сочетание трубно-перитонеального (МКБ-10/N97.1), ановуляторного (МКБ-10/N97.0, E28.2 – СПЯ) и маточного (МКБ-10/N97.2, N85.0 – простая железистая гиперплазия эндометрия, подтверждённая данными гистологических исследований),  $n = 14$ .

Проведён сравнительный межгрупповой анализ пациенток с сочетанием двух факторов бесплодия (трубно-перитонеального и ановуляторного) и трех факторов (трубно-перитонеального, ановуляторного и маточного). У 6 пациенток с СПЯ первой группы, несмотря на перенесённые воспалительные заболевания, проходимость маточных труб не была нарушена. Стимуляция овуляции кломифеном оказалась неэффективной, что привело к направлению на ВРТ. Внутригрупповой анализ тетьей группы (3А; 3В) выявил факторы неудач ВРТ.

**Заданным критериям включения** в исследование были пациентки от 24 до 40 лет с сочетанием трубно-перитонеального (МКБ-10/N97.1), ановуляторного (СПЯ) (МКБ-10/N97.0, E28.2) и маточного фактора бесплодия (простая железистая гиперплазия эндометрия) (МКБ-10/N97.2, N85.0). Учитывались первичный и вторичный характер бесплодия, а также фенотипы СПЯ (фенотип А: ановуляция, гиперандрогения, поликистозные яичники по УЗИ; фенотип В: ановуляция, гиперандрогения; фенотип С: гиперандрогения, поликистозные яичники по УЗИ; фенотип D: ановуляция, поликистозные яичники по УЗИ). Критериями также были соматические и гинекологические заболевания, операции на придатках, наличие или отсутствие гиперплазии эндометрия в анамнезе (подтверждённой гистологически), а также результаты гистологии эндометрия и яичников после лапароскопии [47].

## **2.2 Методы исследования**

**КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.** Все женщины, включённые в исследование, на амбулаторном этапе были обследованы согласно клиническим рекомендациям (протоколу лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)», утверждённым письмом Минздрава России от 15.02.2019 № 15-4/И/2-1218 «О направлении клинических рекомендаций "Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)"» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протокол лечения)...», утв. Российским обществом акушеров-гинекологов, 2019, С. 100 [36]).

При направлении в ЭКО-центр подготовительный этап (обследование и сроки годности результатов перед применением программ ВРТ) осуществлялся согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных

репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н. – М. : Проспект, 2017. – 38 с. – (Актуальное законодательство)]. Данный приказ утратил силу 1 января 2021 года в связи с изданием Постановления Правительства РФ от 17.06.2020 № 868. Действующий приказ – Приказ Минздрава РФ от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрирован в Минюсте РФ 19.10.2020 № 60457) [74].

Составлены бумажные анкеты из 120 вопросов. Данные внесены в базу Excel, включающую паспортные данные, жалобы, возраст, место жительства, профессиональные вредности, вредные привычки, семейное положение, образование, эмоциональные нагрузки, аллергический анамнез, перенесённые заболевания (соматические, гинекологические), наследственность (включая репродуктивную систему, беременности, роды), акушерско-гинекологический анамнез (менархе, менструации, репродуктивная функция, половая функция, гинекологические заболевания, болезни щитовидной железы, операции).

Особое внимание уделяли патогенетическим формам бесплодия, его длительности, объёму оперативных вмешательств и проведённым программам ВРТ с учётом их результативности.

Тип телосложения оценивался при осмотре с подсчётом индекса массы тела (ИМТ). Нормальный ИМТ – 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, дефицит массы тела ≤ 18,5 кг/м<sup>2</sup>, избыточный – 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 1 степени – 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 2 степени – 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение 3 степени – ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>.

Степень гирсутизма оценивали по шкале Ферримана-Голлвея. Оценивалась степень выраженности оволосения в 9 областях тела по 4-балльной шкале. Сумма баллов по всем областям называется гирсутным индексом. Критерии оценки степени тяжести гирсутизма: лёгкая – до 15 баллов, умеренная – 16–25 баллов, тяжёлая – выше 25 баллов.

Всем пациенткам проводили гинекологический осмотр с обязательной оценкой состояния шейки матки с помощью простой и расширенной

кольпоскопии на аппарате «Leisegang» (Германия). Обязательно проводился осмотр и пальпация молочных желёз.

Всем женщинам, планирующим применение методов ВРТ, проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы с цветным доплеровским картированием и УЗИ молочных желёз. Получали заключения профильных специалистов – эндокринолога и онколога-маммолога – о допустимости или противопоказаниях к проведению программ ВРТ. Проводилось флюорографическое обследование лёгких, ЭКГ, по показаниям – эхокардиографическое исследование сердца с заключением кардиолога. Проводилась консультация терапевта, по показаниям – гематолога, гастроэнтеролога, уролога.

По данным обследований проводились лапароскопические операции. При наличии гидросальпинкса или функциональной несостоятельности маточных труб производилась одно- или двухсторонняя тубэктомия. При наличии спаечного процесса проводились реконструктивно-пластические операции в виде сальпингоовариолизиса или сальпингостомии.

Проводилось исследование состояния здоровья мужчин согласно приказам Министерства здравоохранения РФ, действующим на момент исследования: возраст, вредные привычки, заключение андролога по результатам анализа морфологии спермограммы (с MAR-тестом) и мазка на инфекции, передаваемые половым путём (ИППП). Эякулят исследовали после полового воздержания в течение 3–5 дней и оценивали по общепринятым критериям, опубликованным в руководстве ВОЗ (2010) по исследованию и обработке эякулята. Всего обследовано 126 пациенток и их партнёров.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Лабораторные исследования включали: общий анализ крови и мочи, исследование и определение в крови основных биохимических показателей, отражающих функцию печени и почек, липидный профиль, свёртывающую и противосвёртывающую системы крови, группу крови, резус-фактор, бактериоскопические и бактериологические исследования отделяемого

половых органов. Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), выявлялись с применением методов полимеразной цепной реакции (10 видов возбудителей). Для обнаружения атипичных клеток в отделяемом половых органов проводили PАР-тест.

**Гормональное исследование.** Проводили иммуноферментным методом на аппарате УНИПЛАН с матричным принтером (АИФР-01, 2005), иммунохроматографический анализ – на аппарате Cobase 411 (2010). Гормональный профиль определялся уровнем гормонов в крови: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, ТТГ, св. Т4, свободный и общий тестостерон, кортизол, ДГЭА-С, 17-ОН-прогестерон, АМГ, ингибин В на 2–5-й день менструального цикла (МЦ), прогестерон определялся на 20–22 день МЦ [34].

#### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

**Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией** проводилось на аппарате «SAMSUNG SonoAce R7» (Южная Корея) трансабдоминальным (2–8 МГц) и трансвагинальным датчиком (9–13 МГц) в режиме двухмерной серой шкалы (В-mode), цветового доплеровского картирования (С-mode), импульсного спектрального доплеровского режима (D-mode) и 2D-энергетического доплера. Измеряли пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) сосудов в строме яичника, пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС) и рассчитывали электронным способом, получая три одинаковых последовательных сигнала хорошего качества. Показатели доплерометрии яичника варьируют на протяжении всего менструального цикла. В норме артериальная волна имеет низкую скорость и низкую резистентность. Нормальные значения: индекс резистентности (ИР) от 0,45 до 0,48 для овулирующего яичника и от 0,45 до 0,60 – для неовулирующего. Пульсационный индекс (ПИ) 0,62–0,7 для овулирующего фолликула и от 0,55 до 0,85 – для неовулирующего [70].

Всем пациенткам многократно проводилось УЗИ органов малого таза: при первичном обращении, при динамическом наблюдении в процессе лечения, перед и после проведённых внутриматочных и лапароскопических

вмешательств, в процессе подготовки к программам ВРТ. Всего было выполнено 1780 исследований. При проведении УЗИ органов малого таза оценивали размеры матки, шейки матки, придатков, М-эхо, структуру и кровотоки эндометрия и миометрия, наличие аномалий. Проводили доплерографию яичников.

Объём матки вычисляли по формуле: (длина × толщина × ширина) × 0,457 (см<sup>3</sup>). Объём яичников: (длина × ширина × толщина) × 0,532 (см<sup>3</sup>) [70].

Овариальный резерв оценивали на основании двух критериев: уровня антимюллерова гормона (АМГ) и количества антральных фолликулов (КАФ).

Уровень АМГ определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови на 2–5-й день МЦ.

КАФ определяли с помощью УЗИ на 5–7-й дни МЦ автоматически, при построении объёмной 3D реконструкции каждого яичника, на аппарате «SAMSUNG sonoAce R7» (Южная Корея).

Снижение овариального резерва устанавливали в соответствии с приказом МЗ РФ от 31.07.2020 г. № 803н при сочетании уровня АМГ менее 1,2 нг/мл и КАФ в обоих яичниках суммарно менее 5. Была произведена оценка индекса сосудистого сопротивления (ПИ и ИР) в яичниковой артерии и в её стромальных ветвях.

Во время ультразвукового исследования органов малого таза по показаниям на 5–7-й день менструального цикла проводили дополнительную эхогистеросальпингографию (вводили стерильный физиологический раствор 0,9 % хлорида натрия) для проверки проходимости маточных труб. Всего было выполнено 34 исследования.

**Гистеросальпингография (ГСГ)** Проводилась оценка проходимости маточных труб по модификации Ю.В. Бобышева. Через катетер в область фаллопиевых труб порционно (около 3 мл) вводилось контрастное вещество (водорастворимый раствор верографина 76 %). Затем последовательно проводилось несколько рентгеновских снимков маточных труб (рентгеновский аппарат системы STEINMANN). Всего выполнено 23 исследования.

**Гистероскопия.** Оценка состояния эндометрия с последующим взятием биопсии эндометрия для гистологического анализа проводилась с помощью аппарата «Альфа-скоп». Параметры: гистеропомпа «Эндомед»: давление 100–170 мм рт. ст.; поток 250 мл/мин. Оценивалось состояние и цвет слизистой оболочки цервикального канала и эндометрия, углы маточных труб, наличие патологических образований (синехий, полипов, аденомиоза, миом матки). Всего выполнено 18 исследований.

**Лапароскопические операции.** Были проанализированы анамнестические данные пациенток и медицинская документация. Показаниями к тубэктомии являлись: гидросальпинкс, эктопическая беременность, непроходимость маточных труб после реконструктивно-пластических операций, выраженный спаечный процесс в малом тазу с непроходимостью маточных труб в качестве подготовки перед применением методов ВРТ. Биоптаты, полученные в ходе лапароскопических операций, подвергались гистологическому исследованию.

**Методы ВРТ.** Всего применили 126 протоколов стимуляции суперовуляции: 50 – с агонистами гонадотропин релизинг гормонами (аГнРГ) и 76 – с антагонистами гонадотропин релизинг гормонами (антГнРГ).

Из 94 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием применены: у 43 (45,7 %) пациенток протоколы с аГн-РГ, у 51 (54,3 %) пациентки протоколы с ант-Гн-РГ. У 21 пациентки применили ЭКО/ИКСИ, с учётом возраста пациенток и предыдущих попыток.

Из 32 пациенток с сочетанным бесплодием: у 25 (78,1 %) пациенток применили протоколы с антГн-РГ, а у 7 (21,9 %) пациенток – протоколы с аГн-РГ. С учётом анамнеза и предыдущих попыток ЭКО, в основном использовалась программа ЭКО в 26 (81,2 %) случаях, в 6 (18,8 %) случаях – ЭКО/ИКСИ. В ходе проведения программы ЭКО у 3 (9,4 %) пациенток с сочетанием трёх факторов бесплодия развился СГЯ лёгкой степени тяжести [47].

**Оценка эмбрионов.** Оценка качества и зрелости ооцитов, их идентификация, определение оптимального времени для инсеминации

проводились на основе разработанных критериев оценки зрелости яйцеклеток по объёму, плотности ооцит/комплекса бугорка (ОКБ), а также по состоянию окружающих клеток бугорка и лучистого венца [12, 81].

В результате оплодотворения образуются эмбрионы, которые на стадии бластоцисты представляют собой сферу, состоящую из трофэктодермы (трофобласта, из которого формируются экстраэмбриональные структуры) и эмбриобласта (клетки зародыша).

Эмбрионы для переноса в матку подбирались на основании морфологических и пролиферативных критериев бластомеров, а также степени фрагментации (умеренная фрагментация – 10–25 %, выраженная – 25–50 %) [12, 57, 82].

Классификация качества эмбрионов: 1. Удовлетворительное: –  $\geq 4$  клеток (день 3), нет отставания деления (деление имело место в течение последних 24 часов),  $< 20$  % фрагментации. 2. Нормальное развитие:  $\geq 6$  клеток (3 день),  $< 20$  % фрагментации (3 день). 3. Высокое качество: 4–5 клеток (2 день),  $\geq 7$  клеток (3 день),  $< 20$  % фрагментации (3 день), одинаковый размер бластомеров (день 3) [12, 82] (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация качества эмбрионов по D. Gardner

| Эмбрионы | Качество                               |
|----------|--|
| Отличные | Больше, чем 3 AA                       |
| Хорошие  | 3-6 AB, 3-6 BA, 1-2 AA                 |
| Средние  | 3-6 BB, 3-6 AC, 3-6 CA, 1-2 AB, 1-2 BA |
| Плохие   | 1-6 BC, 1-6 CB, 1-6 CB, 1-6 CC, 1-2 BB |

Примечание: размер полости оценивают цифрой от 1 до 4-х. 5 – бластоциста совершила «хетчинг», 6 – бластоциста полностью вышла из оболочки. Внутриклеточную массу и трофэктодерму оценивают буквами от А до С. Первая буква в оценке качества будет относиться к внутриклеточной массе, вторая – к качеству трофэктодермы. Буквенные обозначения следует понимать так: наивысшее качество оценивается буквой А, наихудший вариант развития внутриклеточной массы и трофэктодермы обозначается буквой С.

## 2.3 Патоморфологические исследования

### 2.3.1 Исследование фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации

Исследование фолликулярной жидкости проводилось методом клиновидной дегидратации. Во время пункции фолликулов получали фолликулярную жидкость и исследовали её этим методом, разработанным академиком РАН, проф. В.Н. Шабалиным и проф. С.Н. Шатохиной в 1991 году [38, 47, 104]. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

| Особенности морфологической картины у пациенток с различными факторами бесплодия, n = 126 (100 %) |                 |  |                 |  |                 |   |  |
|---|-----------------|--|-----------------|--|-----------------|---|--|
| 1 группа<br>Трубно-перитонеальное бесплодие без тубэктомии  |                 | 2 группа<br>Трубно-перитонеальное бесплодие с тубэктомией. |                 | 3 группа<br>Трубно-перитонеальное и ановуляторное (СПЯ). |                 | 4 группа<br>Трубно-перитонеальное, ановуляторное (СПЯ) и маточное (гиперплазии эндометрия). |  |
| 1. Нормофация<br>n = 20 (15,9 %)  |                 | 2. Упорядоченная<br>n = 74 (58,7 %)                        |                 | 3. Реактивная<br>n = 18 (14,3 %)                         |                 | 4. Хаотичная<br>n = 14 (11,1 %)   |  |
| 1А<br>Фации, Б+   | 1В<br>Фации, Б- | 2А<br>Фации, Б+  | 2В<br>Фации, Б- | 3А<br>Фации, Б+  | 3В<br>Фации, Б- | 4<br>Фации, Б-  |  |
| 14<br>(70,0 %)  | 6<br>(30,0 %)   | 24<br>(32,4 %)   | 50<br>(67,6 %)  | 6<br>(33,3 %)  | 12<br>(66,7 %)  | 14<br>(100 %)   |  |
| <i>Программа для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ»</i>   |                 |  |                 |  |                 |   |  |

Рисунок 4 – Дизайн клинического исследования:  
анализ фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации

Для исследования применялась ФЖ, полученная путём аспирации содержимого нескольких фолликулов во время пункции. Затем 0,5 мл ФЖ помещали в пробирку Eppendorf. Нанесение ФЖ на предметное стекло осуществлялось одноканальным дозатором серии Black для метода обратного дозирования. Оставшееся количество ФЖ помещали в холодильник. Медицинская

технология разрешена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (ФС № 2009/155 от 15 июня 2009 г.) [116].

Анализ ФЖ проводился на основании методических рекомендаций МЗ РФ № 96/165 от 1998 года «Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патологии» [116].

При анализе ФЖ исследованию подвергалось два объекта: фация, полученная из свежее-взятой ФЖ (исходная фация ФЖ, И-фация), в которой происходят текущие биохимические процессы; фация, полученная из ФЖ, хранившейся в течение суток при температуре 4–8 °С (суточная фация ФЖ, С-фация, в фазе завершённых ферментативных процессов). Это позволяет получить более полную информацию о состоянии метаболизма и характеризовать степень устойчивости патофизиологических механизмов в организме человека [118, 119, 120, 121].

ФЖ наносилась автоматической микропипеткой в количестве 20 мкл на предварительно подготовленное предметное стекло. Диаметр капли на предметном стекле составлял 5–7 мм, средняя толщина около 1 мм. Капля высушивалась при  $t = 25$  °С, относительной влажности воздуха 60,0–70,0 %, минимальной подвижности воздуха в течение 18–24 часов [120, 121].

Микроскопия структур фаций ФЖ изучена с помощью стереомикроскопа MZ12 фирмы «Leica» (Германия), оснащённого видеокамерой Pixera, с использованием программы «Морфотест». Фотографии получали при различных увеличениях от  $\times 80$  до  $\times 400$ . Оценка фаций ФЖ проведена в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ № 96/165 «Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патологии» [46, 104, 116]. Электронная база фотографий фаций ФЖ насчитывала 892 фотографии (рисунок 5).

В результате кристаллизации биологических жидкостей происходит фазовый переход из жидкого в твёрдое состояние, образуется фация, которая является индивидуальным структурным макропортретом физиологических и патологических процессов в организме [115, 117, 120, 121].

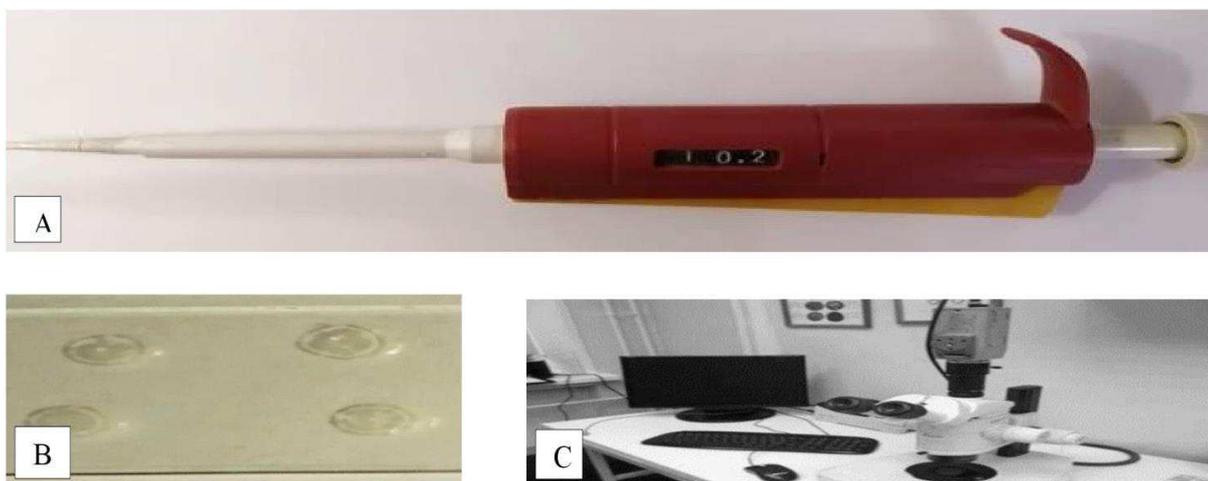


Рисунок 5 – Оборудование для клиновидной дегидратации:  
 А – одноканальный дозатор «Блек» (20 мкл); В – предметное стекло с И- и С-фациями; С – стереомикроскоп MZ12 «Leica» (Германия)

В фации выделяют сектора, очерченные радиальными трещинами. Округлые образования в фации называются конкрециями, они характеризуют энергетическую активность белковых молекул: чем больше конкреций, тем выше их энергетическая ёмкость (рисунок 6) [117, 118, 119, 120, 121].

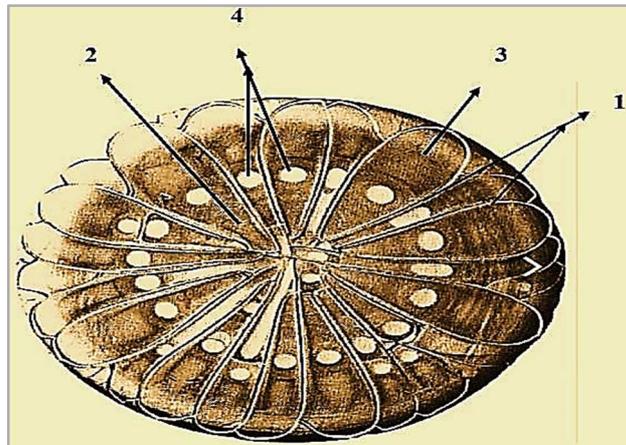


Рисунок 6 – Фация сыворотки крови здорового человека: 1 – трещины; 2 – сектор; 3 – отдельность; 4 – конкреции

В норме БЖ, имеют однородную структуру, компактность которой обусловлена мономерами. В результате возникают однородные радиальные трещины. В сухой капле БЖ выделяют три зоны:

- 1 – краевая, периферийная (белковая) зона;
- 2 – переходная (промежуточная), средняя зона (белки, липиды, соли);
- 3 – внутренняя, центральная (солевая) зона [39].

Разделение компонентов БЖ происходит в зависимости от массы молекул:

1. Низкомолекулярные компоненты (центральная зона): молекулы воды (0,26 нм), ионы Na и Cl (0,3 нм) [39]. Широкая центральная зона является маркером развития ацидоза [120, 121].

2. Средне-молекулярные компоненты: молекулы массой от 500 до 5000 дальтон, располагаются в переходной зоне, в основном это белковые токсины.

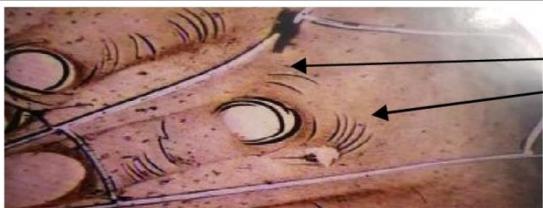
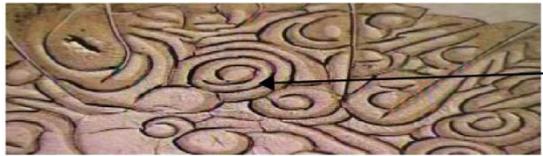
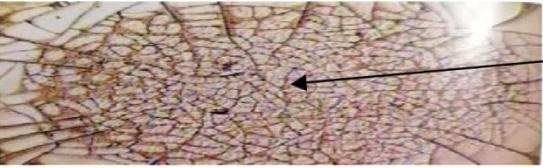
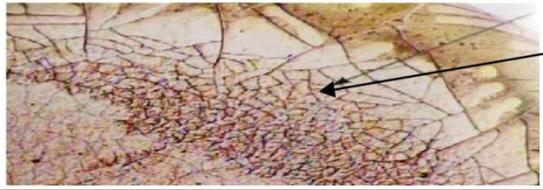
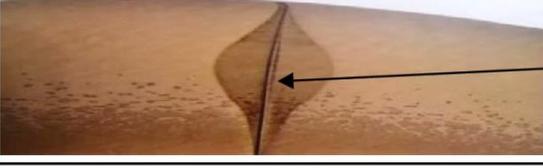
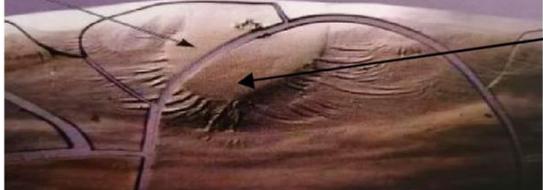
3. Высокомолекулярные компоненты (белковая зона): молекулы альбумина (3,6 нм), молекулы альбумина с токсинами, молекулы глобулинов, молекулы фибрина (22 нм), ЛПВП (12 нм), ЛПНП (25 нм), хиломикроны (до 1000 нм), агрегаты в виде остатков разрушенных клеток (до 1000 нм), эритроциты (10.000 нм) [39].

Белковая зона формируется за счёт альбуминов, являющихся мономерами, и благодаря своей высокой энергетической активности плотно сжимает солевые структуры, обеспечивая выраженную чёткость периферической зоны и формирование в ней структурных элементов: трещин, конкреций и т.д. [120, 121]. Чем больше белковая зона, тем выше диспротеинемия, приводящая к повышению концентрации связанного альбумина с крупными молекулами, что способствует увеличению белковой зоны [120, 121].

Широкая палитра всех метаболических процессов, возникающих при физиологических и патологических состояниях, отражает информацию о специфических структурах твёрдой фазы биологической жидкости. Изменение физических свойств БЖ существенным образом сказывается на формировании структур, возникающих при кристаллизации биожидкостей. Возникают аномальные и нерегулярные структуры (таблица 2) [117, 118, 119, 120, 121].

Шабалин В.Н. и Шатохина С.Н. выделяют 4 типа состояний организма: радиальный, упорядоченный (для здоровых) и иррадиальный (хаотичный), циркулярный (для патологий) [118, 120, 121]. Шабалин В.В. классифицирует 6 морфологических типов фаций сыворотки крови по степени тяжести патологии: нормальный, лёгкий, средний, тяжёлый, крайне тяжёлый и терминальный [115].

Таблица 2 – Основные и дополнительные патологические маркеры БЖ

| Структура маркера   | Описание  | Вид патологии   |
|---|---|---|
|    | Штриховые трещины   | Маркер компенсаторного развития капиллярной сети при ишемии |
|    | Жгутовые трещины  | Ишемическо-гипоксическое состояние                          |
|    | Трёхлучевые трещины в центре                                    | Хроническая ишемия головного мозга, интоксикация            |
|   | Трёхлучевые трещины в промежуточной зоне                        | Нарушение венозного оттока                                  |
|  | Гребешковые структуры   | Маркер ангиоспазма  |
|  | Маркер «лист»   | Маркер склерозирования                                      |
|  | Языковые поля   | Воспалительный процесс                                      |
|  | Токсическая бляшка – маркер хронической эндогенной интоксикации | Высокая концентрация метаболитов (патологические состояния) |

Примечание – Источники: Атлас структур не клеточных тканей человека в норме и патологии: [в 3 томах]. Т. 2: Морфологические структуры сыворотки крови / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина [121]; Атлас структур не клеточных тканей человека в норме и патологии: [в 3 томах]. Т. 1: Морфологические структуры мочи / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина [120].

### 2.3.2 Определение уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и его тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости

Дизайн определения уровней матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и его тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (ФЖ) и взаимосвязь с полученными результатами клиновидной дегидратации представлен на рисунке 7.

|   |                  |  |                 |  |                   |  |
|---|------------------|--|-----------------|--|-------------------|--|
| <b>1 группа</b><br>Трубно-перитонеальное бесплодие без тубэктомии                   |                  | <b>2 группа</b><br>Трубно-перитонеальное бесплодие с тубэктомией |                 | <b>3 группа</b><br>Трубно-перитонеальное и ановуляторное (СПЯ) |                   | <b>4 группа</b><br>Трубно-перитонеальное, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазии эндометрия) |
| 1. Нормофация<br>n = 20 (15,9 %)  |                  | 2. Упорядоченная<br>n = 74 (58,7 %)                              |                 | 3. Реактивная<br>n = 18 (14,3 %)                               |                   | 4. Хаотичная<br>n = 14 (11,1 %)  |
| 1А<br>Фации, Б+   | 1В<br>Фации, Б-  | 2А<br>Фации, Б+  | 2В<br>Фации, Б- | 3А<br>Фации, Б+  | 3В<br>Фации, Б-   | 4<br>Фации, Б-   |
| 14<br>(70,0 %)  | 6<br>(30,0 %)    | 24<br>(32,4 %)   | 50<br>(67,6 %)  | 4<br>(33,3 %)  | 20<br>(66,7 %)    | 14<br>(100 %)  |
| <b>Определение ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости (нг/мл), n = 40 (31,8 %)</b> |                  |  |                 |  |                   |  |
| n = 20  |                  |  | n = 20          |  |                   |  |
| ММП-1<br>Б+   | ММП-1<br>средняя | уровень ММП-1<br>высокий   |                 | ТИМП-1<br>Б+   | ТИМП-1<br>средняя | уровень ТИМП-1<br>высокий  |
| 1,4 ± 0,1   | 4,9 ± 1,0        | 7,9 ± 1,7  |                 | 2400–2450  | 2464,2 ± 64,3     | 2694,4 ± 87,8  |
| воспаление →  |                  |  |                 | фиброз →   |                   |  |

Рисунок 7 – Дизайн клинического исследования: корреляция уровней металлопротеиназ и ингибиторов с морфологическими маркерами

В научно-исследовательском медико-биологическом центре (НИМБЦ НИТИ им. С.П. Капицы УлГУ, действующая лицензия ФС 73-01-000625 от 19.03.14 г.) выполняли определение уровня содержания ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ иммуноферментным методом. Исследование ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ, находившихся в морозильной камере при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , определяли методами количественного твёрдофазного иммуноферментного анализа типа

«сэндвич» (ИФА: ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – метод определения с помощью иммуносорбентов, связанных с ферментами; с использованием тест-системы фирмы «R&D Systems» (США)). Иммуноферментный анализ выполняли на автоматическом планшетном фотометре Thermo Scientific Multiskan FC (США, 2012). Концентрацию ММП-1 устанавливали с помощью наборов Matrix metalloproteinase-1 (набор Human MMP-1 Quantikine ELISA Kit, R&D System, США). ТИМП-1 определяли с помощью наборов eBioscience (набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, США, 2012) [34, 47, 48, 104].

## 2.4 Статистическая обработка данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel 2019 для Windows 10. Статистический анализ проведён с помощью прикладной программы «Statistica 10.0». По абсолютным числам сформированы вариационные ряды.

Вычислены средние величины ( $M$ ) и среднее арифметическое ( $m$ ). С помощью среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ) показано, насколько в среднем отклоняются значения признака от их среднего значения. Это мера надёжности средней величины: чем оно меньше, тем точнее среднее арифметическое.

Оценка различий средних значений двух выборок, распределённых по нормальному закону, проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

С помощью непараметрического теста Колмогорова-Смирнова оценивались существенные различия между распределениями двух выборок, в том числе, для оценки соответствия распределения исследуемой выборки нормальному закону,

при этом указывались величины – медиана, верхний и нижний квартили (Me (Q1; Q3)). Разность между минимальным и максимальным значением признака определялась с помощью размаха вариации (R).

Исследование связи между фактором риска и исходом осуществлялось с помощью четырёхпольных таблиц сопряжённости. Для анализа использовался критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Он позволяет оценить значимость различий между фактическим и теоретическим количеством исходов, которое можно ожидать при справедливости нулевой гипотезы: чем больше значение  $\chi^2$ , тем больше зависимость между переменными. Значения, близкие к 0, свидетельствуют о независимости переменных. Если ожидаемые значения в каждой из ячеек таблицы меньше 5, вместо критерия хи-квадрат применяют точный критерий Фишера, характеризующий частоту определённого признака, с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Для одномоментных исследований типа случай-контроль вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) [104]. Этот показатель отображает отношение шансов развития заболеваний среди популяции, подвергшейся воздействию, к шансам развития заболевания в популяции, не подвергшейся воздействию (отношение доли участников исследования, у которых выявлен тот или иной клинический исход, к доле участников, у которых данный исход не развился). Если нижняя граница 95 % доверительного интервала превышает 1, это неопровержимо доказывает, что явление действительно имеет место.

Частоту развития определённого исхода в группах сравнения вычисляли с помощью относительного риска (ОР) с его 95 % доверительным интервалом. При  $ОР > 1$  частота развития изучаемого исхода выше в основной группе, при  $ОР < 1$  – ниже. При низкой частоте развития исхода этот показатель близок к отношению шансов.

Для изучения взаимосвязей между переменными, позволяющим не только выявлять зависимости, но и предсказывать значение одной переменной на основе другой, применялся корреляционно-регрессионный анализ

(коэффициент корреляции Пирсона) ( $r$ ). Он включает два этапа: корреляционный и регрессионный. Корреляционный анализ выявляет связь между переменными и оценивает её тесноту и силу по шкале Чеддока, а регрессионный – устанавливает форму зависимости и позволяет определить уравнение, описывающее её.

Используя уравнение парной линейной регрессии:  $y = f(x) + e$ , определяли, на какую величину в среднем изменится результативный признак ( $Y$ ), если переменная – факторный признак ( $X$ ) увеличится на единицу своего измерения [104].

Для определения доли (в процентах) изменений, обусловленных влиянием факторных признаков, в общей изменчивости результативного признака вычисляли коэффициент детерминации ( $r^2$ ).

На основе логистической модели применили прогнозирование вероятного возникновения события по значениям множества признаков путём его сравнения с логистической кривой. Эта регрессия выдаёт ответ в виде вероятности бинарного события (1 или 0). Для этого вводится зависимая переменная ( $y$ ), принимающая лишь одно из двух значений – как правило, это числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (признаков) – вещественных  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Для построения математической модели применялась теория «Элементы теории множеств». Для создания программы для ЭВМ: Тип ЭВМ: IBM PC – совмест. ПК. Язык: C#. ОС: Windows XP/2000/Vista/7/8/10. Объём программы: 1 Мб.

### ГЛАВА 3.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

### 3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, применивших методы вспомогательных репродуктивных технологий

В проспективное исследование с ТПБ вошли 94 (100 %) пациентки. Результаты текущего этапа исследования опубликованы в статье «Сравнительный анализ качества ооцитов у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий» [104].

Зависимость исходов ВРТ от возраста представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты ВРТ у пациенток с ТПБ (n = 94) в зависимости от возраста

| Возраст, лет  | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %)             |                            | группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %)               |                             |
|---|--|----------------------------|---|-----------------------------|
|   | 1А, Б+,<br>№ = 14 (70,0 %)                                     | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)                                   | 2В, Б -,<br>n = 50 (67,6 %) |
| 24–30 лет   | 3 (21,4 %)   | 2 (33,3 %)                 | 9 (37,5 %)  | 18 (36,0 %)                 |
| 31–36 лет   | 11 (78,6 %)  | 4 (66,7 %)                 | 7 (29,2 %)  | 24 (48,0 %)                 |
| 37–40 лет   | –  | –                          | 8 (33,3 %)  | 8 (16,0 %)                  |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А; 1В, 2А; 2В)  | 33,0 (σ: 2,6); 31,0 (σ: 0,9)<br>(t = 1,8; p = 0,08), p > 0,05  |                            | 32,7 (σ: 4,6); 32,4 (σ: 3,9)<br>(t = 0,3; p = 0,78), p > 0,05 |                             |
| М ± m, (σ),<br>p < 0,05 (1 и 2 группы)  | 32,0 (σ: 2,2) и 32,3 (σ: 4,1)<br>(t = 0,5; p = 0,64), p > 0,05 |                            |   |                             |
| Примечание: 1А, 1В – подгруппы 1-й группы; 2А, 2В – подгруппы 2-й группы. Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программе ВРТ, Б – пациентки, у которых беременность не наступила в программе ВРТ. |  |                            |   |                             |

Из таблицы 3 видно, что при проведении сравнительного анализа по возрасту различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Средний возраст пациенток составил 32 года ( $\sigma$ : 3,8), без статистически значимых различий между группами с наступлением беременности (33 года,  $\sigma$ : 3,9) и неудачным исходом (32 года,  $\sigma$ : 3,7) ( $t = 0,7$ ;  $p = 0,46$ ). Беременность наступила у 38 (40,4 %) женщин, неудачный исход – у 56 (59,6 %).

Оценка значимости различий исходов по социальным факторам представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Социальный статус пациенток с ТПБ

| Социальные факторы       | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                            | группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                             |
|--------------------------|--|----------------------------|---|-----------------------------|
|                          | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)                         | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)                     | 2В, Б -,<br>n = 50 (67,6 %) |
| <i>Место жительства</i>  |  |                            |   |                             |
| Город                    | 12 (85,7 %)  | 6 (100 %)                  | 9 (37,5 %)                                      | 28 (56 %)                   |
| Село                     | 2 (14,3 %)   | –                          | 15 (62,5 %)                                     | 22 (44,0 %)                 |
| <i>Образование</i>       |  |                            |   |                             |
| Высшее                   | 2 (14,3 %)   | 4 (66,7 %)                 | 9 (37,5 %)                                      | 18 (36,0 %)                 |
| Среднее                  | 12 (85,7 %)  | 2 (33,3 %)                 | 15 (62,5 %)                                     | 32 (64,0 %)                 |
| <i>Социальный статус</i> |  |                            |   |                             |
| Рабочие                  | 4 (28,6 %)   | –                          | 10 (41,7 %)                                     | 13 (26,0 %)                 |
| Служащие                 | 6 (42,8 %)   | 6 (100 %)                  | 10 (41,7 %)                                     | 21 (42,0 %)                 |
| Домохозяйки              | 4 (28,6 %)   | –                          | 4 (16,7 %)                                      | 16 (32,0 %)                 |
| <i>Состояли в браке</i>  |  |                            |   |                             |
| В 1 браке                | 14 (100 %)   | 6 (100 %)                  | 20 (83,3 %)                                     | 47 (94,0 %)                 |
| Во 2 браке               | –  | –                          | 4 (16,7 %)                                      | 3 (6,0 %)                   |

Данные таблицы 4 показывают, что почти равное количество пациенток проживало в городе – 55 (58,5 %) и в сельской местности – 39 (41,5 %). Высшее образование было у 33 (35,1 %), среднее – у 61 (64,9 %) пациенток. В основном обследуемые относились к служащим – 43 (45,7 %), рабочих было 27 (28,7 %), домохозяек – 24 (25,5 %). Состояли в первом браке 87 (92,6 %) пациенток.

Влияние соматической патологии на результативность представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Соматические заболевания у пациенток с ТПБ

| Соматические заболевания   | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %)                          |                            | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %)                          |                             |
|--|---|----------------------------|--|-----------------------------|
|  | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)  | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)  | 2В, Б -,<br>n = 50 (67,6 %) |
| Частые простудные заболевания  | 2 (14,3 %) *  | 6 (100 %) *                | 10 (41,7 %) *  | 35 (70,0 %) *               |
| Болезни органов дыхания  | –   | –                          | –  | 2 (4,0 %)                   |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы                                  | 6 (42,9 %)  | 2 (33,3 %)                 | 1 (4,2 %) *  | 13(26,0 %) *                |
| Болезни органов пищеварения  | 2 (14, 3 %)   | –                          | 2 (8,3 %)  | 10 (20,0 %)                 |
| Болезни почек и мочевыделительной системы                                | 2 (14,3 %)  | –                          | 1 (4,2 %)  | 8 (16,0 %)                  |
| Заболевания щитовидной железы  | –   | –                          | –  | –                           |
| Ожирение   | 4 (28, 6 %)   | –                          | –  | 4 (8,0 %)                   |
| Дефицит массы тела   | –   | –                          | –  | 8 (16,0 %) *                |
| ВСЕГО  | 16  | 8                          | 23   | 80                          |
| На 1 пациентку   | 1,1   | 1,3                        | 0,6  | 1,6                         |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А; 1В, 2А; 2В)                                 | 2,0 ± 0,8; 1,0 ± 0,81<br>(σ: 2,1); (σ: 2,1)<br>(t = 0,4; p = 0,7), p > 0,05 |                            | 1,8 ± 1,3; 10,5±4,2<br>(σ: 3,4; (σ: 10,7)<br>(t = 2,1; p = 0,05), p < 0,05 |                             |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)                                   | 3,0 ± 1,3 (σ: 3,4) и 11,8 ± 5,4(σ: 14,3)<br>(t = 1,6; p = 0,1), p > 0,05    |                            |  |                             |
| Примечание – * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05. |   |                            |  |                             |

Данные таблицы 5 показывают, что при проведении сравнительного анализа у пациенток 2-й группы (2А; 2В) достоверно больше соматической патологии в подгруппе (2В) (t = 2,1; p = 0,05), p < 0,05. У них были частые простудные заболевания (ОШ = 3,3; 95 % ДИ = 1,2; 8,9),  $\chi^2 = 5,5$ , p = 0,02,

$F = 0,02$ ,  $p < 0,05$ , заболевания сердечно-сосудистой системы (ОШ = 8,0; 95 % ДИ = 0,9; 65,8),  $\chi^2 = 5,0$ ,  $p = 0,003$ ,  $F = 0,02$ ,  $p < 0,05$  и дефицит массы тела (ОШ = 4,4; 95 % ДИ = 0,5; 37,2),  $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,04$ ,  $F = 0,05$ ,  $p < 0,05$ . Выявлена корреляционная зависимость влияния соматической патологии на неудачи ВРТ ( $r = 0,9$ ,  $t = 8,2$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,9$ ) [104].

При проведении сравнительного анализа соматической патологии у пациенток 1-й группы (1А; 1В) выявлено, что пациентки подгруппы 1В чаще болели простудными заболеваниями (ОШ = 30,0; 95 % ДИ = 2,2; 41,1),  $\chi^2 = 12,9$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,0007$ ,  $p < 0,05$ . Однако, при проведении корреляционного анализа выявлена слабая зависимость влияния данной патологии на успешность программ ВРТ ( $r = 0,3$ ,  $t = 0,6$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,06$ ) [104].

Результаты менструальной функции представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты менструальной функции у пациенток с ТПБ

| Менструальная функция  | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                            | группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                            |
|--|--|----------------------------|---|----------------------------|
|  | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)                         | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)                     | 2В, Б –<br>n = 50 (67,6 %) |
| Возраст менархе, лет<br>(Me (Q1 Q2))                             | 13 (13; 14)  | 12 (12;12)                 | 13 (12; 14)                                     | 14 (13; 14)                |
| Своевременное менархе (12–14 лет)                                | 12 (85,7 %)  | 2 (33,3 %)                 | 22 (91,7 %)                                     | 37 (74,0 %)                |
| Раннее менархе   | –  | –                          | –   | 2 (4,0 %)                  |
| Позднее менархе  | 2 (14,3 %)   | 4 (66,7 %)                 | 2 (8,3 %)                                       | 11 (22,0 %)                |
| Не регулярные  | –  | –                          | –   | –                          |
| АМК <sup>1</sup>   | 6 (42,9 %)   | –                          | 5 (20,8 %)                                      | 6 (12,0 %)                 |
| Дисменорея   | 4 (28,6 %)   | –                          | 8 (33,3 %)                                      | 18 (36,0 %)                |
| Примечание – АМК <sup>1</sup> – аномально-маточное кровотечение. |  |                            |   |                            |

Данные таблицы 6 показывают, что средний возраст менархе у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия составил  $13 \pm 1$  год. Почти четверть 30 (31,9 %) пациенток отмечали болезненные менструации, у 17 (18,1 %) менструации были обильными. При проведении корреляционного анализа

влияния особенностей менструальной функции на исход ВРТ – у пациенток 1-й группы (1А; 1В) выявлено слабое влияние ( $r = -0,3$ ,  $t = 0,4$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,007$ ), а у пациенток 2-й группы (2А;2В) – высокое ( $r = 0,8$ ,  $t = 1,9$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,6$ ).

Результаты репродуктивной функции представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты репродуктивной функции у пациенток с ТПБ

| Репродуктивная функция   | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                            | группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                             |
|--|--|----------------------------|---|-----------------------------|
|  | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)                         | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)                     | 2В, Б -,<br>n = 50 (67,6 %) |
| Средний возраст начала половой жизни (Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )) | 19<br>(16; 20)                                     | 17<br>(16; 17)             | 18<br>(16,5; 19)                                | 18<br>(17; 19)              |
| <i>Вид бесплодия</i>   |  |                            |   |                             |
| Первичное  | 6 (42,9 %)   | 0 ( %)                     | 9 (37,5 %)                                      | 21 (42,0 %)                 |
| Вторичное  | 8 (57,1 %)   | 6 (100 %)                  | 15 (20,3 %)                                     | 29 (58,0 %)                 |
| <i>Длительность бесплодия</i>  |  |                            |   |                             |
| до 3 лет   | 4 (28,6 %)   | 6 (100 %)                  | 13 (54,2 %)                                     | 21 (42,0 %)                 |
| от 4 лет до 9 лет  | 8 (57,1 %)   | –                          | 9 (37,5 %)                                      | 26 (52,0 %)                 |
| более 10 лет   | 2 (14,3 %)   | –                          | 2 (8,3 %)                                       | 3 (6,0 %)                   |
| <i>Методы контрацепции</i>   |  |                            |   |                             |
| Оральные контрацептивы   | 4 (28,6 %)   | –                          | 2 (8,3 %)                                       | 12 (24,0 %)                 |
| Внутриматочная   | –  | –                          | 3 (12,5 %)                                      | 3 (6,0 %)                   |
| Барьерная  | –  | –                          | 3 (12,5 %)                                      | 5 (10,0 %)                  |

Данные таблицы 7 показывают, что средний возраст начала половой жизни у пациенток с ТПБ составил  $18 \pm 2$  лет. У 58 (61,7 %) пациенток было вторичное бесплодие. У 50 (53,2 %) пациенток длительность бесплодия была свыше 4 лет. При проведении корреляционного анализа влияния длительности бесплодия на исход ВРТ было установлено, что чем длительнее бесплодие ( $> 4$  лет) у пациенток с тубэктомией, тем меньше шансов на наступление беременности в программах ВРТ (у пациенток 2-й группы (сравнение 2А;2В):  $r = 0,8$ ,  $t = 12,7$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,7$ ; у пациенток 1-й группы (сравнение 1А;1В):  $r = -0,2$ ,  $t = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,04$ ) [104].

Пациентки 1-й и 2-й группы применяли в качестве метода контрацепции оральные контрацептивы 18 (19,2 %), а пациентки 2-й группы использовали внутриматочную контрацепцию 6 (6,4 %), барьерный метод использовали 8 (8,5 %).

Результаты детородной функции пациенток представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты детородной функции у пациенток с ТПБ, n = 58

| Детородная функция<br>(код по МКБ–10)                            | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 14 (24,1 %)                          |                           | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 44 (75,9 %)                            |                            |
|--|---|---------------------------|--|----------------------------|
|  | 1А, Б+,<br>n = 8 (57,1 %)   | 1В, Б-,<br>n = 6 (42,9 %) | 2А, Б+,<br>n = 15 (34,1 %)   | 2В, Б-,<br>n = 29 (65,9 %) |
| О80.9 Роды   | –   | 4 (66,7 %)                | 7 (46,7 %)   | 15 (51,7 %)                |
| О03 Самопроизвольный выкидыш                                     | –   | –                         | 6 (40,0 %) **  | 10 (34,5 %) **             |
| О00.1 Эктопическая беременность                                  | –   | –                         | 14 (93,3 %) **   | 18 (62,1 %) **             |
| О04 Медицинские аборт  | 8 (100 %)   | 16 (2,7 на 1 пациентку)   | 8 (53,3 %)   | 30 (1,1 на 1 пациентку)    |
| О02.0 Неразвивающаяся беременность                               | –   | –                         | –  | 1 (3,4 %)                  |
| ВСЕГО  | 8   | 20                        | 35   | 74                         |
| На 1 пациентку   | 1,0   | 3,3                       | 2,3  | 2,6                        |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А;1В, 2А;2В)                           | 1,6 ± 1,8; 4,0 ± 3,5<br>(σ: 3,6); (σ: 6,9)<br>(t = 0,6; p = 0,5), p > 0,05  |                           | 7,0 ± 2,5; 14,8 ± 5,3<br>(σ: 5,0); (σ: 10,7)<br>(t = 1,3; p = 0,2), p > 0,05 |                            |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)                           | 5,6 ± 5,2 (σ: 10,4) и 21,8 ± 7,2 (σ: 14,4)<br>(t = 1,8; p = 0,08), p > 0,05 |                           |  |                            |
| Примечание – ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05. |   |                           |  |                            |

Данные таблицы 8 показывают, что по количеству беременностей различия не выявлены как при внутри-, так и при межгрупповом сравнении (p > 0,05). При сравнении пациенток 1-й и 2-й групп выявлены различия в перенесённых эктопических беременностях (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5),  $\chi^2 = 22,7$ , p < 0,001, F = 0,000, p < 0,05 и самопроизвольных выкидышах (ОШ = 7,4;

95 % ДИ = 0,9; 62,2,  $\chi^2 = 7,0$ ,  $p = 0,009$ ,  $F = 0,006$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, наличие патологических беременностей (эктопических, самопроизвольных выкидышей) приводит к неудачам в программах ВРТ ( $r = 0,7$ ,  $t = 1,2$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,5$ ).

Результаты гинекологических заболеваний и внутриматочной патологии представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Гинекологические заболевания и внутриматочная патология у пациенток с ТПБ

| Гинекологические заболевания, МКБ/10  | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %)                          |                            | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>№ = 74 (78,7 %)                             |                             |
|---|---|----------------------------|---|-----------------------------|
|   | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)  | 1В, Б -,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б +,<br>n = 24 (32,4 %)   | 2В, Б -,<br>n = 50 (67,6 %) |
| N70 Сальпингит и оофорит  | 8 (57,1 %) *  | 6 (100 %) *                | 18 (75,0 %) **  | 50 (100 %) **               |
| N70.9 Гидро-сальпинкс   | –   | –                          | 10 (41,7 %) **  | 32 (64,0 %) **              |
| N71 Воспалительные заболевания матки  | –   | 2 (33,3 %) **              | 11 (45,8 %) **  | 25 (50,0 %) **              |
| N72 Воспалительные болезни шейки матки  | 4 (28,6 %)  | 4 (66,7 %)                 | 16 (66,7 %)   | 33 (66,0 %)                 |
| N73.3 тазовый перитонит   | –   | –                          | –   | 6 (12,0 %)                  |
| N73.6 Тазовые перитонеальные спайки   | 12(85,7 %)  | 6 (100 %)                  | 13 (54,2 %)   | 50 (100 %)                  |
| Д27Доброкачественное новообразование яичника  | 2 (14,3 %)  | –                          | 10 (41,7 %) **  | 26 (52,0 %) **              |
| N84.0 Полип тела матки  | –   | –                          | –   | –                           |
| N84.1 Полип шейки матки   | –   | –                          | 8 (33,3 %)  | 12 (24,0 %)                 |
| ВСЕГО   | 26  | 18                         | 86  | 234                         |
| На 1 пациентку  | 1,9   | 3,0                        | 3,6   | 4,7                         |
| M ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А;1В, 2А;2В)  | 2,0 ± 1,1; 1,1 ± 0,7<br>(σ: 3,8); (σ: 2,3)<br>(t = 0,7; p = 0,5), p > 0,05  |                            | 6,6 ± 1,6; 18,0 ± 5,0<br>(σ: 5,6); (σ: 17,4)<br>(t = 2,2; p = 0,03), p < 0,05 |                             |
| M ± m, (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)  | 3,4 ± 1,7 (σ: 5,9) и 24,6 ± 6,6 (σ: 22,8)<br>(t = 3,1; p = 0,002), p < 0,05 |                            |   |                             |
| Примечание – 1А, 1В – подгруппы 1-й группы; 2А, 2В – подгруппы 2-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05; ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05. |   |                            |   |                             |

Данные таблицы 9 показывают, что при сравнительном анализе у пациенток 1-й группы, подгруппы 1В, достоверно больше гинекологической патологии за счёт различий в наличии хронического сальпингоофорита (ОШ = 16,3; 95 % ДИ = 1,8; 145,2),  $\chi^2 = 4,9$ ,  $p = 0,03$ ,  $F = 0,04$ ,  $p < 0,05$ .

При сравнительном анализе пациенток 1-й и 2-й групп, у пациенток 2-й группы были:

- гидросальпинксы (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4),  $\chi^2 = 12,5$ ,  $p < 0,002$ ,  $F = 0,00$ ,  $p < 0,05$ ;
- хронический сальпингоофорит (ОШ = 4,9; 95 % ДИ = 1,4; 17,3),  $\chi^2 = 6,8$ ,  $p = 0,01$ ,  $F = 0,02$ ,  $p < 0,05$ ;
- хронический эндометрит (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,8; 39,4),  $\chi^2 = 9,8$ ,  $p = 0,02$ ,  $F = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ;
- кисты яичников (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,9; 39,4),  $\chi^2 = 9,8$ ,  $p = 0,02$ ,  $F = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) [104].

Наличие данной гинекологической патологии значительно снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,6$ ).

Пациентки двух групп имели в анамнезе инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), представленные в таблице 10.

Данные таблицы 10 показывают, что количество перенесённых ИППП не различалось в группах при сравнении ( $p > 0,05$ ). Наличие ИППП значительно снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ (1А;1В:  $r = 0,8$ ,  $t = 4,1$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,7$ ; 2А; 2В:  $r = 0,8$ ,  $t = 3,9$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,7$ ; 1-й и 2-й группы:  $r = 0,9$ ,  $t = 5,4$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,8$ ) [104].

При проведении УЗИ органов малого таза трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками размеры матки составили средние показатели: для нерожавших женщин (длина  $45 \pm 3$  мм, ширина  $46 \pm 4$  мм, толщина  $34 \pm 1$  мм), для женщин, у которых были беременности, но не было родов (длина  $51 \pm 3$  мм, ширина  $50 \pm 5$  мм, толщина  $37 \pm 1$  мм), для рожавших женщин (длина  $58 \pm 3$  мм, ширина  $54 \pm 6$  мм, толщина  $40 \pm 2$  мм).

Таблица 10 – Воспалительные болезни женских органов, классифицируемые как ИППП (МКБ/10: N.74) у пациенток с ТПБ

| Инфекции<br>ИППП                         | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %)                         |                           | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %)                           |                            |
|--|--|---------------------------|---|----------------------------|
|  | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)   | 1В, Б-,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б+,<br>n = 24 (32,4 %)  | 2В, Б-,<br>n = 50 (67,6 %) |
| Candida infectio                         | 2 (14,3 %)   | 6 (100 %)                 | 5 (20,8 %)  | 18 (36,0 %)                |
| Ureaplasmosis                            | 4 (28,6 %)   | 4 (66,7 %)                | 9 (37,5 %)  | 18 (36,0 %)                |
| Chlamydia                                | 2 (14,3 %)   | 6 (100 %)                 | 5 (20,8 %)  | 8 (16,0 %)                 |
| CMV (Ig M)                               | –  | –                         | –   | 2 (4,0 %)                  |
| HSV (Ig M)                               | –  | –                         | –   | 6 (12,0 %)                 |
| Hpv infectio                             | –  | –                         | –   | 9 (18,0 %)                 |
| Syphilis                                 | –  | –                         | –   | 6 (12,0 %)                 |
| ВСЕГО                                    | 8  | 2,3                       | 19  | 67                         |
| На 1 пациентку                           | 0,6  | 2,7                       | 0,8   | 1,3                        |
| M ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А; 1В, 2А; 2В) | 0,8 ± 0,5; 1,6 ± 0,9<br>(σ: 1,4); (σ: 2,6)<br>(t = 0,8; p = 0,4), p > 0,05 |                           | 1,9 ± 0,9; 6,7 ± 2,3<br>(σ: 2,9); (σ: 6,8)<br>(t = 1,9; p = 0,06), p > 0,05 |                            |
| M ± m, (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)   | 2,4 ± 1,3 (σ: 3,9) и 8,6 ± 3,1 (σ: 9,4)<br>(t = 1,9; p = 0,06), p > 0,05   |                           |   |                            |

Состояние эндометрия соответствовало фазе цикла у большинства пациенток. При выявлении косвенных признаков (утолщение или «синдром тонкого» эндометрия, повышение эхогенности эндометрия, неровный контур эндометрия, изменения на доплерографии) выставлялся диагноз хронический эндометрит.

Размеры яичников варьировали от нормальных: длина 35 мм (25–40 мм), ширина 25 мм (15–30 мм), толщина 15 мм (10–20 мм), объём органа составлял примерно 4–8 кубических сантиметров, до уменьшенных размеров одного из яичников в результате произведённой резекции или его отсутствия в результате удаления.

Результаты УЗИ с доплерометрией яичников (5–7 день цикла) у пациенток с ТПБ представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты УЗИ с доплерометрией яичников (строма) у пациенток с ТПБ

| Показатель | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                           | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                            |
|------------|--|---------------------------|---|----------------------------|
|            | 1А, Б+,<br>n = 14 (70,0 %)                         | 1В, Б-,<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б+,<br>n = 24 (32,4 %)                        | 2В, Б-,<br>n = 50 (67,6 %) |
| ПИ         | 0,7 ± 0,1  | 0,8 ± 0,2                 | 0,9 ± 0,25  | 2,59 ± 0,2                 |
| ИР         | 0,53 ± 0,09  | 0,57 ± 0,08               | 0,66 ± 0,02                                       | 1,5 ± 0,09                 |
| ПСС, м/с   | 0,15 ± 0,02  | 0,13 ± 0,01               | 0,15 ± 0,02                                       | 0,13 ± 0,02                |

Данные таблицы 11 показывают, что, хотя доплерометрические показатели варьируют в течение менструального цикла, при ЦДК выявлялось достоверное повышение индексов сосудистого сопротивления (ПИ –  $2,59 \pm 0,2$  м/с, ИР –  $1,5 \pm 0,09$  м/с) в строма яичника у пациенток второй группы, подгруппы 2В. Пиковая систолическая скорость кровотока (ПСС) была в пределах нормы. Полученные данные свидетельствуют о нарушении кровоснабжения и о возможных ишемических процессах в ткани яичника.

Результаты зависимости результативности от возраста и вида проведённых гинекологических операций и возраста представлены в таблице 12.

Данные таблицы 12 показывают, что при сравнительном анализе не было выявлено различий по количеству перенесённых операций ( $t = 1,8$ ;  $p = 0,07$ ,  $p > 0,05$ ), поскольку, любое оперативное вмешательство оказывает негативное влияние на фертильность. На маточных трубах всего проведено 139 операции, что составило 1,9 операции на 1 пациентку.

По поводу гидросальпинксов проведено 42 (56,8 %) тубэктомии, причём, у 10 (41,7 %) пациенток с удачными исходами; у 32 (64,0 %) – с неудачными в программах ВРТ. При сравнительном анализе пациенток 1-й и 2-й групп установлено, что наличие гидросальпинксов и проведённых операций на маточных трубах по поводу данного заболевания повышают шансы на неудачный исход в программах ВРТ (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4),  $\chi^2 = 20,5$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,00$ ,  $p < 0,05$ .

У 44 повторно-беременных женщин – у 32 (72,7 %) проведено оперативных вмешательств по поводу эктопических беременностей: у 14 (93,3 %) пациенток подгруппы 2А, у 18 (62,1 %) – подгруппы 2В.

Таблица 12 – Результаты гинекологических операций у пациенток с ТПБ

| Оперативные вмешательства, МКБ/10  |  | 2 группа ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %)                            |   |
|--|--|---|---|
|  |  | 2А<br>Б+, n = 24 (32,4 %)<br>(абс., %), возраст,<br>M ± m (σ), p < 0,05   | 2В<br>Б-, n = 50 (67,6 %)<br>(абс., %), возраст,<br>M ± m (σ), p < 0,05 |
| Оперативные вмешательства на яичниках  |  | 4 (16,7 %)<br>(0,2 на 1 пациентку)  | 16 (32,0 %)<br>(0,3 на 1 пациентку)                                     |
| 1  | D 27 Цистэктомия                                     | 4 (16,7 %)<br>(27,5 ± 1,5 (σ: 2,7))                                       | 5 (10,0 %)<br>(29,4 ± 1,4 (σ: 2,7))                                     |
| 2  | D 27 Резекция яичников                               | – *   | 8 (16,0 %) *<br>(28,0 ± 0,6 (σ: 1,7))                                   |
| 3  | D 27 Овариэктомия                                    | –   | 3 (6,0 %)<br>(27,0 ± 2,1 (σ: 3,0))                                      |
| Оперативные вмешательства на маточных трубах   |  | 31<br>(1,6 на 1 пациентку)  | 88<br>(1,8 на 1 пациентку)  |
| 1  | N70.9 Тубэктомия по поводу гидросальпинкса           | 10 (41,7 %)<br>(30,7 ± 0,4 (σ: 1,1)) *                                    | 32 (64,0 %)<br>(34,8 ± 0,5 (σ: 2,8)) *                                  |
| 2  | O00.1 Тубэктомия по поводу эктопической беременности | 14 (93,3 %) <sup>1</sup><br>(28,1 ± 0,5 (σ: 1,8)) *                       | 18 (62,1 %) <sup>2</sup><br>(32,8 ± 0,4(σ: 1,4)) *                      |
| 3  | N73.6 Операции по поводу спаечного процесса          | 7 (29,2 %) *<br>(34,7±1,1 (σ: 1,5))                                       | 32 (64,0 %) *<br>(36,4 ± 0,4 (σ: 2,1))                                  |
| 3а   | N70 Операции по поводу сальпинголизиса               | 7 (29,2 %)<br>(32,9 ± 0,6, (σ): 1,4)                                      | 12 (24,0 %)<br>(31,5 ± 0,4 (σ: 1,2))                                    |
| 3б   | N70 Операции по поводу сальпингостомии               | –   | 20 (40,0 %) *<br>(33,6 ± 0,5 (σ: 1,9))                                  |
| 4  | N73.3 Операции по поводу тазового перитонита         | –   | 6 (12,0 %)<br>(32,4 ± 0,3 (σ: 2,0))                                     |
| ВСЕГО  |  | 35  | 104   |
| На 1 пациентку   |  | 1,8   | 2,1   |
| M ± m, (σ),<br>(2А; 2В), p < 0,05  |  | 5,0 ± 2,2 (σ: 5,6): 14,9 ± 5,1 (σ: 12,7)<br>(t = 1,8; p = 0,07), p > 0,05 |   |
| Примечание – 2А, 2В – подгруппы 2-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05; ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05. 14 <sup>1</sup> – показатель тубэктомии по поводу эктопической беременности из 15 повторно-беременных пациенток (2А); 18 <sup>2</sup> – показатель тубэктомии по поводу эктопической беременности из 29 повторно-беременных пациенток (2В). |  |   |   |

При сравнительном анализе пациенток 1-й и 2-й групп установлено, что проведённые тубэктомии по поводу эктопических беременностей повышают шансы на неудачный исход программ ВРТ (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5),  $\chi^2 = 22,7$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,000$ ,  $p < 0,05$  [104].

Всего операций по поводу спаечного процесса проведено у 39 (52,7 %) пациенток. При сравнительном анализе пациенток 2А; 2В подгрупп, у пациенток подгруппы 2В их было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), что повлияло на неудачный исход программ ВРТ (ОШ = 4,3; 95 % ДИ = 1,5; 12,4),  $\chi^2 = 7,9$ ,  $p = 0,005$ ,  $F = 0,006$ ,  $p < 0,05$ .

У 19 (25,7 %) пациенток с наличием спаек I–II степени проводился сальпинголизис, и в 7 (36,8 %) случаях наступила беременность. Спайки III–IV степени выявлялись у 20 (40,0 %) пациенток. Им проводилась сальпингостомия, однако, это не привело к восстановлению фертильности (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8),  $\chi^2 = 13,2$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,0002$ ,  $p < 0,05$ . В последующем, проведённые сальпингостомии привели к развитию послеоперационной эктопической беременности.

Таким образом, проведённый анализ оперативных вмешательств показал, что тубэктомии оказывают негативное влияние на наступление беременности в программах ВРТ. Однако, возникает вопрос – почему у 24 пациенток с тубэктомией был удачный исход?

При сравнительном анализе выявлены различия в возрасте пациенток при проведении тубэктомий по поводу гидросальпинксов: удачные исходы –  $30,7 \pm 0,4$  ( $\sigma$ : 1,1) лет, неудачные –  $34,8 \pm 0,5$  ( $\sigma$ : 2,8) лет ( $t = 5,7$ ;  $p = 0,00$ ;  $p < 0,05$ ) и по поводу эктопических беременностей: удачные исходы –  $28,1 \pm 0,5$  ( $\sigma$ : 1,8) лет, неудачные –  $32,8 \pm 0,4$  ( $\sigma$ : 1,4) лет ( $t = 7,3$ ;  $p = 0,00$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, пациентки 2-й группы, подгруппы 2В, были достоверно старше ( $p < 0,05$ ). Средний их возраст составил  $32,5 \pm 0,3$  ( $\sigma$ : 1,2) лет.

В 20 (27,0 %) случаях проводились операции на яичниках. Но следует отметить, что резекция яичников не была самостоятельной операцией, а выполнялась в полном объёме при проведении гинекологических операций при наличии патологических изменений в яичниках и маточных трубах.

У пациенток ПА подгруппы производилась цистэктомия в 4 (16,7 %) случаях, что не повлияло на исход программ ВРТ.

У пациенток 2В подгруппы проводили более радикальные операции в виде резекции яичников – в 8 (50,0 %) случаях (ОШ = 4,4; 95 % ДИ = 0,5; 37,2),  $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,038$ ,  $F = 0,04$ ,  $p < 0,05$ . У 3 (6,0 %) пациенток была проведена овариэктомия по поводу гнойного tuboовариального образования, осложнённого гнойным перитонитом, что, несомненно, повлияло на исход программ ВРТ.

По возрасту и проведённых операций на яичниках различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Средний возраст пациенток составил ( $27,8 \pm 0,6$  ( $\sigma: 2,1$ )) лет.

У пациенток 1-й группы оперативные вмешательства не проводились.

Очень важное значение имеет длительность с момента проведения операций (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение результативности операций в зависимости от возраста и длительности у пациенток 2-й группы

| Длительность с момента проведения оперативного вмешательства  | 2 группа                                       |   |
|---|--|---|
|   | ТПБ с тубэктомией, n = 74 (78,7 %)             |   |
|   | 2А<br>Б+, n = 24, (32,4 %)                     | 2В<br>Б-, n = 50, (67,6 %)  |
| 1–2 года<br>абс. (%), М ± m ( $\sigma$ ) лет  | 24 (100 %)<br>29,5 ± 1,6 ( $\sigma: 1,7$ ) лет | 22 (44,0 %)<br>8 (36,4 %), 29,4 ± 1,1 ( $\sigma: 2,0$ ) лет<br>6 (27,3 %), 34,3 ± 0,4 ( $\sigma: 2,1$ ) лет<br>8 (36,4 %), 36,7 ± 0,5 ( $\sigma: 1,1$ ) лет |
| Свыше 2-х лет<br>абс. (%), М ± m ( $\sigma$ ) лет   | –  | 28 (56,0 %)<br>10 (35,7 %), 27,7 ± 1,6 ( $\sigma: 1,7$ ) лет<br>18 (64,3 %), 32,4 ± 0,7 ( $\sigma: 1,0$ ) лет   |
| Примечание – I А, I В – подгруппы 1-й группы; II А, II В – подгруппы 2-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ. |  |   |

Из таблицы 13 видно, что у 46 (62,2 %) пациенток операции проведены до двух лет перед включением в программу ВРТ. Однако только у половины (52,2 %) пациенток в возрасте  $29,5 \pm 1,6$  ( $\sigma: 1,7$ ) лет наступила беременность. У остальных (47,8 %) пациенток были неудачи в программах ВРТ. Средний возраст этих пациенток был  $33,5 \pm 0,2$  ( $\sigma: 2,3$ ) лет.

Следует отметить, что у 16 (21,6 %) пациенток второй группы в возрасте 37–40 лет овариальный резерв был сохранен и находился в пределах референсных значений. Тубэктомия проведена подготовительным этапом при условии наличия гидросальпинкса или непроходимости маточных труб и выполнена за два года до включения в программу ВРТ.

У 28 (100 %) пациенток во 2В подгруппе операции были проведены более чем за два года до применения ВРТ. Возраст пациенток составил от 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) до 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет. Таким образом, независимо от возраста, перенесённые тубэктомии за период более двух лет перед применением ВРТ, привели к неудачам программ ВРТ.

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с ТБП № 1. Пациентка 30 лет, с первичным бесплодием. Ей проведена лапароскопическая операция по поводу спаечного процесса в малом тазу IV степени.

Из выписки протокола операции: тело матки нормальных размеров, без патологии, спаяно с крестцово-маточными связками и с прямой кишкой. Дугласово пространство не визуализируется. К крестцово-маточным связкам, прямой кишке и придаткам припаян большой сальник. Очагов эндометриоза не обнаружено. Яичники с обеих сторон не изменены, спаяны с брюшиной яичниковых ямок и с крестцово-маточными связками. Маточные трубы с перитубарными спайками по всей длине, фимбрии отсутствуют, произведена фимбриостоматопластика. При гидротубации после адгезиолизиса маточные трубы проходимы. При проведении гистероскопии – эндометрий без патологии. Через год после операции у пациентки проведена лапароскопическая операция, произведена тубэктомия справа по поводу правосторонней внематочной беременности. За последующие два года после операции проведена программа ВРТ. Результат – положительный.

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с ТПБ № 2. Пациентка 34 лет. Проведено три операции. Первая лапароскопическая операция – правосторонняя туботомия по поводу эктопической беременности. В этом же году – тубэктомия справа по поводу гематосальпинкса. Резекция правого яичника по поводу разрыва лютеиновой кисты правого яичника.

Геморрагический шок 1–2 степени. Через три года произведена лапаротомия и тубэктомия слева по поводу эктопической беременности слева. Резекция левого яичника. При гистероскопическом исследовании обнаружен полип цервикального канала без атипии. Результат программ ВРТ – отрицательный.

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с ТПБ № 3. Пациентка, 34 года. За три года до проведения программ ВРТ выполнена двусторонняя тубэктомия по поводу двухсторонних гидросальпинксов и спаечного процесса в малом тазу III степени. При проведении гистероскопии – эндометрий в стадии пролиферации. Результат программ ВРТ – отрицательный.

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с ТПБ № 4. Пациентка 34 года, страдает вторичным бесплодием, имеет в анамнезе хронический аднексит, гидросальпинкс слева, спаечный процесс в области придатков матки II степени. Проведена лапароскопическая операция, в ходе которой произведена левосторонняя тубэктомия и сальпингостомия правой маточной трубы за три года до включения в программу ВРТ. Результат – отрицательный.

Результаты гормональных значений представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты гормональных показателей у пациенток с ТПБ

| Гормональные показатели,<br>единицы измерения | 1 группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                          | 2 группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                           |
|---|--|--------------------------|---|---------------------------|
|   | 1А, Б+<br>n = 14 (70,0 %)                          | 1В, Б-<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б+<br>n = 24 (32,4 %)                         | 2В, Б-<br>n = 50 (67,6 %) |
| ФСГ, мМ/мл, 4,9–11,3                          | 5,8 ± 0,3  | 5,2 ± 0,1                | 6,8 ± 0,3   | 7,4 ± 0,2                 |
| ЛГ, мМ/мл, 1,1–9,5                            | 4,3 ± 0,5  | 4,0 ± 0,2                | 4,3 ± 0,5   | 5,0 ± 0,2                 |
| Пролактин мМ/мл, 67–726                       | 420 ± 42,4   | 400,6 ± 19,3             | 480 ± 32,4  | 430,3 ± 20,3              |
| Эстрадиол, пг/мл, 46–120                      | 50,5 ± 7,6   | 47,9 ± 4,3               | 60,5 ± 6,6  | 57,9 ± 3,3                |
| Прогестерон, нмоль/л, 10–89                   | 45,4 ± 2,9   | 43,4 ± 1,9               | 40,4 ± 2,9*                                       | 30,4 ± 1,5*               |
| 17-ОП, нг/мл, 0,4–1,0 нг/мл                   | 0,5 ± 0,1  | 0,6 ± 0,1                | 0,4 ± 0,2   | 0,6 ± 0,3                 |
| Тестостерон, нмоль/л, 0,5–4,3                 | 1,8 ± 0,2  | 1,9 ± 0,3                | 1,7 ± 0,1   | 1,7 ± 0,2                 |
| ТТГ, мкМЕ/мл, 0,2–3,4                         | 2,5 ± 0,1  | 3,6 ± 1,9                | 2,3 ± 0,3   | 3,3 ± 1,5                 |
| ДГЭА-С, мкг/мл, 0,8–3,9                       | 2,5 ± 1,1  | 2,6 ± 0,1                | 2,4 ± 1,1   | 2,2 ± 0,1                 |
| АМГ, нг/мл, 1,2–3,5 нг/мл                     | 2,1 ± 0,3  | 2,0 ± 0,1                | 2,0 ± 0,3   | 1,5 ± 0,1                 |

Из данных таблицы 14 видно, что, в целом, нет статистически значимых различий у пациенток двух подгрупп, за исключением уровня прогестерона, который статистически достоверно снижен у пациенток 2-й группы с неудачными исходами ( $t = 3,1$ ;  $p = 0,003$ ),  $p < 0,05$ .

В таблице 15 представлен анализ стимуляции суперовуляции у пациенток с разными исходами программ ВРТ.

Таблица 15 – Сравнительный анализ ВРТ: исходы, качество ооцитов, эмбрионов при ТПБ

| Параметр  |          | I группа<br>ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (21,3 %) |                          | группа<br>ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (78,7 %) |                           |
|---|----------|--|--------------------------|---|---------------------------|
|   |          | 1А, Б+<br>n = 14 (70,0 %)                          | 1В, Б-<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б+<br>n = 24 (32,4 %)                       | 2В, Б-<br>n = 50 (67,6 %) |
| Протоколы стимуляции суперовуляции                                  | аГн-РГ   | 4 (28,6 %)   | 2 (33,3 %)               | 14 (58,3 %)                                     | 23 (46 %)                 |
|   | антГн-РГ | 10 (71,4 %)  | 4 (66,7 %)               | 10 (41,7 %)                                     | 27 (54 %)                 |
| Тип оплодотворения  | ЭКО      | 6 (42,9 %)   | 6 (100 %)                | 18 (75 %)                                       | 43 (86 %)                 |
|   | ИКСИ     | 8 (57,1 %)   | –                        | 6 (25 %)  | 7 (14 %)                  |
| (Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> ))                             |          |  |                          |   |                           |
| Количество полученных ооцитов                                       |          | 10,0 (7,0; 12,0)                                   | 10,0 (6,0; 13,0)         | 9,0 (5,0; 8,0)                                  | 7,0 (4,0; 7,0)            |
| Оплодотворённые ооциты  |          | 9,0 (7,0; 11,0)                                    | 8,0 (5,5; 10,0)          | 6,0 (4,0; 6,0)                                  | 4,0 (3,0; 5,0)            |
| Аномальные ооциты   |          | 1,0 (0,0; 2,0)                                     | 1,0 (0,0; 1,0)           | 1,0** (0,0; 2,0)                                | 4,0** (1,0; 5,0)          |
| Количество полученных эмбрионов                                     |          | 8,0 (5,0; 10,0)                                    | 7,0 (5,0; 9,0)           | 5,0** (3,0; 6,0)                                | 4,0** (2,0; 5,0)          |
| Эмбрионы хорошего качества  |          | 9,0 (5,0; 9,0)                                     | 9,0 (4,0; 9,0)           | 4,0 (3,0; 5,0)                                  | 3,0 (2,0; 4,0)            |
| Количество бластоцист   |          | 9,0 (5,0; 9,0)                                     | 9,0 (4,0; 9,0)           | 4,0 (3,0; 5,0)                                  | 2,0 (2,0; 3,0)            |
| Примечание – ** – межгрупповые различия при сравнении, $p < 0,05$ . |          |  |                          |   |                           |

Данные таблицы 15 показывают, что у 43 (45,8 %) пациенток применён протокол с аГн-РГ, у 51 (54,3 %) – протокол с ант-Гн-РГ.

У 21 (22,3 %) пациентки применили ЭКО/ИКСИ, с учётом возрастных особенностей пациенток [104].

Давая морфологическую оценку полученным эмбрионам при межгрупповом сравнении, качественно-количественные показатели пациенток 2-й группы, подгруппы 1В были снижены ( $p < 0,05$ ).

В результате частота наступления беременности у пациенток 1-й группы составила 70,0 %, частота рождённых детей – 70,0 %. Частота наступления беременности у пациенток 2-й группы составила – 24 (32,4 %), частота рождённых детей – 24 (32,4 %) [104].

Таким образом, на основании комплексного обследования пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием проведён анализ полученных данных: средний возраст составил 32 ( $\sigma$ : 3,8) года и не различался в группах сравнения ( $p < 0,05$ ). Большая часть пациенток проживали в городе (58,5 %), имели среднее образование (64,9 %) и по социальному статусу относились к служащим 43 (45,7 %). Пациентки 2-й группы, подгруппы 2В, имели достоверно больше частых простудных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и дефицита массы тела ( $p < 0,05$ ).

Наличие гинекологической патологии значительно снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ). Все пациентки с ТПБ имели в анамнезе ИППП ( $p > 0,05$ ). Воспалительные заболевания привели к развитию таких осложнений, как хронический эндометрит и кисты яичников ( $p < 0,05$ ).

Из 74 пациенток 2-й группы – у 46 (62,2 %) пациенток тубэктомия проведена до 2 лет перед включением в программу ВРТ: у 24 (52,2 %) пациенток в возрасте  $29,5 \pm 1,6$  ( $\sigma$ : 1,7) лет наступила беременность, у 22 (47,8 %) пациенток в возрасте  $32,5 \pm 0,3$  ( $\sigma$ : 1,2) лет были неудачи в программах ВРТ. У 28 (100 %) пациенток в возрасте от 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) до 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет – тубэктомии, выполненные более чем через два года перед применением ВРТ, привели к неудачам в программах ВРТ.

Причинами неудач у данных пациенток стали проведённые операции на яичниках в 16 (32,0 %) случаях: цистэктомия (10,0 %), резекция яичников (16,0 %) и овариоэктомия (6,0 %). У большинства (64,0 %) пациенток выявлялся более выраженный спаечный процесс в малом тазу, а у 20 (40,5 %) – спаечный процесс III–IV степени. Если пациенткам подгруппы 2А проводился сальпингоовариолизис в 29,2 % случаев, то пациенткам подгруппы 2В проводились более радикальные операции на маточных трубах в виде

сальпингостомии (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8), что привело к развитию послеоперационной внематочной беременности.

У большинства пациенток 2-й группы подгруппы 2В было вторичное бесплодие (58,0 %) длительностью свыше 4 лет (58,0 %). В литературных источниках авторы (L. Nain и соавт., Weibei Vi и соавт., НАО, Hong-Juan MD и соавт.) указывают на необратимые нарушения функции маточных труб у пациенток со средней и тяжёлой степенью гидросальпинкса, что приводит к резкому снижению фертильности. Чем длительнее бесплодие (> 4 лет) у пациенток после тубэктомии, тем меньше шансов на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $t = 12,7$ ,  $p < 0,05$ ).

У пациенток 2-й группы подгруппы 2В был достоверно низкий прогестерон ( $p < 0,05$ ).

При проведении УЗИ органов малого таза с ЦДК у пациенток после тубэктомии с неудачными исходами отмечаются повышенные индексы сосудистого сопротивления в строме яичников: ПИ ( $2,59 \pm 0,2$  м/с) и ИР ( $1,5 \pm 0,09$  м/с), что указывает на нарушение кровоснабжения и ишемическо-гипоксическое состояние яичниковой ткани.

Качественно-количественные показатели пациенток 2-й группы подгруппы 2В были снижены ( $p < 0,05$ ).

### **3.2 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с сочетанными формами женского бесплодия, применивших методы вспомогательных репродуктивных технологий**

Количество пациенток с сочетанным бесплодием составило 32 женщины.

Результаты данного исследования опубликованы в статье «Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матриксной металлопротеиназы-1 и её ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий» [47].

Межгрупповой сравнительный анализ проводился между пациентками с сочетанием двух факторов бесплодия: ТПБ и ановуляторного (СПЯ) (3 группа) и сочетанием трёх факторов бесплодия: ТПБ, ановуляторного (СПЯ) и маточного (гиперплазия эндометрия (ГЭ)) (4 группа).

Внутригрупповой анализ проводился у пациенток 3-й группы (подгруппы 3А и подгруппы 3В) для выявления факторов неудач программ ВРТ.

У 6 пациенток с сочетанием двух факторов (подгруппа 3А) основным фактором бесплодия являлся синдром поликистозных яичников, но в анамнезе у них были перенесённые воспалительные заболевания. Однако, при проведении гистеросальпингографии проходимость маточных труб была не нарушена.

Им было проведено несколько попыток стимуляции овуляции кломифеном, однако, эффект не получен, и они были направлены на лечение с помощью программ ВРТ.

Оценка результатов исходов в зависимости от возраста представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты ВРТ в зависимости от возраста у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (n = 32)

| Возраст, лет   | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %)                                    |                           | Группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)    |
|--|--|---------------------------|--------------------------|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)   | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| 24–30 лет  | 6 (100 %)  | 8 (66,7 %)                | 5 (35,7 %)               |
| 31–36 лет  | –  | 4 (33,3 %)                | 6 (42,9 %)               |
| 37–40 лет  | –  | –                         | 3 (21,4 %)               |
| М ± m(σ)<br>(3А;3В), p < 0,05  | 28,0 ± 0,4 (σ: 0,9); 30,3 ± 1,0 (σ: 3,4)<br>(t = 2,1; p = 0,04), p < 0,05  |                           |                          |
| М ± m(σ)<br>(3 и 4 группы), p < 0,05   | 29,1 ± 0,5 (σ: 2,0) и 32,4 ± 1,1 (σ: 3,0)<br>(t = 2,7; p = 0,01), p < 0,05 |                           |                          |
| Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ. |  |                           |                          |

Данные таблицы 16 показывают, что пациентки 3-й группы (3А;3В) по возрасту были достоверно моложе: 28,0 ± 0,4 года и 30,3 ± 1,0 года соответственно (p < 0,05).

При межгрупповом сравнении пациентки 3-й группы были достоверно моложе, чем пациентки 4-й группы:  $29,1 \pm 0,5$  года и  $32,4 \pm 1,1$  года соответственно ( $p < 0,05$ ).

Оценка значимости различий исходов в зависимости от социальных факторов представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Социальный статус пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Социальные факторы       | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|--------------------------|---|---------------------------|--------------------------|
|                          | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| <i>Место жительства</i>  |   |                           |                          |
| Город                    | 6 (100 %)                               | 8 (66,7 %)                | 10 (71,4 %)              |
| Село                     | –                                       | 4 (33,3 %)                | 4 (28,6 %)               |
| <i>Образование</i>       |   |                           |                          |
| Высшее                   | 6 (100 %)                               | 9 (75,0 %)                | 8 (57,1 %)               |
| Среднее                  | –                                       | 3 (25,0 %)                | 6 (42,9 %)               |
| <i>Социальный статус</i> |   |                           |                          |
| Рабочие                  | –                                       | 2 (16,7 %)                | 5 (35,7 %)               |
| Служащие                 | 6 (100 %)                               | 7 (58,3 %)                | 6 (42,9 %)               |
| Домохозяйки              | –                                       | 3 (25,0 %)                | 3 (21,4 %)               |
| <i>Брак по счёту</i>     |   |                           |                          |
| В 1 браке                | 6 (100 %)                               | 8 (66,7 %)                | 12 (85,7 %)              |
| Во 2 браке               | –                                       | 4 (33,3 %)                | 2 (14,3 %)               |

Данные таблицы 17 показывают, что большая часть пациенток с сочетанными формами бесплодия проживали в городе 24 (75,0 %), имели высшее образование 23 (71,9 %), по социальному статусу относились к служащим 19 (59,4 %). В 1 браке состояло 26 (81,3 %) пациенток [47].

Оценка влияния соматических заболеваний на результативность программ ВРТ представлена в таблице 18.

Данные таблицы 18 показывают, что в сравниваемых группах по количеству соматических заболеваний не было достоверных различий ( $p > 0,05$ ); приходилось 2,0 заболевания на 1 пациентку.

В анамнезе у пациенток имелись заболевания сердечно-сосудистой системы у 8 (25,0 %), органов пищеварения у 16 (50,0 %), ожирение у 7 (21,9 %) [47].

Таблица 18 – Соматические заболевания у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Соматические заболевания  | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %)                                 |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|---|---|---------------------------|--------------------------|
|   | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)  | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| Частые простудные заболевания                                   | 5 (83,3 %)  | 11 (91,7 %)               | 8 (57,1 %)               |
| Болезни органов дыхания   | 4 (66,7 %) **   | 6 (50,0 %) **             | – **                     |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы                         | –   | 4 (33,3 %)                | 4 (28,6 %)               |
| Болезни органов пищеварения                                     | 3 (50,0 %)  | 5 (41,6 %)                | 8 (57,1 %)               |
| Болезни почек и мочевыделительной системы                       | –   | 3 (25,0 %)                | 2 (14,3 %)               |
| Ожирение  | – **  | 1 (8,3 %) **              | 6 (42,9 %) **            |
| Дефицит массы веса  | –   | –                         | –                        |
| ВСЕГО   | 12  | 30                        | 28                       |
| На 1 пациентку  | 2,0   | 2,5                       | 2,0                      |
| М ± m (σ)<br>(3А; 3В), p < 0,05                                 | 1,7 ± 0,9 (σ: 2,2); 4,3 ± 1,5 (σ: 3,6)<br>(t = 1,5; p = 0,2), p > 0,05  |                           |                          |
| М ± m(σ)<br>(3 и 4 группы), p < 0,05                            | 6,0 ± 2,3 (σ: 5,7) и 4,0 ± 1,4 (σ: 3,6)<br>(t = 0,7; p = 0,5), p > 0,05 |                           |                          |
| Примечание – ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05 |   |                           |                          |

При проведении сравнительного анализа у пациенток 3-й группы (сравнение 3А; 3В) достоверно больше болезней органов дыхания (ОШ = 16,2; 95 % ДИ = 1,7; 152,1),  $\chi^2 = 10$ , p = 0,002, F = 0,001, p < 0,05 у пациенток подгруппы 3В.

У пациенток 4-й группы достоверно больше метаболических нарушений в виде ожирения (ОШ = 12,8; 95 % ДИ = 1,3; 124,4),  $\chi^2 = 6,4$ , p = 0,01, F = 0,02, p < 0,05.

Особенности менструальной функции представлены в таблице 19.

Данные таблицы 19 показывают, что средний возраст менархе составил  $13 \pm 1$  год, p > 0,05. У всех пациенток отмечались нарушения менструального цикла: в 24 (75,0 %) случаях – нерегулярные менструации, в 13 (40,6 %) – меноррагии, в 9 (28,1 %) случаях – дисменорея [47].

Таблица 19 – Результаты менструальной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Менструальная функция  | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|--|---|---------------------------|--------------------------|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| Возраст менархе, лет (Me (Q1 Q2))                                | 13 (12; 13)                             | 13 (12; 14)               | 13,5 (12,5;14)           |
| Своевременное менархе (12–14 лет)                                | 6 (100 %)                               | 10 (83,3 %)               | 14 (100 %)               |
| Раннее менархе   |   | 1 (8,3 %)                 | –                        |
| Позднее менархе  |   | 1 (8,3 %)                 | –                        |
| Не регулярные  | 6 (100 %)                               | 6 (50,0 %)                | 12 (85,7 %)              |
| АМК  |   | 5 (41,7 %)                | 8 (57,1 %)               |
| Дисменорея   |   | 3 (25,0 %)                | 6 (42,8 %)               |
| Примечание – АМК <sup>1</sup> – аномально-маточное кровотечение. |   |                           |                          |

Результаты репродуктивной функции представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты репродуктивной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Репродуктивная функция   | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|--|---|---------------------------|--------------------------|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| Средний возраст начала половой жизни (Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )) | 19 (18; 20)                             | 20 (18,5; 21)             | 19 (17,5; 20)            |
| <i>Вид бесплодия</i>   |   |                           |                          |
| Первичное  | 6 (100 %)                               | 4 (33,3 %)                | 7 (50,0 %)               |
| Вторичное  | –                                       | 8 (66,7 %)                | 7 (50,0 %)               |
| <i>Длительность бесплодия</i>  |   |                           |                          |
| от 1 до 3 лет  | 6 (100 %)                               | 8 (66,7 %)                | 6 (42,8 %)               |
| от 4 лет до 9 лет  | –                                       | 4 (33,3 %)                | 6 (42,8 %)               |
| более 10 лет   | –                                       | –                         | 2 (14,2 %)               |
| <i>Методы контрацепции</i>   |   |                           |                          |
| Оральные контрацептивы   | 3 (50,0 %)                              | 3 (25,0 %)                | 5 (35,7 %)               |
| Внутриматочная   | –                                       |                           |                          |
| Барьерная  | –                                       |                           |                          |

Данные таблицы 20 показывают, что начало половой жизни по возрасту в среднем не отличалось в сравниваемых группах и составило  $18 \pm 2$  года ( $p > 0,05$ ).

Первичное бесплодие было у 17 (53,1 %), причём у 6 пациенток 3-й группы, подгруппы 3А, беременностей в анамнезе не было.

Вторичное бесплодие было у 15 (46,9 %) пациенток.

Длительность бесплодия у большинства пациенток 20 (62,5 %) составила до 3 лет, свыше 4 лет – у 12 (37,5 %) пациенток, в основном, у пациенток 4-й группы. Результаты детородной функции пациенток представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты детородной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия,  $n = 15$

| Детородная функция,<br>МКБ/10   | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>$n = 8$ (53,3 %)   |                            | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)   |
|---|--|----------------------------|---------------------------|
|   | 3А, Б+<br>$n = 0$  | 3В, Б-<br>$n = 8$ (53,3 %) | 4, Б-<br>$n = 7$ (46,7 %) |
| О80.9 Роды  | –  | 2 (25,0 %) после ЭКО       | 1 (7,1 %) после ЭКО       |
| О03 Самопроизвольный выкидыш  | –  | 2 (25,0 %) ** после ИОСМ   | 6 (85,7 %) ** После ИОСМ  |
| О00.1 Эктопическая беременность   | –  | 2 (25,0 %) после ИОСМ      | (57,1 %) после ИОСМ       |
| О04 Медицинские аборт   | –  | 2 (25,0 %)                 | 2 (28,6 %)                |
| О02.0 Неразвивающаяся беременность  | –  | 3 (37,5 %) после ИОСМ      | –                         |
| ВСЕГО   | – **   | 11 **                      | 13 **                     |
| На 1 пациентку  | –  | 0,9                        | 1,9                       |
| $M \pm m$ ( $\sigma$ )<br>(3 и 4 группы), $p < 0,05$  | $2,2 \pm 0,4$ ( $\sigma: 0,8$ ) и $2,6 \pm 1,2$ ( $\sigma: 2,4$ )<br>( $t = 032$ ; $p = 0,8$ ), $p > 0,05$ |                            |                           |
| Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; ** – межгрупповые различия при сравнении пациенток с неудачными исходами, $p < 0,05$ . |  |                            |                           |

Данные таблицы 21 показывают, что у пациенток 3-й группы (подгруппы 3А) в анамнезе беременностей не было. На амбулаторном этапе были проведены неудачные попытки стимуляции кломифеном, после чего пациентки были направлены на ВРТ.

У пациенток 3-й группы подгруппы 3В, у 4 женщин не было беременностей. У 8 пациенток было 11 беременностей. Только в 2-х случаях беременность закончилась родами после проведения программы ЭКО. В остальных случаях были патологические беременности, завершившиеся: эктопической беременностью – в 2 случаях (после проведения стимуляции кломифена цитратом с последующей внутриматочной инсеминацией спермой мужа (ИОСМ)), неразвивающейся беременностью – в 3 случаях (после ИОСМ) и самопроизвольным выкидышем – в 2 случаях (после ИОСМ). В 2 случаях был произведён медицинский аборт [47].

У пациенток 4-й группы: у 7 (50,0 %) не было беременностей, у остальных 7 (50,0 %) было 13 беременностей, что составило 1,9 беременности на 1 пациентку, причём роды произошли в 1 случае (после ЭКО). В 12 случаях отмечались патологические роды: в 6 случаях – самопроизвольные выкидыши на ранних сроках после ИОСМ, в 4 случаях – эктопические беременности (после ИОСМ). Беременность прервали медицинским абортom – у 2 женщин [47].

Патологические беременности оказывают достоверно негативное влияние на дальнейшую фертильность женщин с сочетанными формами бесплодия, в том числе, при ВРТ (ОШ = 70,0; 95 % ДИ = 3,7; 1342,7),  $\chi^2 = 21,0$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,000$ ,  $p < 0,05$ .

У пациенток 4-й группы было достоверно выше число самопроизвольных выкидышей (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7),  $\chi^2 = 5,5$ ,  $p = 0,01$ ,  $F = 0,05$ ,  $p < 0,05$ . Данные гинекологических заболеваний и внутриматочной патологии, выявленной при проведении гистероскопического обследования, подтверждённой гистологическими исследованиями, представлены в таблице 22.

Данные таблицы 22 показывают, что количество гинекологической патологии возрастает от 1,5 заболеваний на 1 пациентку 3-й группы подгруппы 3А; до 2,1 заболеваний на 1 пациентку 3-й группы подгруппы 3В; 3,5 заболевания на 1 пациентку 4-й группы,  $p > 0,05$  [47].

У пациенток 4-ой группы было наличие хронического эндометрита (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4),  $\chi^2 = 9,5$ ,  $p = 0,003$ ,  $F = 0,003$ ,  $p < 0,05$ ,

гидросальпинксов (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4),  $\chi^2 = 9,5$ ,  $p = 0,003$ ,  $F = 0,003$ ,  $p < 0,05$ , гиперплазии эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0),  $\chi^2 = 32,0$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,000$ ,  $p < 0,05$ .

Таблица 22 – Гинекологические заболевания и внутриматочная патология у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Гинекологические заболевания,<br>МКБ/10  | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %)                                   |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|--|---|---------------------------|--------------------------|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)  | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| N70 Сальпингит и оофорит   | 5 (83,3 %)  | 10 (83,3 %)               | 9 (64,3 %)               |
| N70.9 Гидро-сактосальпинкс   | –   | – **                      | 6 (42,9 %) **            |
| N71 Воспалительные<br>заболевания матки  | –   | – **                      | 6 (42,9 %) **            |
| N72 Воспалительные болезни<br>шейки матки  | 4 (66,7 %)  | 6 (41,7 %)                | 2 (14,3 %)               |
| N73.3Тазовый перитонит   | –   | –                         | –                        |
| N73.6 Тазовые перитонеальные<br>спайки   | –   | 9 (75,0 %)                | 7 (50,0 %)               |
| D27Доброкачественное<br>новообразование яичника  | –   | –                         | –                        |
| N84.1 Полип шейки матки  | –   | –                         | 3 (21,4 %)               |
| N85.0 Железистая гиперплазия   | –   | – **                      | 14 (100 %) **            |
| N85.6 Внутриматочные<br>синехии, гипоплазия<br>эндометрия  | –   | –                         | 2 (14,3 %)               |
| ВСЕГО  | 9   | 25                        | 49                       |
| На 1 пациентку   | 1,5   | 2,1                       | 3,5                      |
| M ± m, (σ),<br>(3А; 3В), p < 0,05  | 0,9 ± 0,6 (σ: 1,9); 2,5 ± 1,1, (σ: 3,1)<br>(t = 1,6; p = 0,12), p > 0,05  |                           |                          |
| M ± m, (σ),<br>(3 и 4 группы), p < 0,05  | 3,0 ± 1,6, (σ: 4,9) и 4,9 ± 1,5, (σ: 4,4)<br>(t = 0,9; p = 0,4), p > 0,05 |                           |                          |
| Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05; ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05. |   |                           |                          |

Пациентки в анамнезе имели ИППП, представленные в таблице 23.

Таблица 23 – Воспалительные болезни женских органов, классифицируемые как ИППП (МКБ/10: N.74) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Инфекция<br>ИППП                       | 1 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %)                                 |                           | 2 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|--|---|---------------------------|--------------------------|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)  | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| Candida infectio                       | 5 (83,3 %)  | 4 (33,3 %)                | 6 (42,9 %)               |
| Ureaplasmosis                          | 1 (16,7 %)  | 2 (16,7 %)                | 1 (7,1 %)                |
| Chlamydia                              | 1 (16,7 %)  | 4 (33,3 %)                | 6 (42,9 %)               |
| CMV (Ig M)                             | –   | 1 (8,3 %)                 | –                        |
| HSV (Ig M)                             | –   | –                         | 2 (14,3 %)               |
| Hpv infectio                           | –   | –                         | –                        |
| Syphilis                               | –   | –                         | –                        |
| Trichomoniasis                         | –   | –                         | –                        |
| ВСЕГО                                  | 7   | 11                        | 15                       |
| На 1 пациентку                         | 1,2   | 0,9                       | 1,1                      |
| М ± m (σ),<br>(3А; 3В), p < 0,05       | 0,8 ± 0,6 (σ: 1,8); 1,1 ± 0,5 (σ: 1,6)<br>(t = 0,3; p = 0,7), p > 0,05  |                           |                          |
| М ± m (σ),<br>(3 и 4 группы), p < 0,05 | 1,8 ± 0,9 (σ: 2,9) и 1,5 ± 0,8 (σ: 2,5)<br>(t = 0,3; p = 0,8), p > 0,05 |                           |                          |

Данные таблицы 23 показывают, что при сравнении в количестве перенесённых ИППП у пациенток различий не наблюдалось (p > 0,05) (1,0 заболевание на 1 пациентку).

При проведении УЗИ органов малого таза трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками размеры матки составили средние показатели: для нерожавших женщин (длина 45 ± 3 мм, ширина 46 ± 4 мм, толщина 34 ± 1 мм), для женщин, у которых были беременности, но не было родов (длина 51 ± 3 мм, ширина 50 ± 5 мм, толщина 37 ± 1 мм), для рожавших женщин (длина 58 ± 3 мм, ширина 54 ± 6 мм, толщина 40 ± 2 мм).

При выявлении косвенных признаков (утолщение или «синдром тонкого» эндометрия, повышение эхо-плотности эндометрия, неровный контур эндометрия, изменение на доплерографии) выставлялся диагноз хронический эндометрит.

Размеры яичников варьировали от нормальных (длина – от 24 до 40 мм, ширина – от 15 до 25 мм, толщина – от 10 до 20 мм) до увеличенных: от 29 до 42 мм в длину и от 19 до 32 мм в ширину, с множественными мелкими фолликулами. В периферических отделах визуализируется эхо-позитивный ободок толщиной 3 мм, высокой плотности.

Результаты УЗИ с доплерометрией яичников у пациенток с женским бесплодием (5–7 день цикла) представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты УЗИ с доплерометрией яичников (строма) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Показатель | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|------------|---|---------------------------|--------------------------|
|            | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| ПИ         | 1,0 ± 0,2                               | 1,9 ± 0,25                | 3,59 ± 0,2               |
| ИР         | 0,9 ± 0,1                               | 1,66 ± 0,02               | 1,5 ± 0,09               |
| ПСС, м/с   | 0,12 ± 0,03                             | 0,15 ± 0,02               | 0,13 ± 0,02              |

Данные таблицы 24 показывают, что у пациенток 3-й группы подгруппы 3А при проведении УЗИ-диагностики с ЦДК наблюдаются изменения сосудистого кровоснабжения. У пациенток 4-й группы выявлены более выраженные нарушения кровоснабжения в виде повышения индексов ПИ ( $3,59 \pm 0,2$ ) и ИР ( $1,5 \pm 0,09$ ), указывающие на глубокие ишемические процессы в ткани яичника.

Результаты проведённых гинекологических операций представлены в таблице 25.

Данные таблицы 25 показывают, что у пациенток 3-й группы подгруппы 3А оперативных вмешательств не было.

Число гинекологических операций у пациенток 4-й группы было больше, чем у 3-й (подгруппы 3В): 2,2 операции на 1 пациентку и 1,3 операции на 1 пациентку, соответственно [47], за счёт проведённых тубэктомий по поводу гидросальпинкса (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4),  $\chi^2 = 9,5$ ,  $p = 0,003$ ,  $F = 0,003$ ,  $p < 0,05$ .

Таблица 25 – Результаты гинекологических операций у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Оперативные вмешательства, МКБ/10  |  | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |  | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)                         |
|--|--|---|--|---|
|  |  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %)<br>возраст, М ± m (σ),                       | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %)<br>возраст, М ± m (σ), |
| Оперативные вмешательства на яичниках  |  | –                                       | 7 (58,3 %)   | 14 (100 %)                                      |
| 1.   | E28.2 Клиновидная резекция яичников                  | –                                       | 4 (33,3 %)<br>31,3 ± 0,5 (σ: 2,4)                                      | 9 (64,3 %)<br>33,3 ± 1,5 (σ: 3,2)               |
| 2.   | E28.2 Дриллинг яичников                              | –                                       | 3 (25,0 %)<br>30,1 ± 0,7 (σ: 2,4)                                      | 5 (35,7 %)<br>31,7 ± 0,5 (σ: 3,4)               |
| Оперативные вмешательства на маточных трубах   |  | –                                       | 9 (75,0 %)   | 17 (1,2 на 1 пациентку)                         |
| 1.   | N 70.9 Тубэктомия по поводу гидросальпинкса          | –                                       | –  | 6 (42,9 %) *<br>33,6 ± 1,7 (σ: 2,2)             |
| 2.   | O00.1 Тубэктомия по поводу эктопической беременности | –                                       | 2 (25,0 %) <sup>1</sup><br>30,1 ± 1,3 (σ: 3,0)                         | 4 (57,1 %) <sup>2</sup><br>33,3 ± 1,8 (σ: 3,3)  |
| 3.   | N 73.6 Операции по поводу спаечного процесса         | –                                       | 7 (58,3 %)<br>30,3 ± 0,5 (σ: 2,4)                                      | 7 (50,0 %)<br>31,3 ± 0,2 (σ: 3,1)               |
| ВСЕГО  |  | – *                                     | 16 *   | 31  |
| На 1 пациентку   |  | –                                       | 1,3  | 2,2   |
| М ± m (σ),<br>(3А; 3В), p < 0,05   |  | –                                       | 2,3 ± 0,9 (σ: 2,4); 4,4 ± 0,9 (σ: 2,4)<br>(t = 1,7; p = 0,1), p > 0,05 |   |
| Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05; ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05; <sup>1</sup> – показатель тубэктомии по поводу эктопической беременности из 8 повторно-беременных пациенток (3В); <sup>2</sup> – показатель тубэктомии по поводу эктопической беременности из 7 повторно-беременных пациенток 4-й группы. |  |   |  |   |

Следует отметить, что у 8 (30,8 %) пациенток был проведён дриллинг яичников, средний возраст составил 31,0 ± 1,5 (σ: 2,4) лет, у 9 (34,6 %) женщин были выполнены операции на яичниках по типу резекции в возрасте 32,3 ± 1,1 (σ: 3,2) лет.

Оперативные вмешательства на репродуктивных органах значительно влияют на исход программ ВРТ у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (ОШ = 115,0; 95 % ДИ = 6,1; 2166,1),  $\chi^2 = 32,0$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,00$ ,  $p < 0,05$ .

При проведении лапароскопических операций на органах малого таза подтверждалось наличие трубного-перитонеального фактора и синдрома поликистозных яичников. Простая железистая гиперплазия подтверждалась данными гистологического исследования биоптата эндометрия.

Пример выписки из амбулаторной карты (протокол операции пациентки с сочетанием ТПБ, СПЯ) № 1. Тело матки без патологии, к дну и задней стенке плотно припаян большой сальник, подвески сигмовидной кишки, к передней – мочевого пузырь. Левый яичник не визуализируется, плотно спаян с брюшиной боковой стенки таза на уровне терминальной линии, плотно спаян с сигмовидной кишкой, прикрыт ею. Правый яичник плотно спаян с маточной трубой и задним листком широкой связки матки. Яичники с обеих сторон с плотной белковой капсулой и выраженным сосудистым рисунком. Левая труба отсутствует (ранее удалена по поводу эктопической беременности), правая – рубцово деформирована, при гидротубации – не проходима. Также большой сальник припаян к передней брюшной стенке в левой подвздошной области. (Патоморфологическое заключение произведённой биопсии яичников: поликистоз яичников). При проведении гистероскопии патологии эндометрия не выявлено.

Пример выписки из амбулаторной карты (протокол операции пациентки с сочетанием ТПБ, СПЯ и ГЭ) № 2. При лапароскопии выявлен хронический сальпингит. Спаечный процесс в придатках матки III степени. Результат гистологического исследования произведённой биопсии яичников: количество примордиальных фолликулов резко уменьшено, не обнаружено белых и атретических тел (ранее проводилась клиновидная резекция яичников по поводу поликистоза яичников). При проведении гистероскопии выявлена простая железистая гиперплазия эндометрия [34].

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с сочетанием ТПБ, СПЯ и ГЭ № 3. Пациентка перенесла 3 лапароскопические операции. Первая – по поводу левосторонней эктопической беременности (туботомия слева). Вторая операция произведена через два года по поводу гидросальпинкса слева, СПЯ, спаечного процесса в малом тазу IV степени. Проведено: тубэктомия слева, сальпингоовариолизис справа, гидротубация, электрокоагуляция яичников. Через два года операция по поводу гидросальпинкса справа, спаечного процесса в малом тазу III–IV степени, проведена правосторонняя тубэктомия. (Гистологическое заключение: хронический склерозирующий сальпингит, гидросальпинкс). При проведении гистероскопии выявлена простая железистая гиперплазия эндометрия, подтверждённая гистологией.

Пример выписки из амбулаторной карты пациентки с сочетанием ТПБ, СПЯ и ГЭ № 4. За три года до включения в программу ВРТ была выполнена лапароскопическая операция, проведена клиновидная резекция яичников (гистологическое заключение: поликистоз яичников). При проведении гистероскопического исследования выявлена простая железистая гиперплазия эндометрия.

Длительность с момента проведения операций представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнительный анализ зависимости результативности от возраста и длительности оперативных вмешательств у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Длительность с момента проведения оперативного вмешательства | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |   | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)                        |
|--|---|---|--|
|  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %)<br>возраст, М ± m (σ) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %)<br>возраст, М ± m (σ) |
| 1–2 года   | –                                       | 11 (91,7 %)<br>30,3 ± 0,5(σ: 3,4)               | 12 (85,7 %)<br>31,3 ± 1,2 (σ: 2,4)             |
| 3 года и выше  | –                                       | 1 (8,3 %)<br>30,3 ± 0,5 (σ: 2,4)                | 2 (14,3 %)<br>33,3 ± 1,8 (σ: 3,3)              |

Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ.

Из таблицы 26 видно, что большая часть 27 (71,1 %) оперативных вмешательств проводилась в течении двух лет до момента проведения программ ВРТ.

Гормональный профиль в норме. При клинической гиперандрогении назначали комбинированные оральные контрацептивы (сочетание этинил-эстрадиола и гестагена) по схеме 21 + 7 дней, при лютеиновой недостаточности дидрогестерон 29 мг/сутки.

Представленные в таблице 27 значения получены непосредственно перед применением ВРТ.

Таблица 27 – Результаты показателей средних гормональных значений у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Показатели,<br>Единицы измерения | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|----------------------------------|---|---------------------------|--------------------------|
|                                  | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| ФСГ, мМ/мл, 4,9–11,3             | 6,2 ± 0,6                               | 6,3 ± 0,7 **              | 8,3 ± 0,2 **             |
| ЛГ, мМ/мл, 1,1–9,5               | 14,0 ± 1,3                              | 14,0 ± 1,1                | 12,0 ± 1,5               |
| Пролактин мМ/мл, 67–726          | 533,5 ± 16,1                            | 532,4 ± 17,0              | 590,4 ± 15,0             |
| Эстрадиол, пг/мл, 46–120         | 52,1 ± 15,3                             | 53,4 ± 17,8               | 23,4 ± 13,8              |
| Прогестерон, н/моль/л, 10–89     | 30,0 ± 11,4                             | 31,2 ± 13,6               | 19,2 ± 6,6               |
| 17-ОП, нг/мл, 0,4–1,02           | 1,4 ± 0,2                               | 1,9 ± 0,9                 | 1,4 ± 0,8                |
| Тестостерон, Нмоль/л, 0,5–4,3    | 2,1 ± 1,1                               | 2,6 ± 1,2                 | 2,0 ± 1,5                |
| ТТГ, мкМЕ/мл, 0,2–3,4            | 2,3 ± 0,4                               | 2,9 ± 0,9                 | 1,6 ± 0,8                |
| ДГЭА-С, мкг/мл, 0,8–3,9          | 8,3 ± 5,1                               | 8,8 ± 6,8                 | 2,8 ± 6,2                |
| АМГ, нг/мл, 1,2–3,5              | 12,7 ± 1,3                              | 3,9 ± 1,6                 | 1,5 ± 1,0                |

Из таблицы 27 видно, что у пациенток 4-ой группы показатель ФСГ, чем у пациенток 3-й группы, подгруппы 3В: 8,3 ± 0,2 и 6,3 ± 0,7 мМ/мл, соответственно,  $p < 0,05$  [47].

Результаты гистероскопических исследований представлены в таблице 18.

Технология применения протоколов стимуляции суперовуляции, стартовые дозы гонадотропинов, режим введения описаны в главе 2.

Анализ проведённой стимуляции суперовуляции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия представлен в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительный анализ ВРТ: исходы, качество ооцитов, эмбрионов при сочетанных формах женского бесплодия

| Параметр                                |          | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %) |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)  |
|---|----------|---|---------------------------|--------------------------|
|   |          | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)                | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %) |
| Протоколы стимуляции суперовуляции      | аГн-РГ   | –                                       | 3 (25,0 %)                | 4 (28,6 %)               |
|   | антГн-РГ | 6 (100 %)                               | 9 (75,0 %)                | 10 (71,4 %)              |
| Тип оплодотворения                      | ЭКО      | 6 (100 %)                               | 10 (83,3 %)               | 10 (71,4 %)              |
|   | ИКСИ     | –                                       | 2 (16,7 %)                | 4 (28,6 %)               |
| (Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )) |          |   |                           |                          |
| Количество полученных ооцитов           |          | 17 (9,0; 20,0)                          | 11,0 (6,0; 12,0)          | 7,0 (3,0; 10,0)          |
| Оплодотворенные ооциты                  |          | 10 (5,0; 13,0)                          | 6,0 (3,0; 7,0)            | 5,0 (2,0; 5,0)           |
| Аномальные ооциты                       |          | 4,0 (1,0; 7,0)                          | 5,0 (1,0; 5,0)            | 2,0 (1,0; 6,0)           |
| Количество полученных эмбрионов         |          | 7 (4,0;12,0)                            | 3,0 (2,0; 4,0)            | 3,0 (1,0; 3,0)           |
| Эмбрионы хорошего качества              |          | 6 (4,0;10,0)                            | 2,0 (2,0; 3,0)            | 0,0 (0,0; 1,0)           |
| Количество бластоцист                   |          | 6 (4,0;9,0)                             | 2,0 (1,0; 2,0)            | 0,0 (0,0; 0,0)           |

Данные таблицы 28 показывают, что у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия применили в 25 (78,1 %) случаев протоколы с антГн-РГ, а в 7 (21,9 %) случаев – протоколы с аГн-РГ. С учётом анамнеза, предыдущих попыток ЭКО, в основном использовалась программа ЭКО 26 (81,2 %), в 6 (18,8 %) – ЭКО/ИКСИ [46].

В результате проведения программ ВРТ удачные исходы были у 6 пациенток 3-ой группы, подгруппы 3А.

В 3-й группе подгруппе 3В качественно-количественные характеристики эмбрионов снижены, положительных исходов не было. А 4-й группе эмбрионов хорошего качества не было. В этой группе также не было положительных исходов.

В ходе проведения программ ВРТ у 3 пациенток (9,4 %) 4-й группы развился СГЯ лёгкой степени тяжести [47].

Таким образом, на основании комплексного обследования у пациенток с сочетанными факторами бесплодия проведён анализ репродуктивных нарушений, влияющих на результативность программ ВРТ. Пациентки 3-й группы подгруппы

3А по возрасту достоверно моложе ( $28,0 \pm 0,9$ ) лет, чем пациентки подгруппы 3В ( $30,3 \pm 3,4$ ) лет,  $p < 0,05$ .

При межгрупповом сравнении пациентки 3-й группы были достоверно моложе, чем пациентки 4-й группы ( $29,1 \pm 2,0$ ) лет и  $32,4 \pm 3,0$  лет, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Основная часть проживали в городе (75,0 %), имели высшее образование (71,9 %), чуть больше половины по социальному статусу относились к служащим (59,4 %).

У пациенток 3-й группы подгруппы 3А было первичное бесплодие (100 %), длительностью до 3 лет (100 %). В анамнезе отмечались гинекологические заболевания в виде хронического сальпингофорита (83,3 %), цервицита (66,7 %). Оперативных вмешательств не было. По данным УЗИ органов малого таза с ЦДК выявлено нарушение микроциркуляции, показатели ПИ ( $1,0 \pm 0,2$  м/сек) и ИР ( $0,9 \pm 0,1$  м/сек). По данным гистеросальпингографии проходимость маточных труб не нарушена.

У пациенток 3-й группы подгруппы 3В наличие патологических беременностей (ОШ = 70,0; 95 % ДИ = 3,7; 1342,7) и оперативных вмешательств на репродуктивных органах ( $p < 0,05$ ) повлияли на снижение фертильности, что привело к неудачным исходам в программах ВРТ.

Пациентки 4-й группы имели метаболические нарушения в виде ожирения (ОШ = 12,8; 95 % ДИ = 1,3; 124,4). Из гинекологической патологии выявлялись: хронический эндометрит (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гидросальпинксы (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гиперплазия эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0). Все эти изменения в организме привели к большому количеству самопроизвольных выкидышей (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7).

При проведении УЗИ исследования с ЦДК выявлялись повышенные индексы сосудистого сопротивления (ПИ ( $3,59 \pm 0,2$  м/с) и ИР ( $1,5 \pm 0,09$  м/с) в строме яичников, указывающие на изменение сосудистого кровоснабжения и наличие выраженных ишемическо-гипоксических состояний. При проведении программ ВРТ отмечено резкое снижение качественных и количественных показателей ооцитов и эмбрионов у пациенток 4-й группы.

## **ГЛАВА 4.**

# **ИССЛЕДОВАНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ МЕТОДОМ КЛИНОВИДНОЙ ДЕГИДРАТАЦИИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ММП-1 и ТИМП-1 У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ И СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

### **4.1 Исследование фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации**

Первые результаты текущего этапа исследования опубликованы в статьях «Клиническое значение морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с воспалительным генезом бесплодия в прогнозе исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий» [38] и «Применение метода морфологии фолликулярной жидкости в работе врача репродуктолога» [75].

#### **4.1.1 Особенности клиновидной дегидратации при трубно-перитонеальном бесплодии**

Дальнейшие полученные результаты исследования были опубликованы в статье «Сравнительный анализ качества ооцитов у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий» [104].

При исследовании фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия были выявлены определённые закономерности, которые позволили выделить два

типа фаций. 1 тип – **нормальный**, характерен для пациенток 1-й группы (без тубэктомий в анамнезе),  $n = 20$  (15,2 %) (рисунок 8.1). Для фаций 1-го типа характерно наличие чётких секторов, белковой, промежуточной и центральной зон, радиального расположения трещин, завершённых конкреций, что указывает на сохранённые адаптационные возможности организма. Удачных исходов было 70,0 %.

2 тип фаций – **упорядоченный**, характерен для пациенток с тубэктомией в анамнезе,  $n = 74$  (56,1 %) (рисунок 8.2). В фациях наблюдается частично радиальный рисунок, сохраняется тенденция к однообразию основных структурных элементов. Доля удачных исходов составила 32,4 % [38].

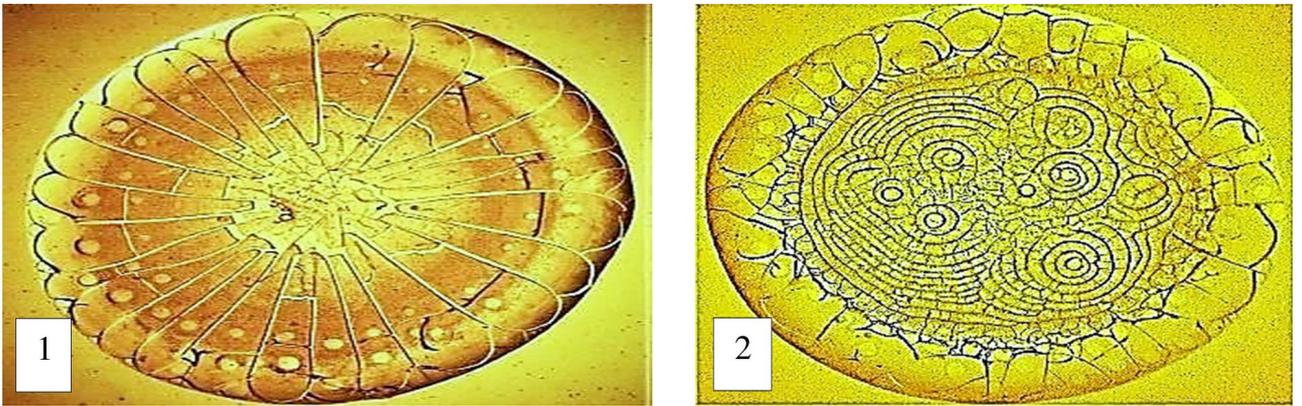


Рисунок 8 – Фации систем организации ФЖ у пациенток с ТПБ, ув. х 80:

1 – нормальный, 2 – упорядоченный

1 тип фаций, нормальный (рисунок 8.1). Пациентка Н., 30 лет. Диагноз: Вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза (3 года). Хронический сальпингоофорит. Результат ВРТ – положительный.

2 тип, упорядоченный (рисунок 8.2). Пациентка Л., 28 лет. Диагноз: Вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза (6 лет). Хронический сальпингоофорит, спаечный процесс органов малого таза. В анамнезе медицинский аборт. ИППП: микоплазмоз, хламидиоз. Операции: лапароскопия (двухсторонняя тубэктомия по поводу гидросальпинксов). Результат ВРТ – отрицательный.

Особенности морфологической картины фаций ФЖ у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Результаты морфологической картины фаций пациенток с ТПБ

| Маркеры<br>фолликулярной<br>жидкости                                 | 1 тип фаций (нормальный)  |                          | 2 тип фаций (упорядоченный)  |                           |
|--|---|--------------------------|--|---------------------------|
|  | 1 группа ТПБ без тубэктомии,<br>n = 20 (15,2 %)   |                          | 2 группа ТПБ с тубэктомией,<br>n = 74 (56,1 %)                                 |                           |
|  | 1А, Б+<br>n = 14 (70,0 %)   | 1В, Б-<br>n = 6 (30,0 %) | 2А, Б+<br>n = 24 (32,4 %)  | 2В, Б-<br>n = 50 (67,6 %) |
| 1  | 2   | 3                        | 4  | 5                         |
| <i>Основные маркеры</i>  |   |                          |  |                           |
| Радиальные   | 14 (100 %)  | 6 (100 %)                | 24 (100 %) *   | 40 (89,0 %) *             |
| Поперечные   | 14 (100 %)  | 6 (100 %)                | 24 (100 %)   | 43 (86,0 %)               |
| Иррадиальные   | 4 (28,6 %)  | 4 (66,7 %)               | 4 (16,7 %)   | 19 (38,0 %)               |
| <i>Мареры застойных явлений (ишемическо-гипоксическое состояние)</i> |   |                          |  |                           |
| Штриховые  | 6 (42,9 %)  | 6 (100 %)                | 10 (41,7 %)  | 28 (56,0 %)               |
| Трёхлучевые в центре   | –   | –                        | – *  | 32 (64,0 %) *             |
| Трёхлучевые<br>в промежуточной зоне                                  | –   | –                        | 4 (16,7 %) *   | 27 (54,0 %) *             |
| Жгутовые   | –   | –                        | 4 (16,7 %) *   | 33 (66,0 %) *             |
| Дуговые  | –   | –                        | 2 (8,3 %) *  | 15 (30,0 %) *             |
| Гребешковые  | –   | –                        | –  | –                         |
| <i>Маркеры выраженности длительности хронического процесса</i>       |   |                          |  |                           |
| Широкие  | 2 (14,3 %)  | 2 (33,3 %)               | 7 (29,2 %)   | 27 (54,0 %)               |
| П-образные   | –   | –                        | 4 (16,7 %)   | 12 (24,0 %)               |
| <i>Маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния</i>       |   |                          |  |                           |
| Блоковидные  | –   | –                        | –  | 10 (20 %) *               |
| Закрутка   | –   | –                        | –  | –                         |
| ВСЕГО  | 40  | 24                       | 83   | 286                       |
| На 1 фацию   | 2,0   | 4,0                      | 6,4  | 5,7                       |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1А;1В, 2А;2В)                               | 3,8 ± 1,5; 1,9 ± 0,8<br>(σ: 5,2); (σ: 2,6)<br>(t = 1,1; p = 0,28), p > 0,05   |                          | 6,4 ± 2,4; 22,0 ± 4,0<br>(σ: 8,4); (σ: 13,9)<br>(t = 3,3; p = 0,001), p < 0,05 |                           |
| М ± m, (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)                               | 64 (3,2 на 1 фацию) и 369 (5,0 на 1 фацию)<br>4,9 ± 2,2, (σ: 7,7); 28,4 ± 6,0, (σ: 20,9)<br>(t = 3,7; p = 0,00), p < 0,05 |                          |  |                           |
| Нормальные маркеры   | 28  | 12                       | 48   | 83                        |
| На 1 фацию   | 2,0   | 2,0                      | 2,0  | 1,7                       |
| М ± m (σ), p < 0,05<br>(1А;1В, 2А; 2В)                               | 14,0 ± 0,0; 6,0 ± 0,0<br>(σ: 0,0); (σ: 0,0)<br>(t = 1,0; p = 0,38), p > 0,05  |                          | 24,0 ± 0,0; 41,5 ± 2,1<br>(σ: 0,0); (σ: 2,1)<br>(t = 8,3; p = 0,00), p < 0,05  |                           |

Продолжение таблицы 29

| 1   | 2  | 3   | 4   | 5   |
|---|--|-----|---|-----|
| М ± m (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)   | 40,0 (2,0 на 1 фацию) и 131 (1,8 на 1 фацию)<br>20,0 ± 0,0, (σ: 0,0); 65,5 ± 2,1, (σ: 2,1)<br>(t = 21,7; p = 0,00), p < 0,05 |     |   |     |
| Патологические<br>маркеры   | 12   | 12  | 35  | 203 |
| На 1 фацию  | 0,6  | 2,0 | 1,5   | 4,1 |
| М ± m (σ), p < 0,05<br>(1А;1В, 2А;2В)   | 1,1 ± 0,7; 1,1 ± 0,7<br>(σ: 2,1); (σ: 2,1)<br>(t = 0,0; p = 1,00), p > 0,05  |     | 3,2 ± 1,0; 18,5 ± 3,8<br>(σ: 3,3); (σ: 11,9)<br>(t = 3,9; p = 0,00), p < 0,05 |     |
| М ± m (σ), p < 0,05<br>(1 и 2 группы)   | 24 (1,2 на 1 фацию) и 238 (3,2 на 1 фацию)<br>2,2 ± 1,3, (σ: 4,1); 21,6 ± 4,5, (σ: 14,1)<br>(t = 4,1; p = 0,00), p < 0,05    |     |   |     |
| Примечание – 1А, 1В – подгруппы 1-й группы; 2А, 2В – подгруппы 2-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05. |  |     |   |     |

Данные таблицы 29 показывают, что у пациенток 1-й группы не было различий по количеству нормальных (основных) и патологических маркеров (p > 0,05). Имеющиеся у пациенток 1-й группы хронические гинекологические заболевания: сальпингоофориты (14 (70,0 %)), цервициты – 4 (20,0 %), тазовые перитонеальные спайки – 18 (90,0 %) имеют корреляционную зависимость с выявленными [«широкими трещинами»] в 4 (20,0 %) в фациях (рисунок 9,А.3; 9 В.3), указывающие на наличие хронических воспалительных процессов.

В 12 (60,0 %) фациях выявлялись [«штриховые трещины»], указывающие на нарушение микроциркуляции, но вместе с тем, на возможность компенсаторного восстановления. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая и высокая зависимость результативности от количества патологических маркеров (r = 0,9, t = 7,3, p < 0,05, r<sup>2</sup> = 0,8) у пациенток 1-й группы.

У пациенток 2-й группы количество маркеров в фациях достоверно больше, чем у пациенток 1-й группы (t = 4,1; p = 0,00), p < 0,05.

При сравнительном анализе структуры фаций пациенток 2-ой группы (2А и 2В) выявлялись достоверно больше патологических маркеров в фациях подгруппы 2В ( $t = 3,9$ ;  $p = 0,00$ ),  $p < 0,05$ , указывающие на:

– нарушение кровоснабжения органа [«трёхлучевые трещины» в центре: 32 (64,0 %), (ОШ = 40,9; 95 % ДИ = 5,1; 32,8),  $\chi^2 = 23,6$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,00$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 9,В.1, 9,С.1);

– застойные процессы (венозный стаз) [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне»: 27 (54,0 %), (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 1,8; 19,7),  $\chi^2 = 9,3$ ,  $p = 0,03$ ,  $F = 0,003$ ,  $p < 0,05$ ];

– более выраженную степень ишемическо-гипоксического состояния тканей [«жгутовых» трещин: 33 (66,0 %), (ОШ = 9,7; 95 % ДИ = 2,8; 32,9),  $\chi^2 = 15,8$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 0,001$ ,  $p < 0,05$ ] и [«блоковидных трещин» 10 (20,0 %) (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 0,7; 47,8),  $\chi^2 = 5,6$ ,  $p = 0,02$ ,  $F = 0,03$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 9,С.2);

– по мере прогрессирования обменных нарушений, расстройства микроциркуляции происходит нарушение эластичности сосудов и в структуре фаций появляются [«дуговые трещины»: 15 (30,0 %), (ОШ = 4,7; 95 % ДИ = 0,9; 22,6),  $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,04$ ,  $F = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 9,С.3), свидетельствующие о наличии эндотелиальной дисфункции.

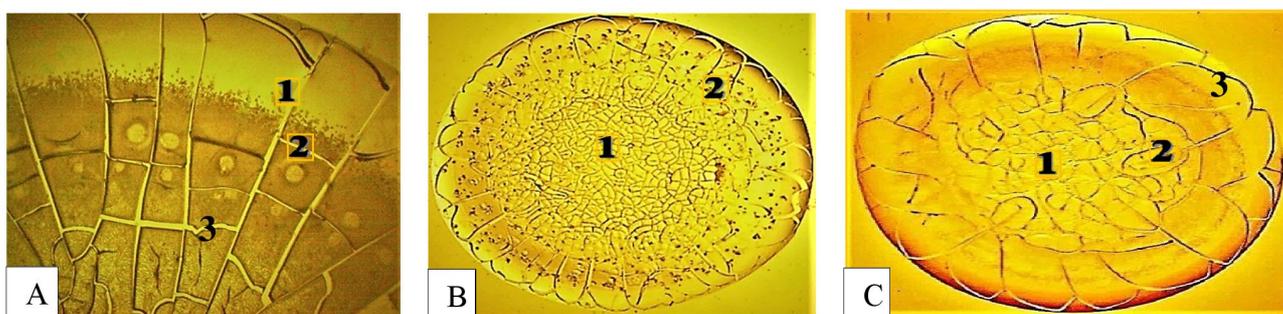


Рисунок 9 – Фрагменты фаций систем организации ФЖ (ув. х 400):

А (1 тип, нормальный): радиальные (1), поперечные (2), «широкие» (3) трещины; В (2 тип, упорядоченный): «трёхлучевые в центре» (1), «широкие» (2) трещины; С (2 тип, упорядоченный): «трёхлучевые в центре» (1), «блоковидные» (2), «дуговые» (3) трещины

В данных фациях выявлялись дополнительные маркеры: «токсическая бляшка» (36,0 %) (рисунок 10,А), маркер эндогенной интоксикации и «языковые структуры» (26,0 %) (рисунок 10,В; 10,С), маркер воспалительного процесса [95].

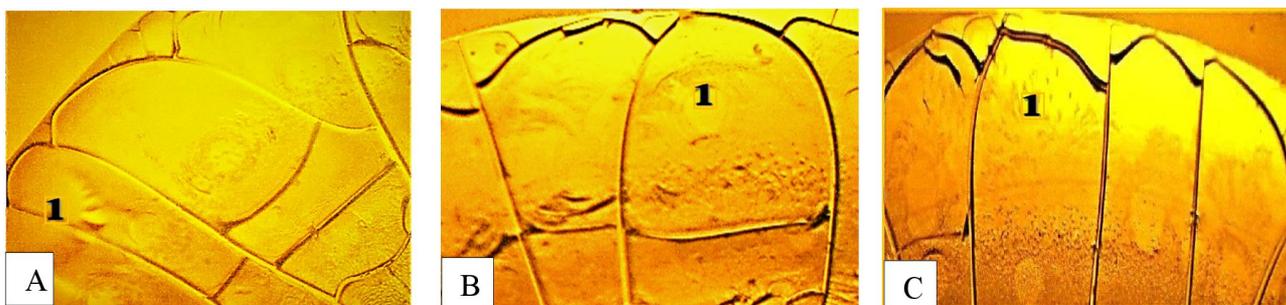


Рисунок 10 – Фрагменты фаций систем организации ФЖ, ув. х 400.

Патологические маркеры: А – «токсическая бляшка» (1);

В, С – «языковые структуры» (1)

Маркер «токсическая бляшка» является маркером эндогенной интоксикации, независимо от причины её возникновения. Эндогенную интоксикацию рассматривают как один из универсальных механизмов патогенеза различных заболеваний [120, 121]. Маркер «языковые» структуры – это маркер воспалительного процесса [120, 121]. При сравнении влияния возраста и длительности бесплодия, при наличии в фациях «языковых полей» изменения исходов ВРТ не были закономерны и статистически незначимы. Однако, при наличии соматических ( $p < 0,05$ ), гинекологических заболеваний ( $p < 0,05$ ) и перенесённых ИППП ( $p < 0,05$ ) частота отрицательных исходов увеличивается также, как частота «языковых полей». Патологические маркеры в фациях указывают на патологические нарушения, тем самым, имея корреляционную зависимость от результативности программ ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,05$ ,  $r^2 = 0,7$ ) [104].

1 тип, нормальный (рисунок 9,А). Пациентка Н., 31 год. Диагноз: Первичное бесплодие трубно-перитонеального генеза (9 лет). Хронический сальпингоофорит, тазовые перитонеальные спайки. ИППП: хламидиоз. Результат ВРТ – отрицательный.

2 тип, упорядоченный (рисунок 9,В). Пациентка Т., 37 лет. Диагноз: Вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза (2 года). Заболевание мочевыводящей системы. Хронический двухсторонний сальпингоофорит, кольпит. Односторонняя тубэктомия (ВМБ), цистэктомия. ИППП: микоплазмоз, хламидиоз. ВМБ-1, замершая беременность – 1. Результат ВРТ – отрицательный.

2 тип, упорядоченный (рисунок 9,С). Пациентка Ю., 25 лет. Диагноз: Вторичное бесплодие, трубно-перитонеального генеза (2 года). В анамнезе: хронический пиелонефрит, хронический сальпингит, двухсторонняя тубэктомия (ВМБ). ИППП: трихомониаз, микоплазмоз. Результат ВРТ – отрицательный.

Маркер «токсическая бляшка» в фациях (рисунок 10,А). Пациентка Е., 32 года. Диагноз: Первичное бесплодие трубно-перитонеального генеза (3 года). Хронический двухсторонний сальпингоофорит, хронический эндометрит, цервицит. Операции: лапароскопия (односторонняя тубэктомия по поводу гидросальпинкса). Результат ВРТ – отрицательный.

Маркёр «языковые структуры» в фациях (рисунок 10,В). Пациентка Р., 39 лет. Диагноз: Первичное бесплодие трубного генеза (10 лет). Хронический двухсторонний сальпингоофорит, полип эндометрия. ИППП: сифилис в анамнезе. Операции: лапароскопия (двухсторонняя тубэктомия по поводу гидросальпинксов). Результат ВРТ – отрицательный.

Маркёр «языковые структуры» в фациях (рисунок 10,С). Пациентка Н., 33 года. Диагноз: Вторичное бесплодие, трубно-перитонеального генеза (1 год). В анамнезе: хронический сальпингоофорит, полип цервикального канала. ИППП: хламидиоз. Результат ВРТ – отрицательный.

Таким образом, анализ морфологической картины фаций у пациенток с ТПБ показал, что у пациенток 1-й группы выявлялся нормальный тип, 1 тип структурного построения фаций. Количество нормальных маркёров (2,0 на 1 фацию) превышает количество патологических (1,2 на 1 фацию). Выявлялись «штриховые трещины», указывающие на нарушение микроциркуляции, но вместе с тем, на возможность компенсаторного восстановления. Положительных исходов было 70,0 %. У пациенток 2-й группы выявлялся упорядоченный, 2 тип фаций. Удачных исходов было 32,4 %. В фациях пациенток 2-й группы, подгруппы II В, достоверно больше патологических маркёров ( $p < 0,05$  %), указывающих на нарушение кровоснабжения, застойные процессы (венозный стаз). В данных фациях более выражена степень

ишемическо-гипоксического состояния яичниковой ткани, наличие эндотелиальной дисфункции ( $p < 0,05$  %). В фациях выявлялись дополнительные маркёры остаточных воспалительных процессов и маркёры эндогенной интоксикации. Данные изменения наблюдались и при проведении УЗИ органов малого таза с доплерометрией.

#### **4.1.2 Особенности клиновидной дегидратации при сочетанных формах женского бесплодия**

Результаты исследования были опубликованы в статье «Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матриксной металлопротеиназы-1 и её ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий» [47].

При исследовании фолликулярной жидкости методом клиновидной дегидратации у пациенток с сочетанием двух факторов бесплодия: ТПБ, ановуляторный (СПЯ), выявлен 3-й тип фаций – реактивный. Всего было выявлено 18 (14,3 %) фаций (рисунок 11.3). По структурному построению фации 3-го типа отличаются радиально-симметричным рисунком и большим числом незавершённых конкреций. Отличительной особенностью является наличие трещин типа «закрутка». Данный тип характерен для фаций, подвергшихся длительному воздействию патологического фактора или нескольких факторов, приводящих к хронизации процесса. Вместе с тем, отмечен предельный уровень напряжённости адаптационных механизмов гомеостаза, и организм реагирует компенсаторными реакциями, приводящими систему в относительное благополучие, но уже в условиях изменённого состояния гомеостаза. Удачных исходов при данном типе фаций было 33,3 %. 4-й тип фаций, хаотичный, характерен для пациенток с сочетанием трёх факторов бесплодия: ТПБ, ановуляторного (СПЯ), маточного (ГЭ),  $n = 14$  (43,8 %) (рисунок 11,4).



Рисунок 11 – Фазии системной организации ФЖ пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (ув. х 80). Типы: 3 – реактивный, 4 – хаотичный

Структурное построение фазий отличается низким уровнем организации, единичными, слабо выраженными трещинами, малым количеством отдельных элементов и незавершённых конкреций. Удачных исходов при данном типе фазий не было [38, 47].

3 тип фазий, реактивный (рисунок 11,3). Пациентка А., 38 лет. Диагноз: Вторичное бесплодие, сочетание двух факторов: тубоперитонеальное бесплодие (ТПБ), ановуляторное (синдром поликистозных яичников (СПЯ)) в течение 16 лет. Хронический двухсторонний сальпингоофорит, хронический эндометрит. Хронический гастрит, хронический холецистит. Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП): уреаплазмоз. Операции: лапароскопия (односторонняя цистэктомия, односторонняя тубэктомия (эктопическая беременность)). В анамнезе: самопроизвольный выкидыш – 1, ВМБ-1. Результат ВРТ – отрицательный.

4 тип фазий, хаотичный (рисунок 11,4). Пациентка О., 36 лет. Диагноз: Первичное бесплодие, сочетание трёх факторов: ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазия эндометрия (ГЭ)), в течение 7 лет. СПЯ. Хронический двухсторонний сальпингоофорит, простая гиперплазия эндометрия. Спаечный процесс в малом тазу. Вегетососудистая дистония (ВСД) по кардиальному типу, хронический пиелонефрит, тромбофилический синдром, гипергомоцистеинемия. ИППП: хламидиоз, IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ). Операции: лапароскопия (левосторонняя тубэктомия по поводу гидросальпинкса слева). В анамнезе: 1 искусственная инсеминация спермой мужа (ИОСМ) – беременность не получена.

Результат ВРТ – отрицательный.

Результаты морфологической картины фаций ФЖ пациенток с сочетанными формами женского бесплодия представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Результаты морфологической картины фаций пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Маркеры фолликулярной жидкости  | 3 тип фаций<br>(реактивный)  |                           | 4 тип фаций<br>(хаотичный) |
|---|--|---------------------------|----------------------------|
|   | 3 группа (ТПБ, СПЯ),<br>n = 18 (56,3 %)                                      |                           | 4 группа (ТПБ, СПЯ, ГЭ)    |
|   | 3А, Б+<br>n = 6 (33,3 %)   | 3В, Б-<br>n = 12 (66,7 %) | 4, Б-<br>n = 14 (43,8 %)   |
| 1   | 2  | 3                         | 4                          |
| <i>Основные маркеры</i>   |  |                           |                            |
| Радиальные  | 5 (83,3 %)   | 11 (91,7 %)               | –                          |
| Поперечные  | 6 (100 %)  | 8 (66,7 %)                | –                          |
| Иррадиальные  | –  | 4 (33,3 %)                | 14 (100 %)                 |
| <i>Маркеры застойных явлений (ишемическо – гипоксическое состояние)</i> |  |                           |                            |
| Штриховые   | 6 (100 %)  | 9 (75,0 %)                | 8 (57,1 %)                 |
| Трёхлучевые в центре  | 4 (66,7 %)   | 8 (66,7 %)                | 4 (28,6 %)                 |
| Трёхлучевые в промежуточной зоне  | – **   | 4 (33,3 %) **             | 13 (92,8 %) **             |
| Жгутовые  | 3 (50,0 %)   | 9 (75,0 %)                | 7 (50,0 %)                 |
| Дуговые   | –  | 5 (41,7 %)                | 11 (78,6 %)                |
| Гребешковые   | – **   | – **                      | 5 (35,7 %) **              |
| <i>Маркер выраженности длительности хронического процесса</i>           |  |                           |                            |
| Широкие   | –  | 4 (33,3 %)                | 12 (85,7 %)                |
| П-образные  | – **   | 4 (33,3 %) **             | 10 (71,4 %) **             |
| <i>Маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния</i>          |  |                           |                            |
| Блоковидные   | –  | 2 (16,7 %)                | 1 (7,1 %)                  |
| Закрутка  | 6 (100 %) **   | 12 (100 %) **             | – **                       |
| ВСЕГО   | 30   | 80                        | 85                         |
| На 1 фацию  | 5,0  | 6,7                       | 6,1                        |
| М ± m (σ),<br>(3А;3В), p < 0,05   | 2,3 ± 0,8; 6,2 ± 1,0<br>(σ: 2,7); (σ: 3,6)<br>(t = 3,1; p = 0,008), p < 0,05 |                           |                            |
| М ± m(σ),<br>(3 и 4 группы), p < 0,05                                   | 8,5 ± 1,8 (σ: 6,1); 6,5 ± 1,5 (σ: 5,2)<br>(t = 0,9; p = 0,4), p > 0,05       |                           |                            |

Продолжение таблицы 30

| 1  | 2  | 3   | 4   |
|--|--|-----|-----|
| Нормальные маркеры   | 11   | 19  | –   |
| На 1 фацию   | 1,8  | 1,6 | –   |
| М ± m (σ)<br>(3А;3В), p < 0,05   | 3,7 ± 2,3; 9,5 ± 2,1<br>(σ: 3,2); (σ: 2,1)<br>(t = 1,9; p = 0,08), p > 0,05  |     |     |
| М ± m(σ),<br>(3 и 4 группы), p < 0,05  | 11,3 ± 4,6 (σ: 6,4) и 0,0 ± 0,0 (σ: 0,0)<br>(t = 2,5; p = 0,02), p < 0,05    |     |     |
| Патологические маркеры   | 19   | 61  | 85  |
| На 1 фацию   | 3,2  | 5,1 | 6,1 |
| М ± m (σ),<br>(3А;3В), p < 0,05  | 1,9 ± 0,9; 5,6 ± 1,1<br>(σ: 2,6); (σ: 3,5)<br>(t = 2,6; p = 0,002), p < 0,05 |     |     |
| М ± m (σ),<br>(3 и 4 группы), p < 0,05   | 7,0 ± 1,7 (σ: 5,2) и 7,7 ± 1,5 (σ: 4,8)<br>(t = 0,3; p = 0,8), p > 0,05      |     |     |
| Примечание – 3А, 3В – подгруппы 3-й группы; Б+ – пациентки, у которых наступила беременность в программах ВРТ; Б- – пациентки, у которых беременность не наступила в программах ВРТ; * – внутригрупповые различия при сравнении групп, p < 0,05; ** – межгрупповые различия при сравнении, p < 0,05. |  |     |     |

Данные таблицы 30 показывают, что у пациенток 3-й группы выявлялись маркеры, указывающие на:

- нарушение микроциркуляции [«штриховые трещины», 15 (83,3 %)];
- нарушение кровоснабжения [«трёхлучевые трещины в центре», 12 (66,7 %)];
- ишемическо-гипоксическое поражение яичниковой ткани [«жгутовые трещины», 12 (66,7 %)];
- маркеры выраженного напряжения компенсаторного состояния [«трещины закрутки», 18 (100 %)] (рисунок 13,А).

Однако, в фациях пациенток 3-ой группы, подгруппы 3В, наблюдается больше патологических маркеров (t = 3,1; p = 0,008), p < 0,05. В данных фациях появляются маркеры, указывающие на:

- венозный застой [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне», 4 (33,0 %)] (рисунок 12,А.1);

– выраженный длительный воспалительный процесс [«П-образные трещины», 4 (33,0 %)] и [«Широкие трещины», 4 (33,0 %)] (рисунок 12, В.3).

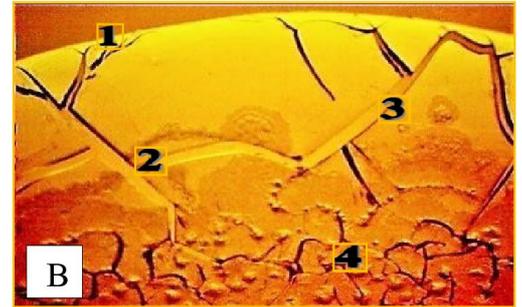
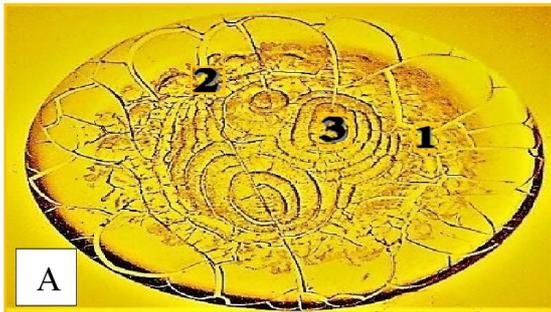


Рисунок 12 – Фации ФЖ пациенток с сочетанными формами женского бесплодия: Тип А (3, реактивный): трещины «трёхлучевые», «широкие», «блоковидные»; Тип В (4, хаотичный): трещины «гребешковые», «широкие», «П-образные», «трёхлучевые»

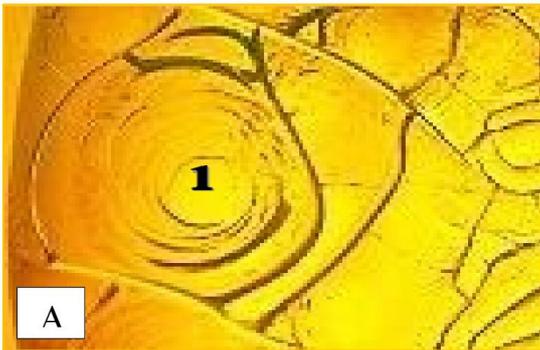


Рисунок 13 – Фрагменты фаций ФЖ у пациенток с сочетанным женским бесплодием (ув. х 400). Патологические трещины: Тип А – 3 (реактивный, «трещины закрутка»); Тип В – 4 (хаотичный, маркер – «листовидные структуры»)

Данные изменения подтверждаются при проведении УЗИ органов малого таза (при ЦДК отмечается повышение индексов сосудистого сопротивления (ПИ ( $1,9 \pm 0,25$  м/сек) и ИР ( $1,66 \pm 0,02$  м/сек) в строме яичников у пациенток с неудачными исходами). Литературные источники подтверждают нарушения кровоснабжения в яичниках из-за повышенной васкуляризации и чрезмерно активного ангиогенеза у пациенток с СПЯ [66].

У пациенток 4-й группы структурное построение фаций нарушается, отсутствуют нормальные маркеры и увеличивается число патологических [«иррадиальных», 14 (100 %)]. В фациях выявляются маркеры, указывающие на выраженную степень деструктивных процессов:

– маркеры венозного стаза [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне», 13 (92,8 %), (ОШ = 26,0; 95 % ДИ = 2,5; 275,5),  $\chi^2 = 10,1$ ,  $p = 0,002$ ,  $F = 0,003$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 12,В.4);

– маркеры нарушения эластичности сосудов (эндотелиальная дисфункция) [«дуговые трещины», 11 (78,6 %)];

– маркеры ангиоспазма [«гребешковые структуры», 5 (35,7 %), (ОШ = 6,1; 95 % ДИ = 0,6; 62,2),  $\chi^2 = 5,3$ ,  $p = 0,02$ ,  $F = 0,04$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 12,В.1).

– маркер склерозирования сосудов – [«листовидные структуры» (53,9 %)] (рисунок 13,В);

– выраженность воспалительного процесса [«П-образные трещины», 10 (71,4 %), (ОШ = 8,8; 95 % ДИ = 1,8; 45,6),  $\chi^2 = 7,7$ ,  $p = 0,006$ ,  $F = 0,01$ ,  $p < 0,05$ ] (рисунок 12,В.3).

Таким образом, в фациях 4-го (хаотичного) типа выявляются маркеры, указывающие на деструктивные процессы, которые приводят к стойкому и необратимому нарушению системы гомеостаза, за счёт наличия более длительного и агрессивного воздействия патологических факторов.

Патологические маркеры в фациях, указывающие на явления стаза, воспалительные процессы и ишемическо-гипоксические нарушения (рисунок 12,А). Пациентка Н., 37 лет. Сочетание двух факторов: ТПБ, ановуляторного (СПЯ), в течение 6 лет. В анамнезе: СПЯ, цервицит, хронический двухсторонний сальпингоофорит. ИППП: микоплазмоз, уреоплазмоз. Результат ВРТ – отрицательный.

Патологические маркеры в фациях, указывающие на ангиоспазм, явления стаза и воспалительные процессы (рисунок 12,В). Пациентка Е., 35 лет. Сочетание трёх факторов: ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазия эндометрия), в течение 6 лет. В анамнезе: хронический гастрит, хронический колит, хронический эндометрит, хронический аднексит, цервицит, СПЯ, гиперплазия эндометрия. Тубэктомия по поводу эктопической беременности. ИППП: хламидиоз, Ig М к ЦМВ. Результат ВРТ – отрицательный.

Патологические маркеры в фациях, указывающие на выраженное напряжение компенсаторного состояния (рисунок 13,А). Пациентка Р., 39 лет. Сочетание двух факторов: ТПБ, ановуляторное (СПЯ), в течение 10 лет. Заболевания ЖКТ и печени. Гинекологические заболевания: хронический двухсторонний сальпингоофорит, СПЯ. ИППП: сифилис в анамнезе. Операции: односторонняя тубэктомия по поводу эктопической беременности после ИОСМ, дреллинг яичников.

Патологические маркеры в фациях, указывающие на процесс склерозирования сосудов (рисунок 13,В). Пациентка Р., 37 лет. Сочетание трёх факторов: ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (гиперплазия эндометрия), в течение 5 лет. В анамнезе: СПЯ, хронический аднексит, тубэктомия по поводу эктопической беременности после ИОСМ, гиперплазия эндометрия в анамнезе. ИППП: хламидиоз. Результат ВРТ – отрицательный.

Таким образом, при комплексном анализе морфологической картины фаций ФЖ у пациенток 3-й группы (3А; 3В) выявлен 3-й тип – реактивный. Для данного типа фаций характерно наличие трещин «закрутки» (100 %), указывающих на выраженность напряженного состояния компенсаторных процессов. В фациях 3-го типа выявлены маркеры, указывающие на нарушение микроциркуляции, кровоснабжения, а также, на ишемически-гипоксическое поражение яичниковой ткани. В фациях пациенток 3 группы подгруппы 3В количество патологических маркеров достоверно больше ( $p < 0,05$ ) и дополнительно выявляются маркеры, указывающие на венозный застой и длительно существующий воспалительный процесс. Данные изменения подтверждаются при проведении УЗИ органов малого таза с ЦДК в виде повышения индексов сосудистого сопротивления (ПИ и ИР) в строме яичников у пациенток с неудачными исходами. Литературные источники подтверждают нарушения кровоснабжения в яичниках из-за повышенной васкуляризации и чрезмерно активного ангиогенеза у пациенток с СПЯ [66].

В фациях пациенток 4-й группы структурное построение полностью нарушается. Для них характерен 4-й тип фаций (хаотичный) и патологические

маркеры, указывающие на выраженную степень деструктивных процессов: наличие маркеров венозного стаза, эндотелиальной дисфункции, ангиоспазма, склерозирования сосудов. Также, выявляются маркеры, указывающие на выраженные, длительно существующие воспалительные процессы в яичниках.

#### **4.2 Диагностическая и клиническая значимость уровней содержания ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости**

Данное исследование было проведено в 2 этапа. Первые результаты были опубликованы в статье «Клиническая значимость уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при различных исходах вспомогательных репродуктивных технологиях» [34]. По мере полученных результатов и их анализа, проведено более расширенное исследование, с публикацией полученных данных в статье «Прогностическое значение определения матриксной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в исходах ВРТ» [48].

Уровень ММП-1 и ТИМП-1 определялся у 20 пациенток с ТПБ и у 20 пациенток с сочетанными формами женского бесплодия: сочетание двух факторов (ТПБ, ановуляторное (СПЯ)): удачные исходы программ ВРТ,  $n = 4$  (20,0 %); неудачные исходы программ ВРТ,  $n = 9$  (45,0 %); с сочетанием трёх факторов (ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (ГЭ)),  $n = 7$  (35,0 %). Анализ проводился по исходам программ ВРТ и по генезу бесплодия.

Полученный биологический материал (ФЖ) подвергали заморозке и хранению при температуре  $- 20$  °С. Метод исследования уровней ММП-1/ТИМП-1 в ФЖ описан в главе 2.

В результате проведённых исследований показано, что в ФЖ определяется как ММП-1 (рисунок 14.1), так и ТИМП-1 (рисунок 14.2).

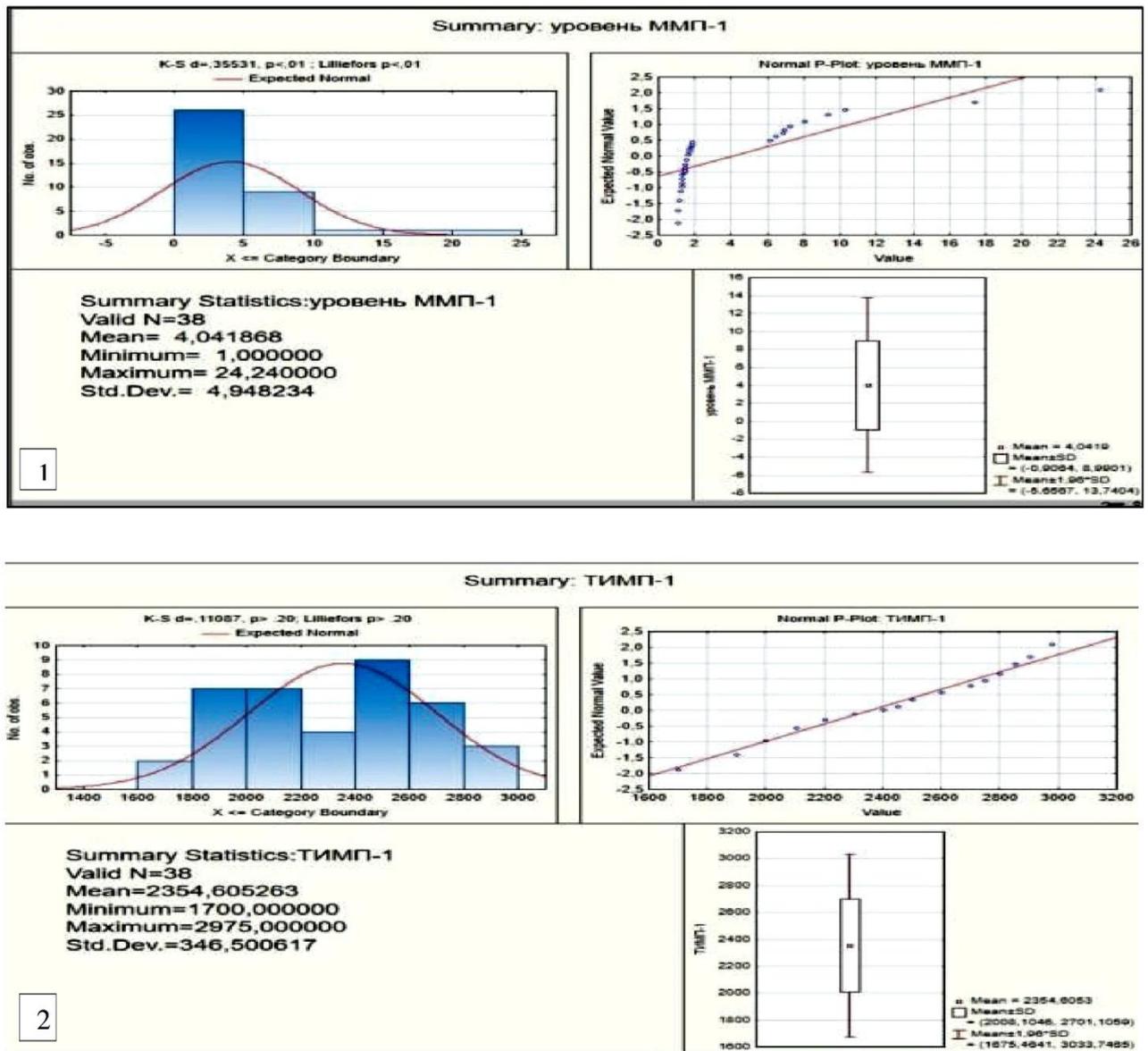


Рисунок 14 – Средние значения ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости

Среднее значение ММП-1 в ФЖ составило  $4,9 \pm 1,0$  ( $\sigma$ : 5,2) нг/мл, медиана – 1,6 (1,3; 6,9). ДИ 95 %: 1,8 ;7,8 [48]. Среднее значение ТИМП-1 в ФЖ составило  $2464,2 \pm 64,3$  ( $\sigma$ : 409,0) нг/мл, медиана – 2500 (2100; 2800). ДИ 95 %: 1498,3; 3393,8.

В результате проведения корреляционного анализа зависимости между ММП-1 и ТИМП-1 при применении уравнения парной линейной регрессии была выявлена обратная зависимость ММП-1 от ТИМП-1 ( $r = -0,4$ , ДИ 95 %:  $-0,3; 0,4$ ),  $p < 0,05$ , т.е. стабильность системы обеспечивается уровнем ТИМП-1 [48]. Было установлено, что в исследуемой ситуации 2,4 % общей вариабельности ТИМП-1 объясняется изменением ММП-1, и увеличение

ММП-1 на 1 ед. изм. приводит к уменьшению ТИМП-1 в среднем на 10,4 ед. изм. Качество уравнения регрессии проверено:  $F = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ;  $r^2 = 0,02$ ; средняя ошибка аппроксимации составила – 12 % (построенное уравнение регрессии считается удовлетворительным при 10–12 %). Полученные оценки уравнения регрессии позволяют использовать его для прогноза. При  $x = 4$ , ТИМП-1 будет находиться в пределах 95 % ДИ = 1558,9; 3125,9. При проведении оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена:  $T = 0,4$ ,  $T < p$ , т.е. коэффициент ранговой корреляции статистически значим, и корреляционная связь между оценками по двум тестам значима (рисунок 15).

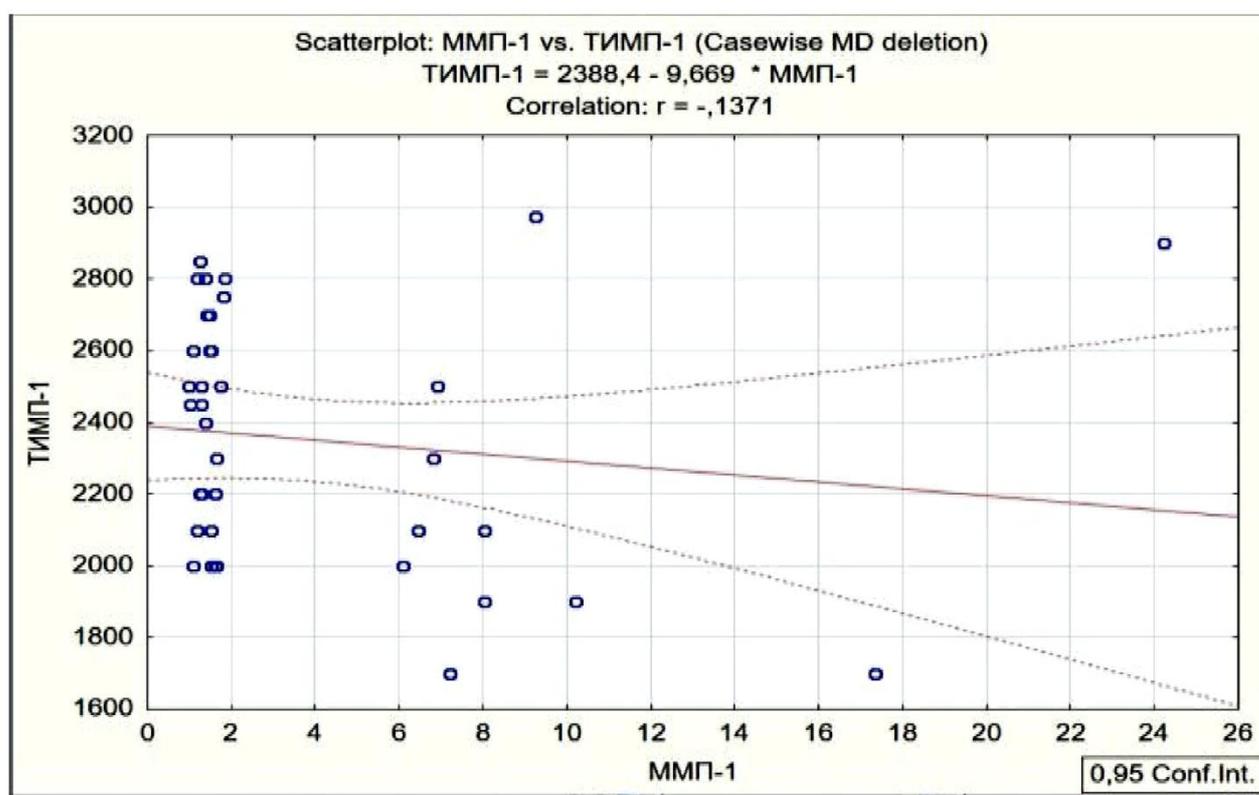


Рисунок 15 – Корреляционный анализ между ММП-1 и ТИМП-1

Уровень ММП-1 в ФЖ с возрастом снижается, составляя  $2,5 \pm 1,6$  ( $\sigma: 3,5$ ) нг/мл у женщин после 30 лет ( $t = 2,1$ ;  $p < 0,01$ ). При увеличении длительности бесплодия уровень ММП-1 достоверно увеличивается ( $r = 0,1$ ; 95 % ДИ = 0,1; 0,6,  $p < 0,05$ ). У пациенток с длительностью бесплодия менее 4 лет составляет  $2,8 \pm 0,5$  ( $\sigma: 3,9$ ) нг/мл, свыше четырёх лет –  $6,9 \pm 2,3$  ( $\sigma: 7,2$ ) нг/мл ( $t = 2,3$ ;  $p < 0,05$ ) [34, 48]. Уровень ММП-1 при положительных исходах достоверно

ниже ( $t = 1,4 \pm 0,1$  ( $\sigma = 0,3$ ) нг/мл), медиана – 1,3 (1,2; 1,6). 95 % ДИ = 1,1; 2,6,  $p < 0,05$  (рисунок 16.1); при отрицательных исходах – достоверно выше ( $t = 6,1 \pm 1,3$  ( $\sigma = 6,9$ ) нг/мл), медиана – 1,7 (1,4; 7,1). 95 % ДИ = 2,5; 8,6,  $p < 0,05$  (рисунок 16.2) [48, 104].

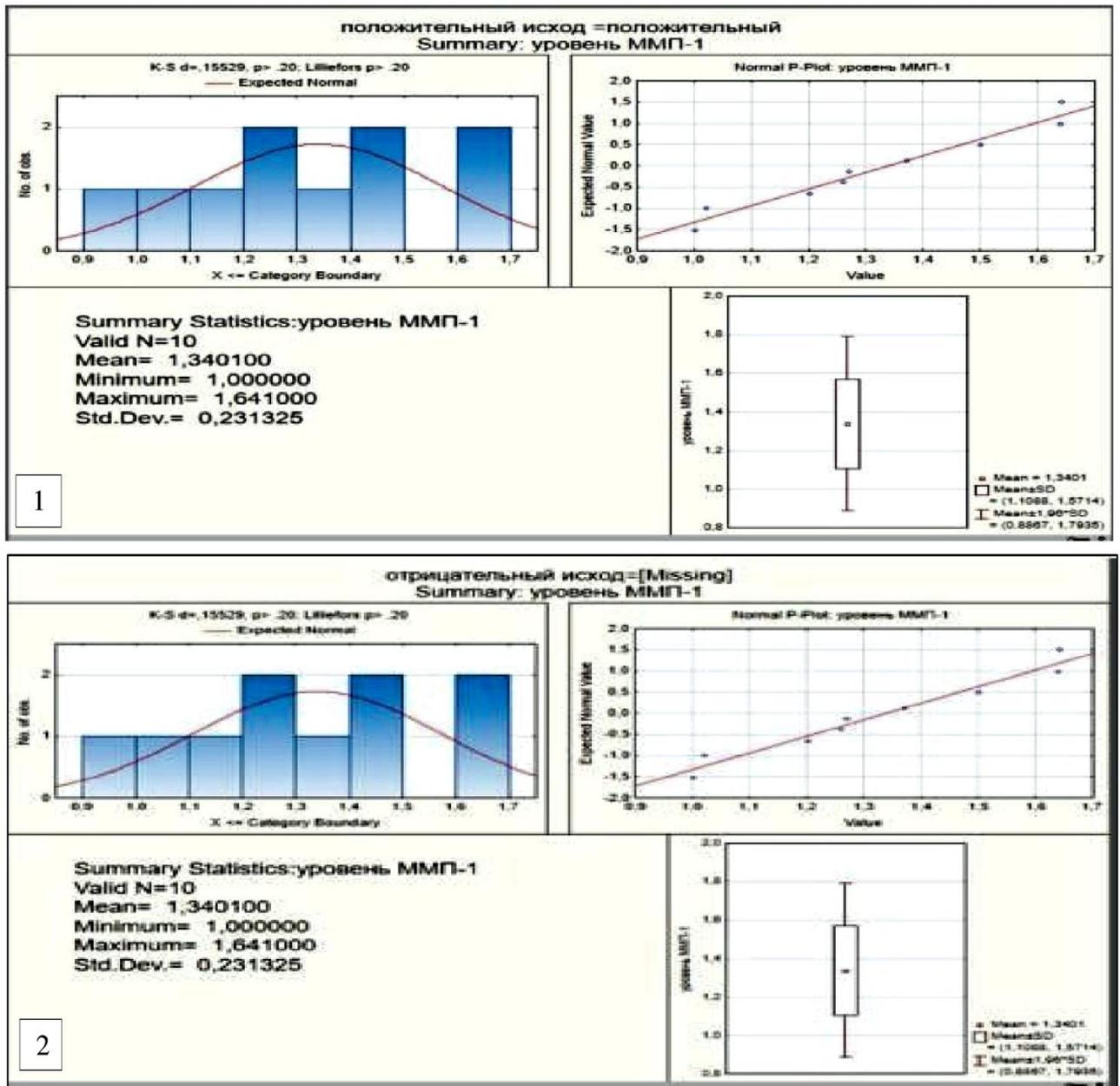


Рисунок 16 – Уровень ММП-1 при успешных (1) и неуспешных (2) программах ВРТ

Таким образом, чем ниже уровень ММП-1 от среднего значения, тем выше шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = -0,3$ ; 95 % ДИ = 25,7; 35,4) (рисунок 17.1) и, чем выше уровень ММП-1, тем выше риск неудач ( $r = -0,2$ ; 95 % ДИ = 25,8; 37,9) (рисунок 17.2).

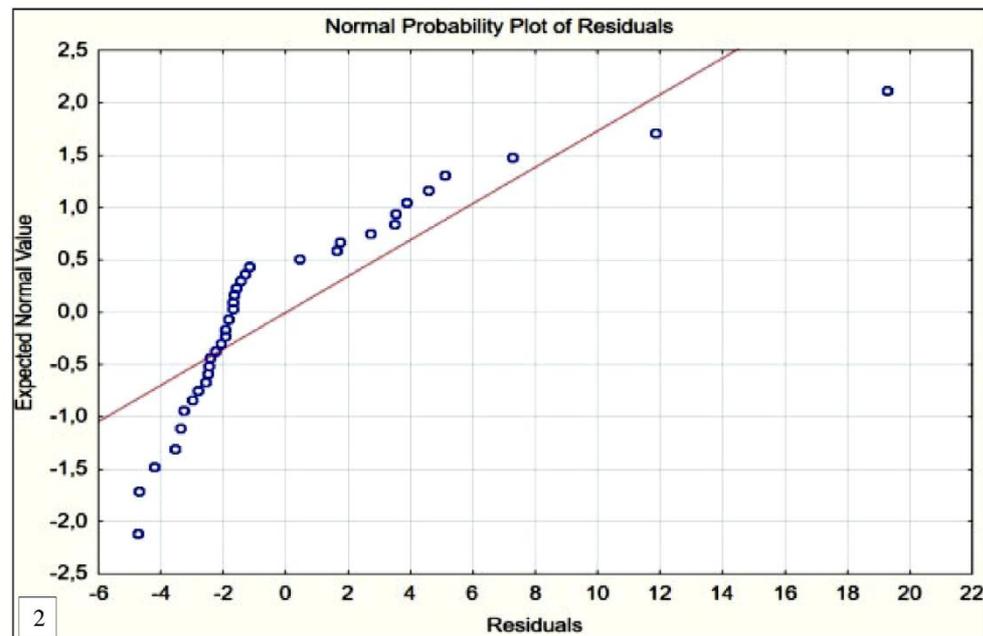
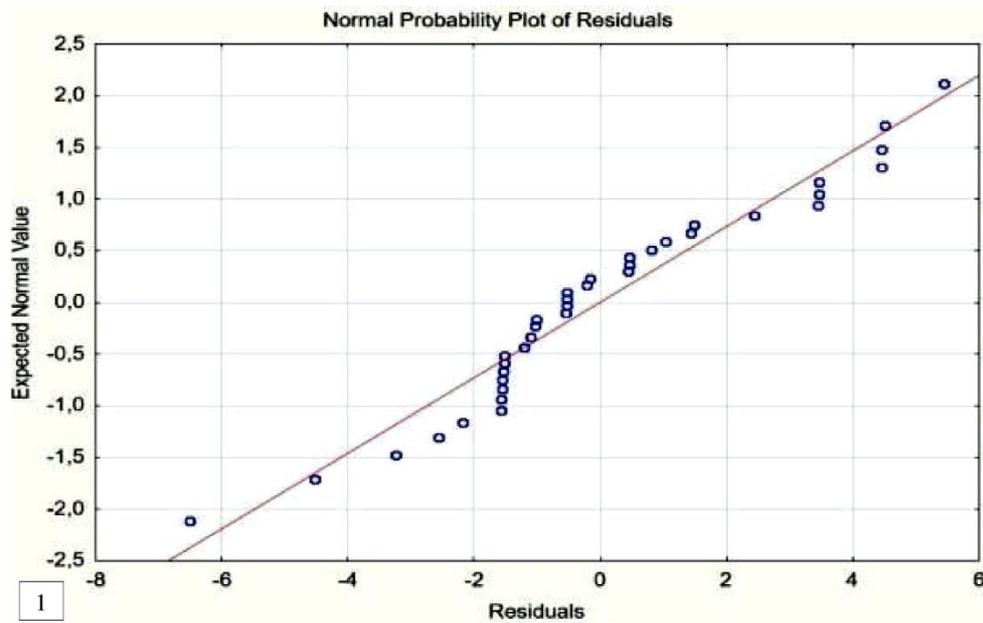


Рисунок 17 – Зависимость уровня ММП-1 от возраста (1), продолжительности бесплодия (2) и результатов ВРТ

Уровень ТИМП-1 с возрастом повышается,  $p < 0,05$  (рисунок 18.1). Средние показатели ТИМП-1 у женщин: 25–30 лет –  $2137,5 \pm 139,7$  ( $\sigma$ : 405,9) нг/мл; 31–36 лет –  $2435,0 \pm 125,7$  ( $\sigma$ : 425,7) нг/мл, ( $p < 0,05$ ) [34, 48]. Чем моложе женщина, тем меньше уровень ТИМП-1, тем выше шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,6$ ; 95 % ДИ = 1984,8; 3035,2) и, наоборот, с увеличением возраста повышаются риски неудач в программах ВРТ ( $r = -0,2$ ; 95 % ДИ = 1367,4; 3258,3) (рисунок 18.1). При

увеличении длительности бесплодия уровень ТИМП-1 в фолликулярной жидкости повышается ( $p < 0,05$ ). У пациенток с длительностью бесплодия менее 4 лет он составил  $2276,8 \pm 70,7$  ( $\sigma = 413,6$ ) нг/мл, а свыше четырёх лет –  $2611,5 \pm 126,7$  ( $\sigma = 433,7$ ) нг/мл ( $p < 0,01$ ) [34, 97]. Чем меньше длительность бесплодия, тем выше шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,2$ ; 95 % ДИ: 1534,5; 3158,2) (рисунок 18.1), и, наоборот, чем больше длительность бесплодия, тем меньше шансы успешных программ ВРТ ( $r = 0,2$ ; 95 % ДИ = 1440,84; 3308,8) (рисунок 18.2).

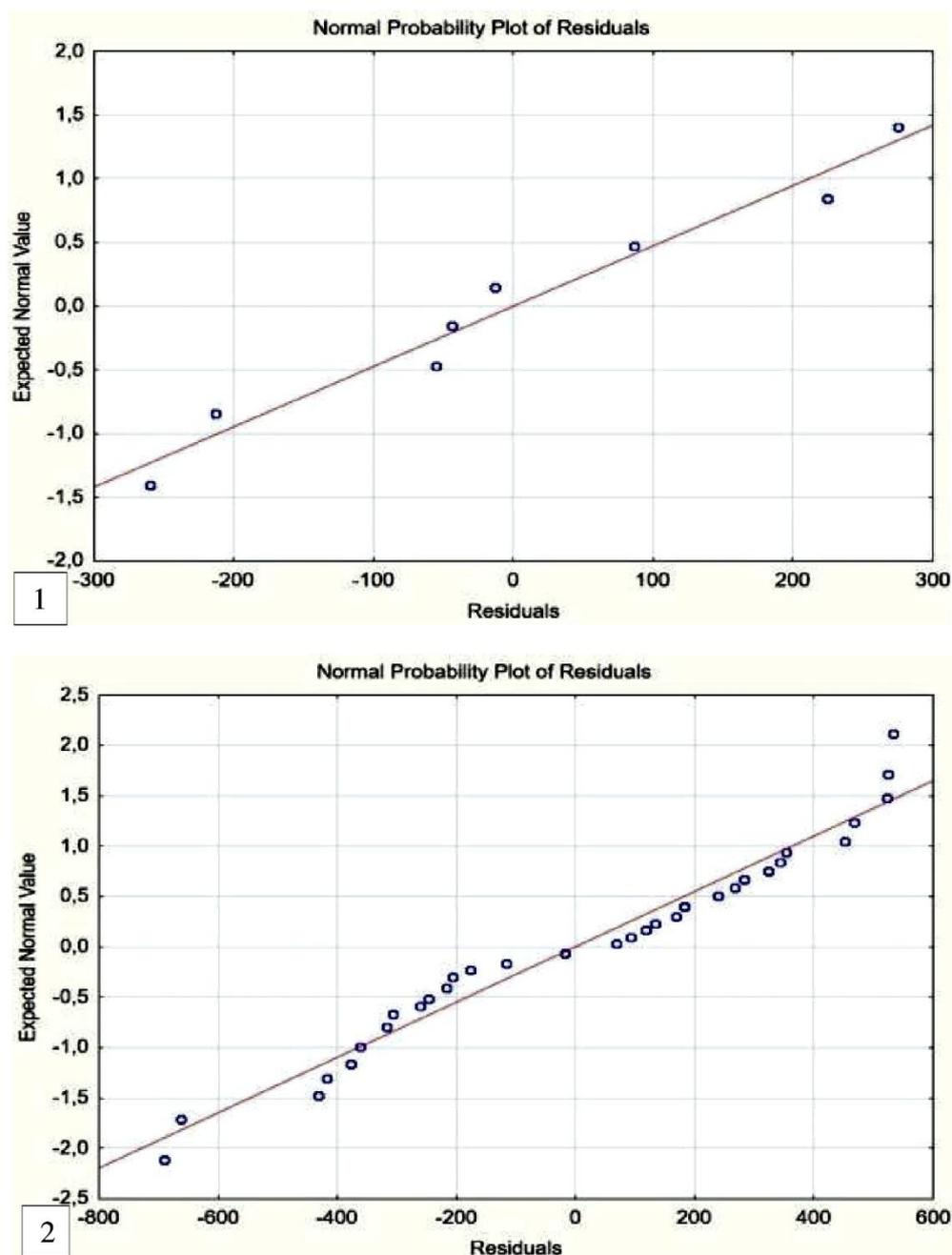


Рисунок 18 – Корреляционная зависимость уровней ТИМП-1 в ФЖ

#### 4.2.1 Диагностическая и клиническая значимость уровней содержания ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости у пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия

При ТПБ уровень ММП-1 составил:  $t = 7,9 \pm 1,7$  ( $\sigma: 7,4$ ) нг/мл, медиана – 6,5 (1,6; 8,1). 95 % ДИ = 1,6; 11,3 (рисунок 19.1). При сочетанных формах женского бесплодия уровень ММП-1 составил:  $t = 1,5 \pm 0,1$  ( $\sigma: 1,0$ ) нг/мл, медиана – 1,3 (1,2; 1,6), 95 % ДИ = 1,5; 2,2 (рисунок 19.2) [48, 104].

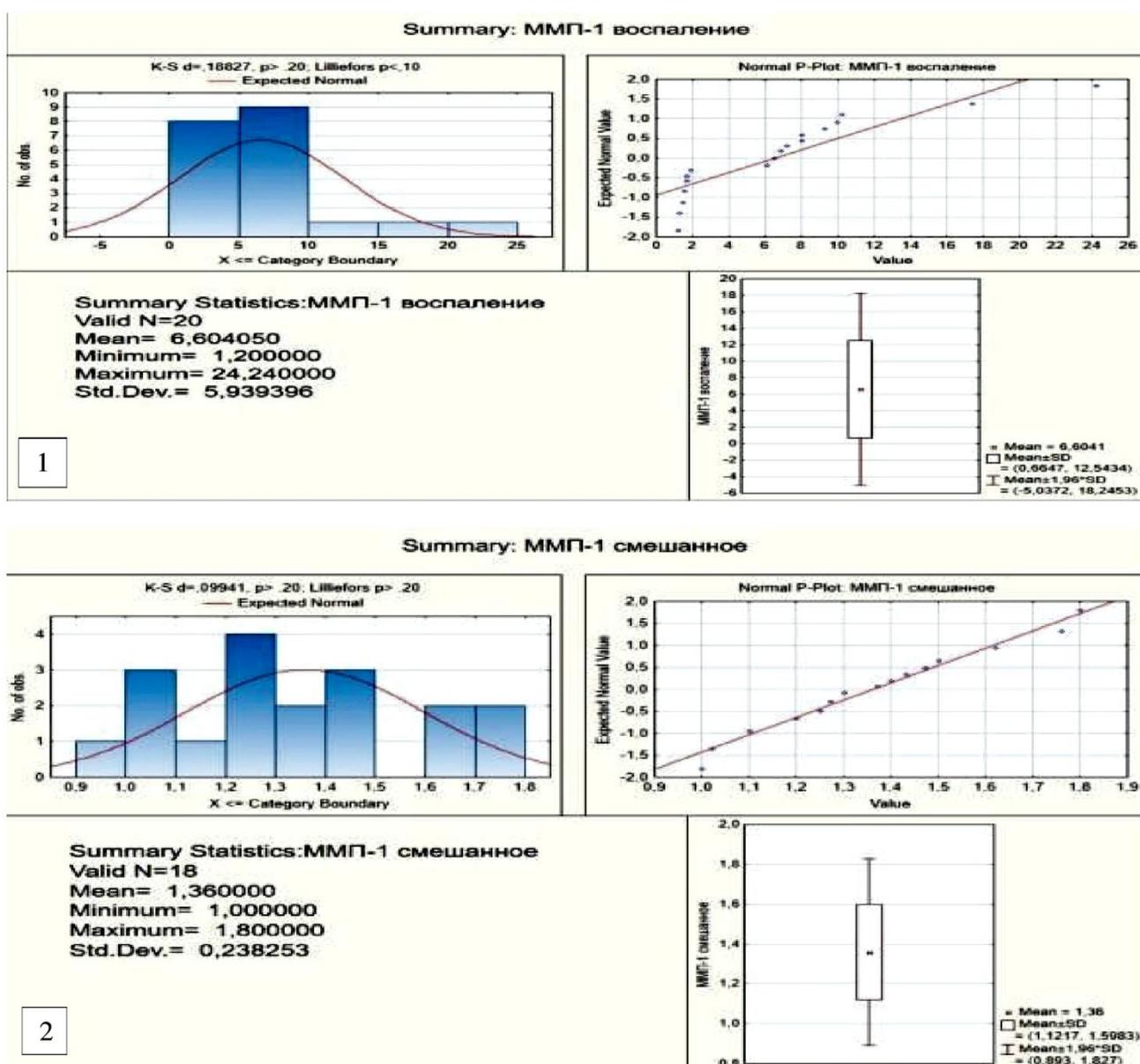


Рисунок 19 – Уровень ММП-1 при трубно-перитонеальном (1) и смешанном (2) женском бесплодии

При проведении корреляционной зависимости уровней ММП-1 при ТПБ установлено повышение ММП-1, а при сочетанном бесплодии – снижение ( $r = 0,3$ ; ДИ 95 %: 1,4; 1,5). Критерий Мана-Уитни (U) для уровней ММП-1 в ФЖ при ТПБ и сочетанных факторах бесплодия составляет 44 (рисунок 20).

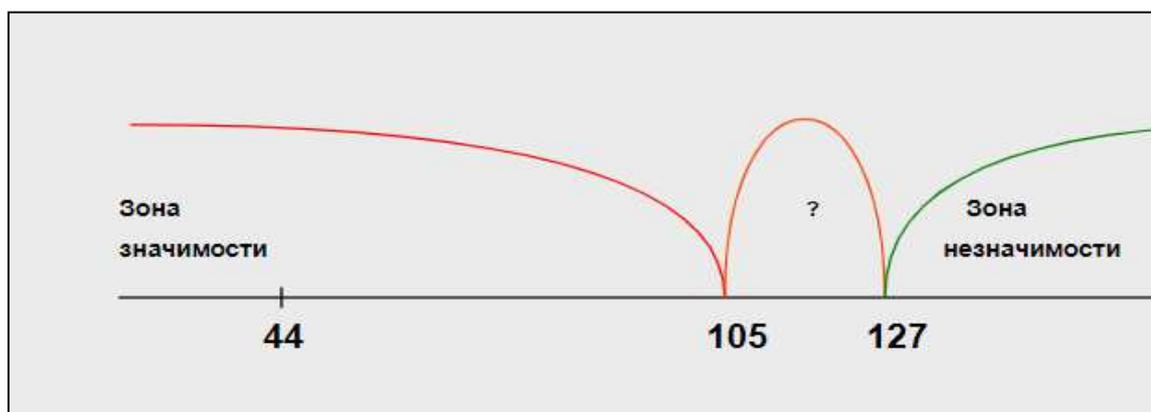


Рисунок 20 – Уровень ММП-1 при ТПБ и сочетанные формы женского бесплодия: корреляционная связь

При проведении корреляционной зависимости уровня ММП-1 при ТПБ установлено, что критерием успешного наступления беременности в программах ВРТ является уровень в пределах 1,3–1,4 нг/мл (рисунок 21) [48, 104].

Уровень ТИМП-1 в ФЖ при ТПБ составил:  $t = 2365,8 \pm 94,9$  ( $\sigma$ : 413,6) нг/мл. Медиана – 2100 (2000; 2400). 95 % ДИ = 966,6; 3480,9 (рисунок 22.1). Уровень в пределах 1500–2300 нг/мл при ТПБ не способен нивелировать эффекты ММП-1, что приводит к неудачным исходам в программах ВРТ (рисунок 22.1) [104].

Уровень ТИМП-1 при сочетанных формах женского бесплодия достоверно выше ( $p < 0,01$ ) и составил:  $t = 2594,4 \pm 87,8$  ( $\sigma$ : 407,6) нг/мл. Медиана – 2550 (2450; 2775). 95 % ДИ = 1015,1; 4057,1 (рисунок 22) [47, 48].

Зависимость уровней ТИМП-1 в ФЖ при различных исходах программ ВРТ и зависимость уровней ТИМП-1 от факторов риска при различных исходах представлены на рисунках 23.1 и 23.2.

Таким образом, высокий уровень ММП-1 указывает на степень остаточных воспалительных процессов в фолликулах. Данный показатель является

индивидуальным для каждой пациентки и зависит от клинико-анамнестических данных (возраста, длительности и генеза бесплодия). Показатель уровня ТИМП-1 является независимым и обеспечивает стабильность ферментной системы

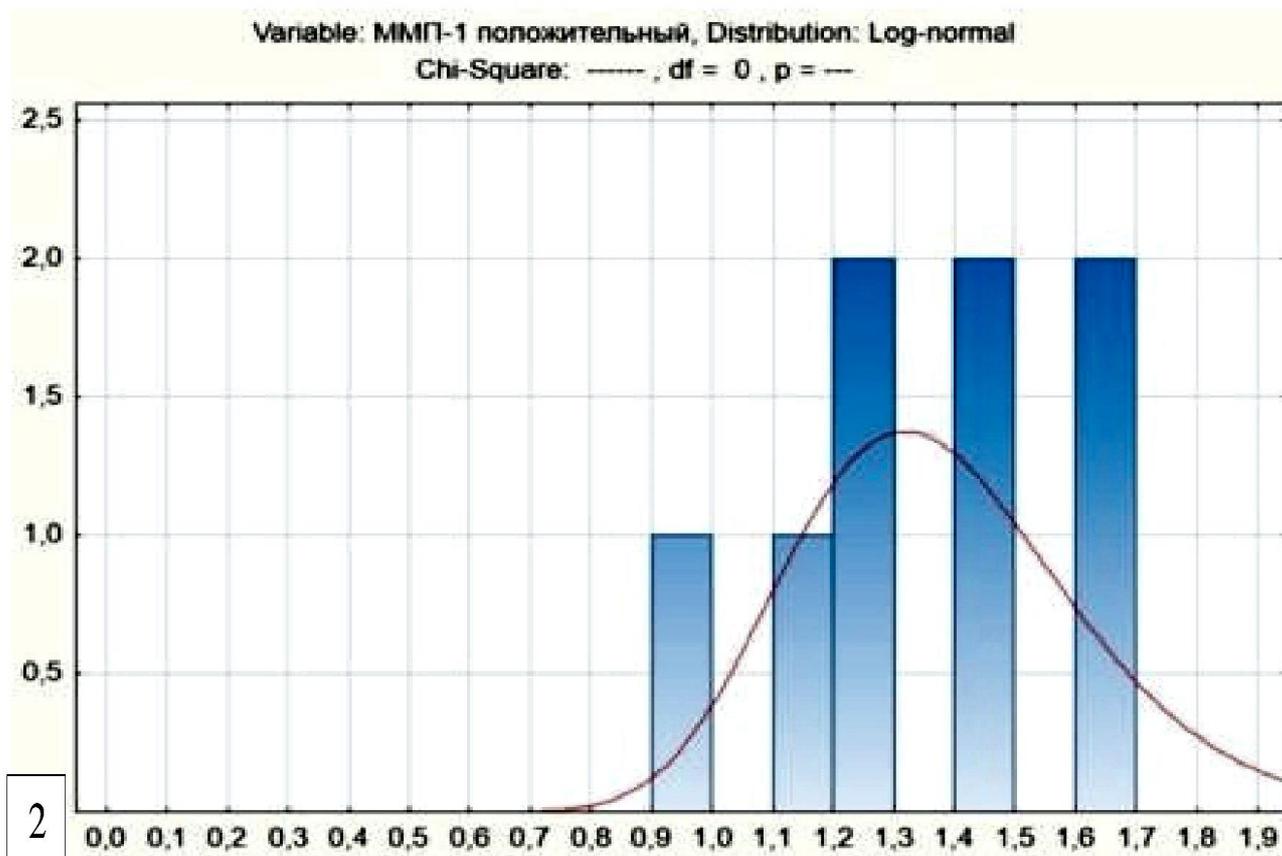
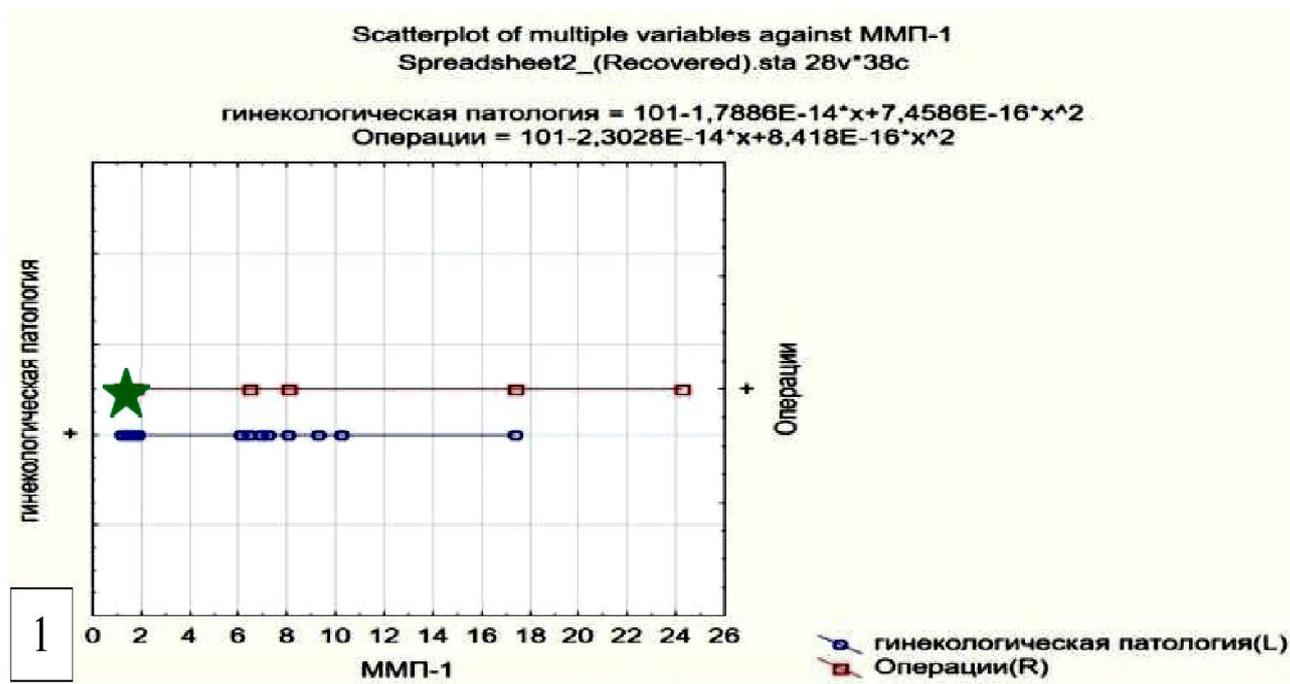


Рисунок 21 – ММП-1 при трубно-перитонеальном бесплодии и наступлении беременности (ВРТ)

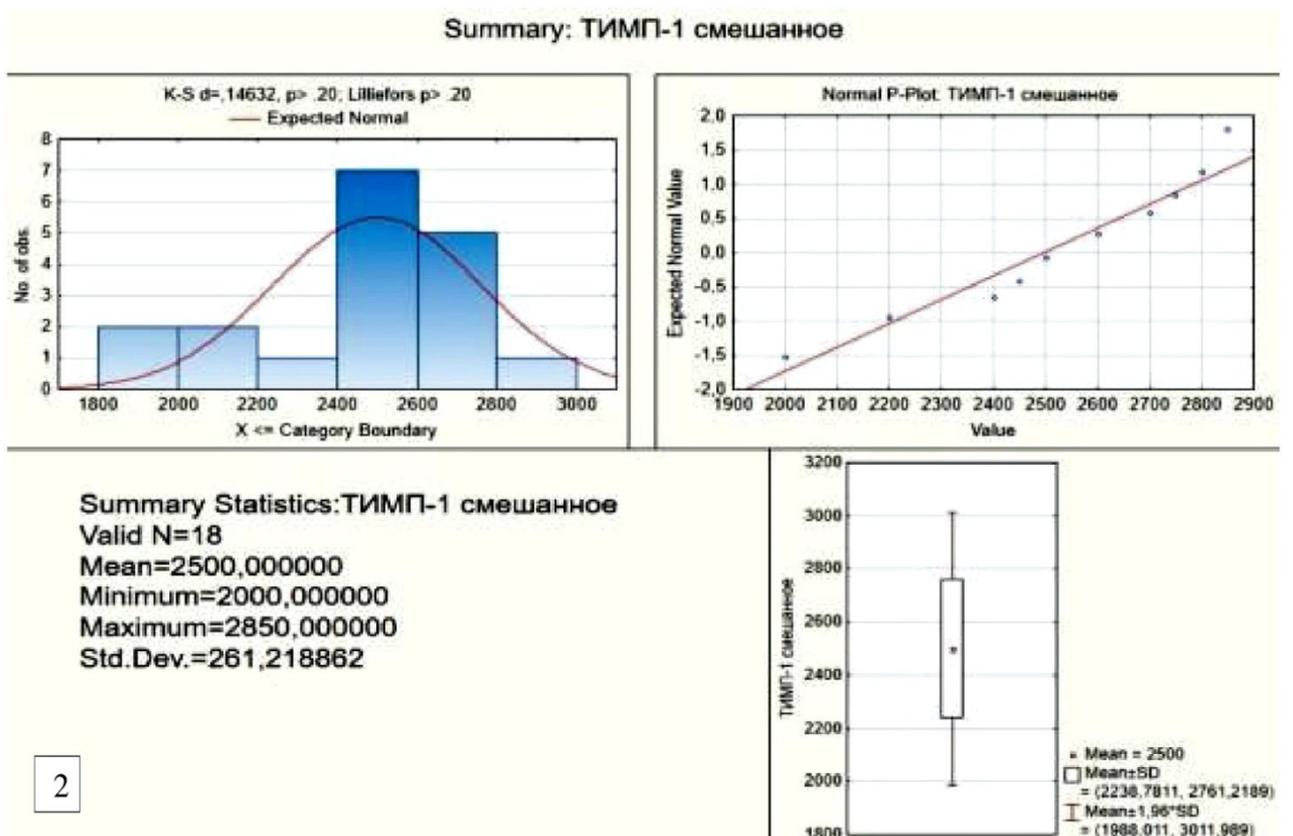
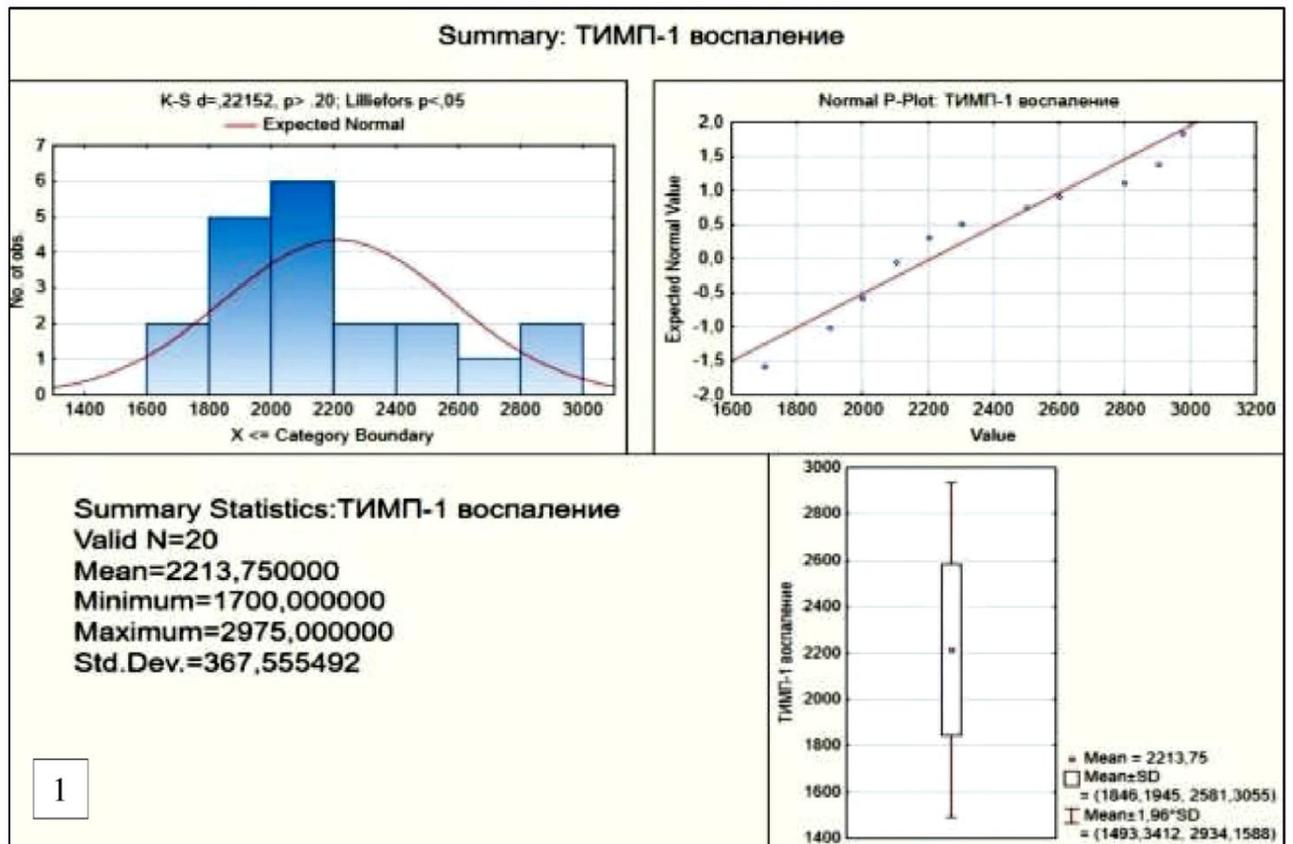


Рисунок 22 – Уровни ТИМП-1 при трубно-перитонеальном (1) и сочетанном бесплодии (2)

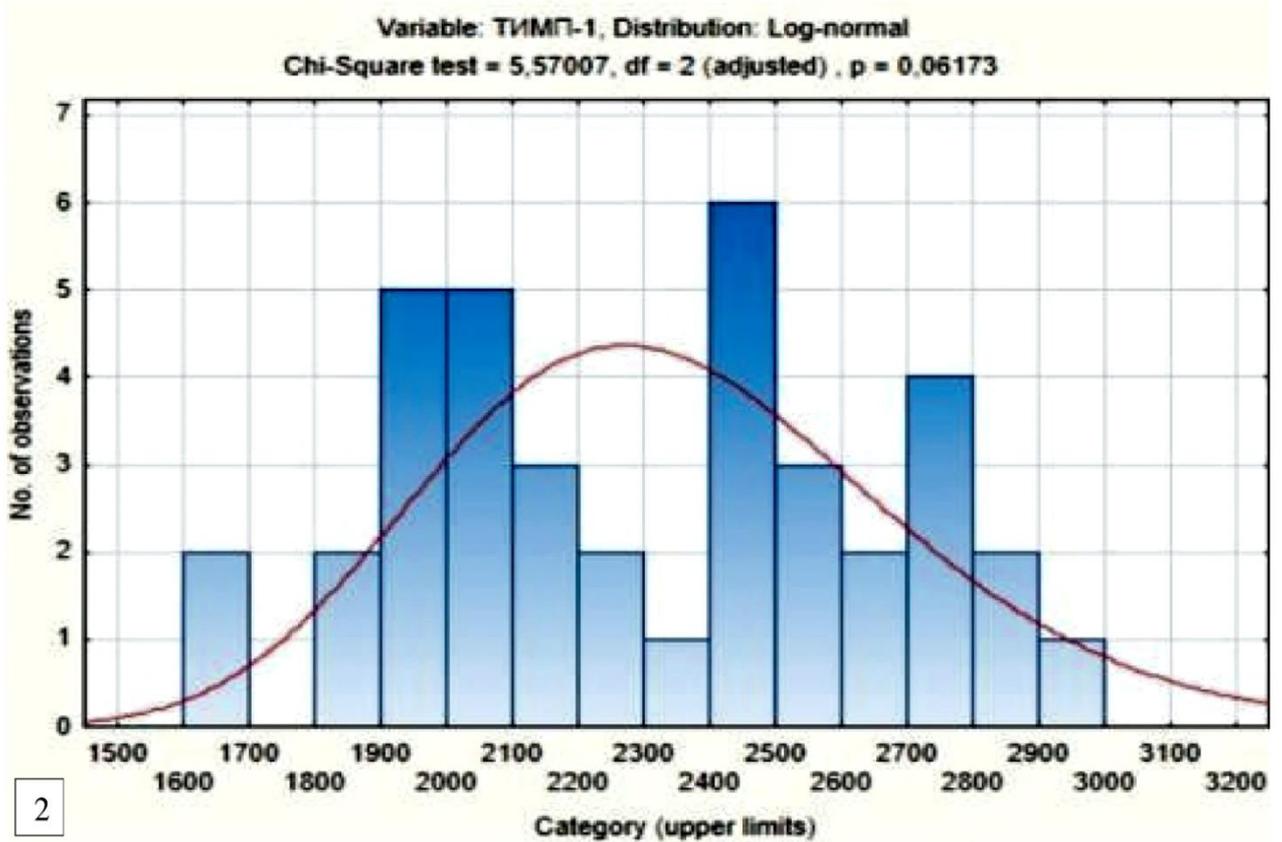
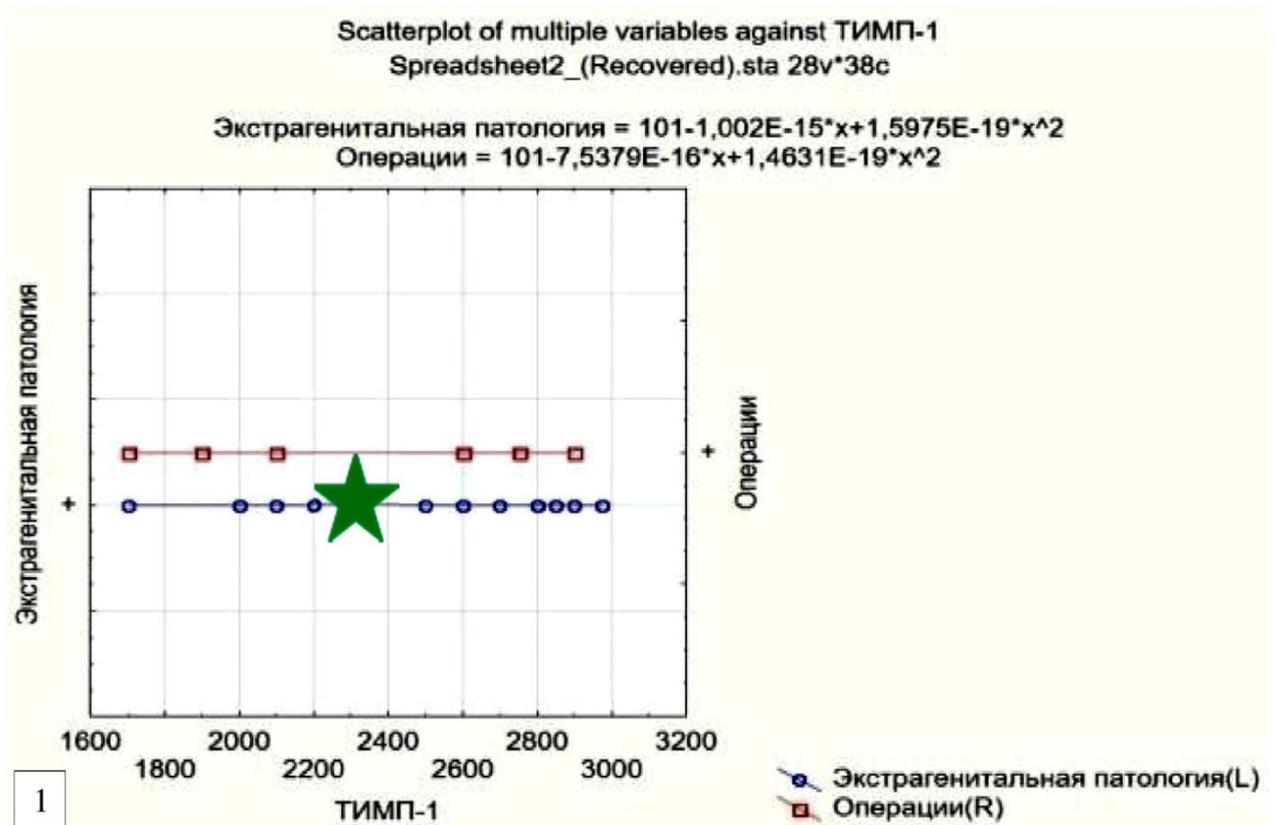


Рисунок 23 – Уровень ТИМП-1 (2400–2450 нг/мл) может быть критерием успешной беременности в ВРТ (1). Распределение ТИМП-1 зависит от факторов риска и исходов ВРТ (Хи-квадрат = 5,6,  $p = 0,07$ ) (2)

( $r = -0,4$ ; 95 % ДИ:  $- 0,3$ ;  $0,4$ ),  $p < 0,05$ . При значениях в пределах 2400–2450 нг/мл обеспечивается нормальная работа системы ММП-1 и ТИМП-1, что приводит к благоприятному исходу программ ВРТ. При низких значениях, в пределах 1500–2300 нг/мл, не способен нивелировать эффекты ММП-1, что наблюдается при воспалительных процессах. При высоких значениях, в пределах 2694 нг/мл и выше, приводит к снижению ММП-1 и образованию коллагеновых волокон и развитию деструктивных процессов, что, в конечном итоге, нарушает процессы фолликулогенеза, снижает качество ооцитов и приводит к неудачам в программах ВРТ. Наблюдается у пациенток с сочетанием трёх факторов бесплодия.

У пациенток с ТПБ высокие уровни ММП-1 (6,1 нг/мл и выше) коррелируют с маркерами ФЖ, указывающими на остаточные явления воспалительных процессов ( $r = 0,7$ ), а высокие уровни ТИМП-1 – с маркерами деструкции в ФЖ.

**ГЛАВА 5.****РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА  
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГРАММ  
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ  
У ПАЦИЕНТОК С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ И СОЧЕТАННЫМИ  
ФОРМАМИ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

На предыдущих этапах исследования при проведении сравнительного анализа у пациенток с ТПБ были выявлены существенные факторы риска неудачных исходов программ ВРТ, связанные с оперативными вмешательствами на маточных трубах и яичниках. Было показано, что у пациенток, которые не имели оперативных вмешательств, были выше шансы на наступление беременности в программах ВРТ. Для применения дифференцированного подхода к прогнозированию исходов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ТПБ были выявлены статистически значимые прогностические клиничко-anamнестические факторы риска.

В качестве модели прогноза была использована логистическая регрессия. Исследуемая выборка включала в себя 94 пациентки с ТПБ с различными исходами ВРТ: у 38 (40,4 %) пациенток наступила беременность (38/94); у 56 (59,6 %) беременность не наступила (56/94). Для построения прогнозирующей модели вся выборка была разделена на обучающую и тестовую для исключения переобучения. На обучающей выборке определялись параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществлялась проверка качества. Соотношение обучающей и тестовой выборки составляет 75:25 %, разделение на выборки проводилось методом рандомизации. Результаты моделирования представлены оценками коэффициентов (b), статистической значимостью входных переменных (p), оценённой с помощью точного критерия Фишера, ОР с 95 % и ОШ с 95 % доверительными интервалами. Скорректированный ОР

рассчитывался на основе ОШ и базовой вероятности отрицательного исхода в неэкспонированной группе для каждого фактора и показывал, во сколько раз наличие данного фактора увеличивает риск отрицательного исхода программы с учётом влияния всех остальных факторов, включённых в модель. В обучающую выборку попало 71 наблюдение при ТПБ, а в тестовую – 23. Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект и дихотомической шкалой измерения выходной величины. Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве (таблица 31).

Таблица 31 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с ТПБ

| Выборка   | Прогнозируемая переменная     |      |                            |      | Всего |
|-----------|-------------------------------|------|----------------------------|------|-------|
|           | 0 – Беременность не наступила |      | 1 – Беременность наступила |      |       |
|           | абс.                          | %    | абс.                       | %    |       |
| Обучающая | 42                            | 59,2 | 29                         | 40,8 | 71    |
| Тестовая  | 14                            | 60,8 | 9                          | 39,1 | 23    |
| Всего     | 56                            | 59,6 | 38                         | 40,4 | 94    |

Клинико-anamнестические факторы риска неудач наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с ТПБ представлены в таблице 32.

Данные таблицы 32 показывают, что при проведении множественного регрессионного анализа, факторами риска неудач программ ВРТ у пациенток с ТПБ являются: тубэктомия по поводу гидросальпинкса (ОР = 26,4), эктопической беременности (ОР = 10,2), сальпингостомия (ОР = 15,3), хронический эндометрит (ОР = 4,9), кисты яичников (ОР = 4,9), операции по поводу спаечного процесса (ОР = 3,8).

Оценивалось влияние на результативность программ ВРТ следующих факторов:  $x_1$  – тубэктомия по поводу гидросальпинкса;  $x_2$  – эктопической беременности;  $x_3$  – сальпингостомия;  $x_4$  – хронический эндометрит;  $x_5$  – кисты яичников;  $x_6$  – операции по поводу спаечного процесса в малом тазу.

Таблица 32 – Клинические и анамнестические факторы риска неудач ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

| № | Фактор риска  | p      | ОШ                  | ОР                 | Чувствительность % / Специфичность, % | $\chi^2$ | Уровень значимости, |
|---|---|--------|---------------------|--------------------|---------------------------------------|----------|---------------------|
| 1 | Тубэктомия по поводу гидросальпинкса                    | 0,0001 | 26,4<br>[3,5-207,4] | 13,6<br>[1,9-93,8] | 97,0 % / 42,0 %                       | 20,5     | p < 0,001           |
| 2 | Тубэктомия по поводу эктопической беременности          | 0,0001 | 34,7<br>[4,1-294,5] | 10,2<br>[1,5-67,9] | 97,0 % / 52,0 %                       | 22,7     | p < 0,001           |
| 3 | Реконструктивно-пластические операции (Сальпингостомия) | 0,0001 | 15,3<br>[1,9-122,8] | 9,6<br>[1,4-67,9]  | 95,0 % / 43,0 %                       | 13,2     | p < 0,001           |
| 4 | Хронический эндометрит                                  | 0,005  | 8,5<br>[1,8-39,4]   | 4,9<br>[1,3-18,5]  | 95,0 % / 32,0 %                       | 9,8      | p = 0,02            |
| 5 | Кисты яичников  | 0,02   | 8,5<br>[1,9-39,4]   | 4,9<br>[1,3-18,5]  | 95,0 % / 32,0 %                       | 9,8      | p = 0,02            |
| 6 | Операции по поводу спаечного процесса                   | 0,03   | 4,3<br>[1,5-12,4]   | 2,2<br>[1,1-4,2]   | 82,0 % / 49,0 %                       | 7,9      | p = 0,05            |

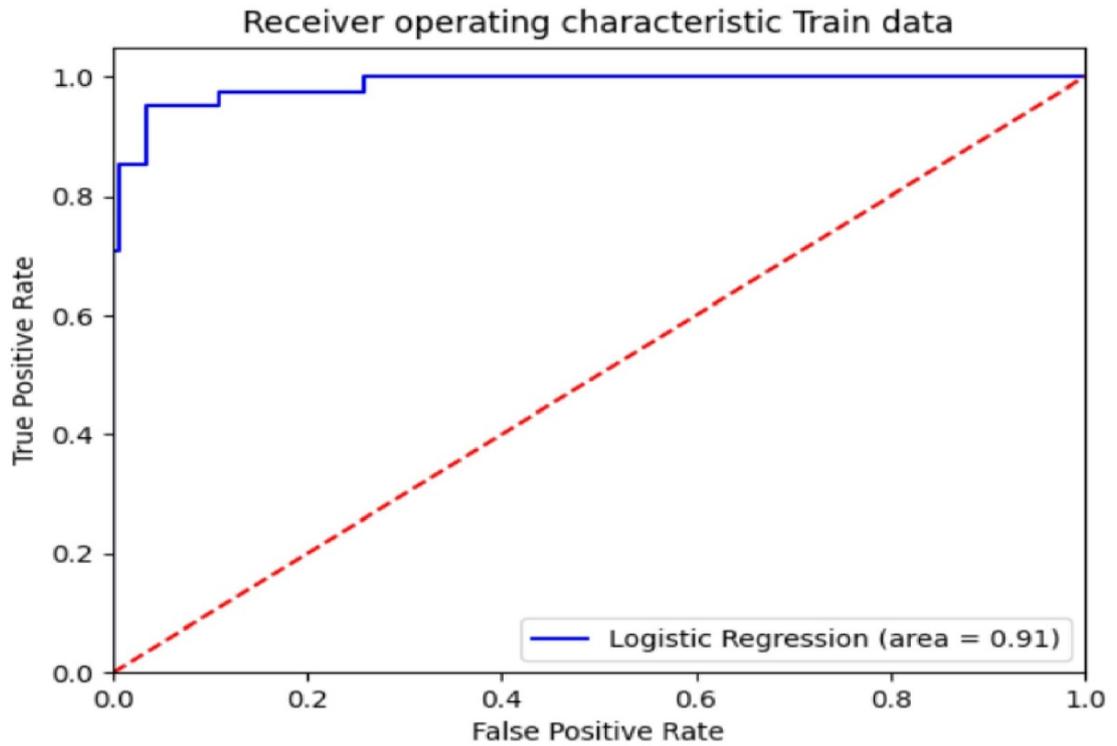
В результате работы была построена следующая модель:

$$Y = 1/(1+\exp(-Z)),$$

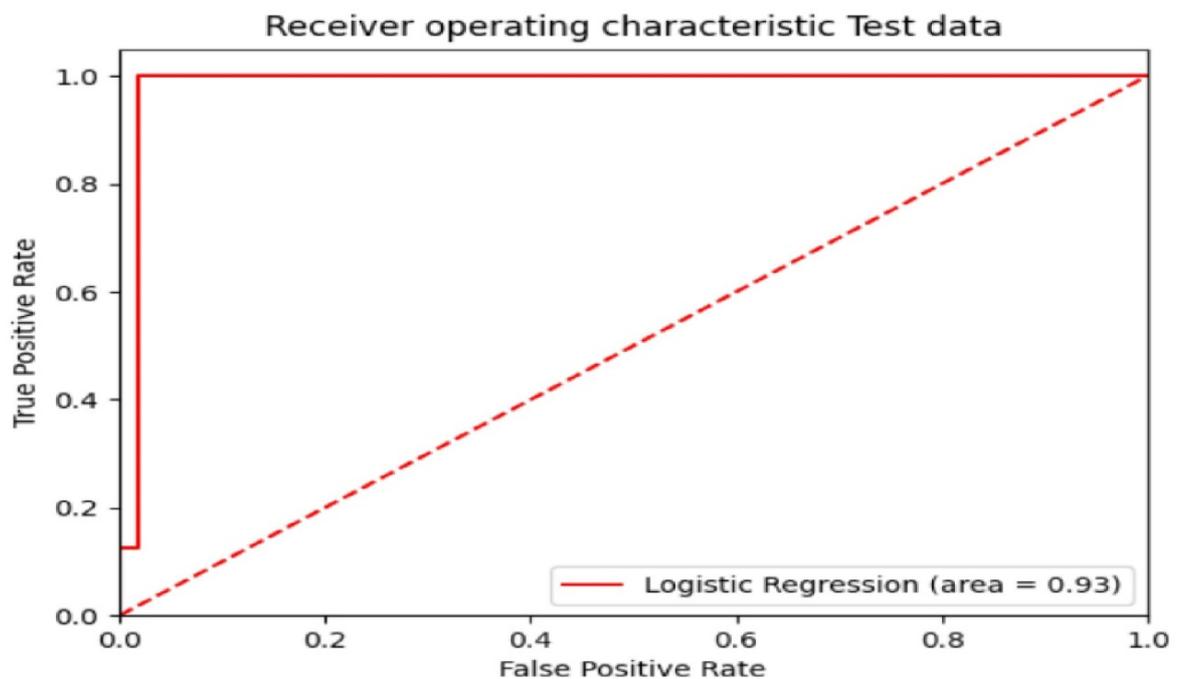
$$\text{где } Z = 0.057 - [-1.38054059*x_1 - 0.06252437*x_2 - 0.10658081*x_3 - 0.22362588*x_4 - 0.60792067*x_5 - 0.61546766 *x_6].$$

Ее точность (Ассигасу) = 0,97 (рисунок 24).

Качество лингвистической модели оценивалось в зависимости от величины порога отсечения и было признано отличным на обучающей (AUC = 0,91) и тестовой (AUC = 0,93) выборках.

**ROC-кривая для обучающей выборки – 1**

AUC = 0,91. Порог отсечения: 0,4576

**ROC-кривая для тестовых данных – 2**

AUC = 0,93. Порог отсечения: 0,4575

Рисунок 24 – ROC-анализ прогноза по клиническим факторам у пациенток с ТПБ: Обучающая: чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %; Тестовая: чувствительность 93,0 %, специфичность 97,0 %

Таким образом, вероятность отрицательного исхода программ ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием возрастает до 97,0 %. Вероятность наступления беременности в программах ВРТ составляет 93,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность – 96,0 %). Точность составленного прогноза – 97,0 %. При сочетанных формах бесплодия в обучающую выборку вошло 24 наблюдения, а в тестовую – 8. Выбор метода объясняется необходимостью оценки вклада каждого фактора в прогнозируемый эффект при использовании дихотомической шкалы измерения выходной переменной. Оценка параметров модели проводилась на обучающей выборке (таблица 33).

Таблица 33 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| Выборка   | Прогнозируемая переменная     |      |                            |      | Всего |
|-----------|-------------------------------|------|----------------------------|------|-------|
|           | 0 – Беременность не наступила |      | 1 – Беременность наступила |      |       |
|           | абс.                          | %    | абс..                      | %    |       |
| Обучающая | 18                            | 75,0 | 6                          | 25,0 | 24    |
| Тестовая  | 6                             | 75,0 | 2                          | 25,0 | 8     |
| Всего     | 24                            | 75,0 | 8                          | 25,0 | 32    |

Клинико-anamnestические факторы риска неудач наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с сочетанными формами бесплодия представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Клинические и анамнестические факторы риска неудач ВРТ у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия

| № | Фактор риска              | p     | ОШ                      | ОР                  | Чувствительность, % / Специфичность, % | $\chi^2$ | Уровень значимости |
|---|---------------------------|-------|-------------------------|---------------------|--|----------|--------------------|
| 1 | 2                         | 3     | 4                       | 5                   | 6                                      | 7        | 8                  |
| 1 | Гиперплазии эндометрия    | 0,000 | 221,0<br>[12,6; 3875,0] | 16,7<br>[2,4–112,9] | 93,0 % / 94,0 %                        | 32,0     | p < 0,001          |
| 2 | Оперативные вмешательства | 0,000 | 115,0<br>[6,1–2166,1]   | 5,8<br>[0,9–34,6]   | 96,0 % / 83,0 %                        | 32,0     | p < 0,001          |
| 3 | Хронический эндометрит    | 0,001 | 12,7<br>[1,3–124,4]     | 7,7<br>[1,1–56,9]   | 85,0 % / 68,0 %                        | 9,5      | p < 0,05           |
| 4 | Гидросальпинкс            | 0,001 | 12,7<br>[1,3–124,4]     | 7,7<br>[1,1–56,9]   | 85,0 % / 68,0 %                        | 9,5      | p < 0,05           |

Продолжение таблицы 34

| 1 | 2  | 3     | 4                   | 5                 | 6               | 7   | 8        |
|---|--|-------|---------------------|-------------------|-----------------|-----|----------|
| 5 | Ожирение   | 0,001 | 12,8<br>[1,3–124,4] | 7,7<br>[1,1–56,9] | 85,0 % / 68,0 % | 9,5 | p < 0,05 |
| 6 | Индукцированные беременности, осложнённые самопроизвольными выкидышами | 0,02  | 18,0<br>[1,3–255,7] | 1,7<br>[0,5–6,6]  | 75,0 % / 43,0 % | 5,5 | p = 0,01 |

Данные таблицы 34 показывают, что при проведении множественного регрессионного анализа установлено, что факторами риска неудач программ ВРТ у пациенток с сочетанными факторами бесплодия являются: гиперплазия эндометрия (OR = 16,7), операции на органах малого таза (OR = 5,6), хронический эндометрит (OR = 7,7), гидросальпинкс (OR = 7,7), ожирение (OR = 7,7), самопроизвольные выкидыши (OR = 1,7).

Оценивалось влияние на результативность программ ВРТ следующих факторов:  $x_1$  – гиперплазия эндометрия;  $x_2$  – операции на органах малого таза;  $x_3$  – хронический эндометрит;  $x_4$  – гидросальпинкс;  $x_5$  – ожирение;  $x_6$  – индуцированные беременности, осложнённые самопроизвольными выкидышами.

В результате работы была построена следующая модель:

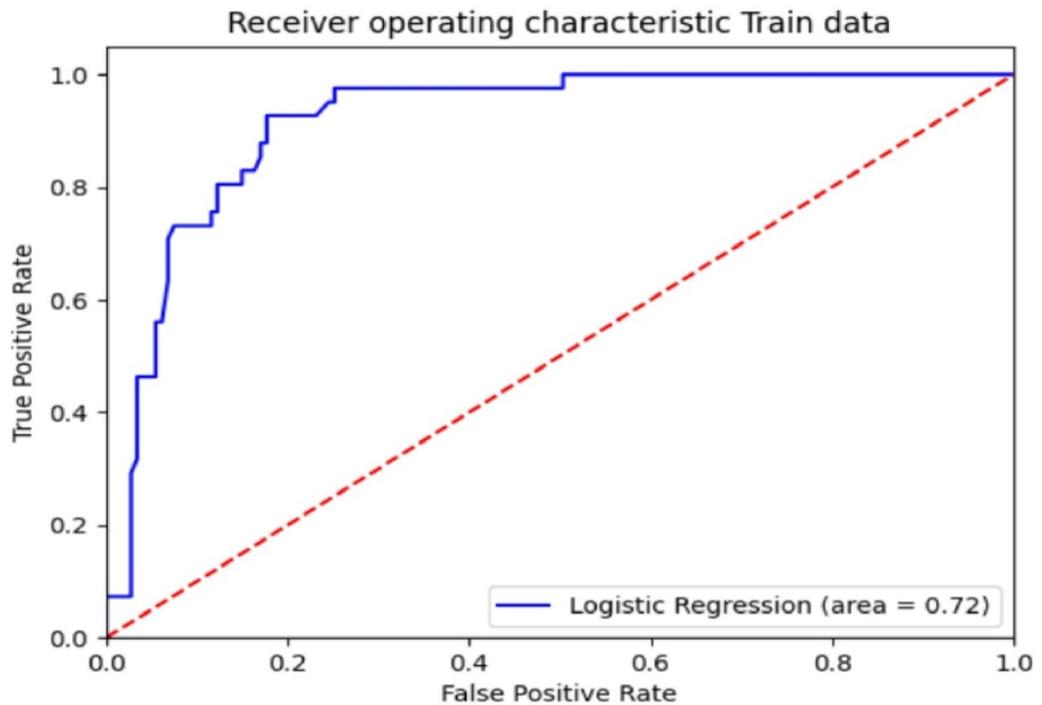
$$Y = 1/(1+\exp(-Z)),$$

где  $Z = 1.097 - [-1.75187532*x_1 - 0.01672117*x_2 - 0.50579644*x_3 - 0.91732773*x_4 - 0.20817996*x_5 - 0.70408806*x_6]$ .

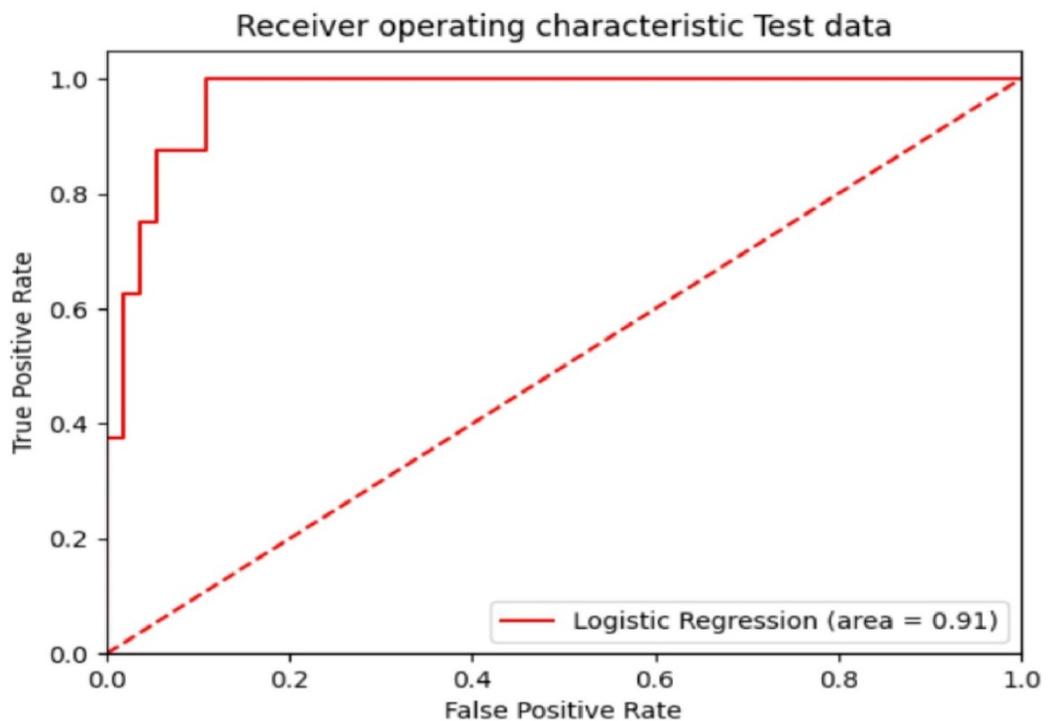
Ее точность (Accuracy) = 0,94 (рисунок 25).

Качество лингвистической модели оценивается в зависимости от величины порога отсечения: AUC = 0,91 считается отличным (на тестовой выборке) и AUC = 0,72 хорошим (на обучающей выборке).

Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода программ ВРТ при наличии у пациентки клинико-anamnestических факторов риска возрастает до 94,0 %. Вероятность наступления беременности в программах ВРТ в случае отсутствия факторов риска составляет 91,0 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %). Точность прогноза составила – 94,0 %.

**ROC-кривая для обучающей выборки – 1**

AUC = 0,72. Порог отсечения: 0,23038

**ROC-кривая для тестовых данных – 2**

AUC = 0,91. Порог отсечения: 0,25425

Рисунок 25 – ROC-анализ прогноза исхода ВРТ по клиническим факторам у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия:  
 Обучающая: чувствительность 72 %, специфичность 85 %;  
 Тестовая: чувствительность 91 %, специфичность 94 %

## 5.1 Создание компьютерной программы для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» и применение её в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Входные переменные представлены количественными признаками. Полученные в ходе исследования данные были проверены на статистическую значимость различий величин анализируемого признака в зависимости от исхода программы с помощью критерия Манна-Уитни.  $U = 14$ , ( $p < 0,05$ ), с вероятностью 99 %; различия в уровнях выборок существенны (рисунок 26).

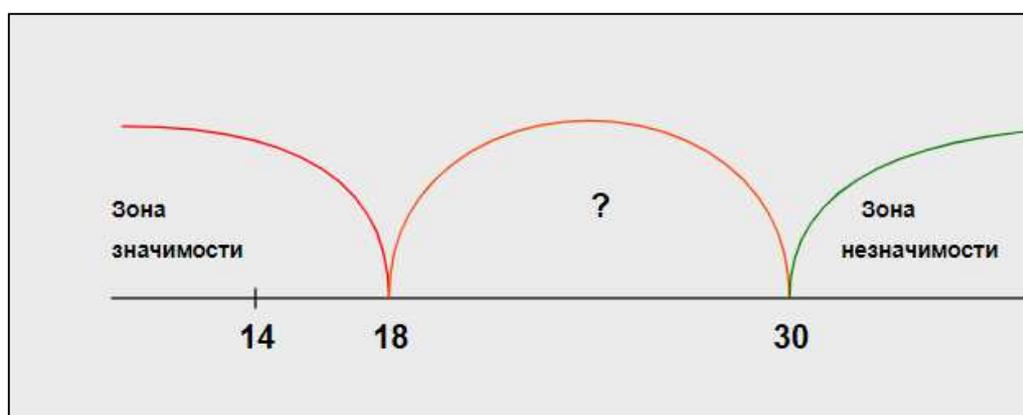


Рисунок 26 – Влияние исхода ВРТ на уровни ММП-1, ТИМП-1 и маркеров ФЖ у пациенток с ТПБ и сочетанным бесплодием

В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова-Смирнова для двух выборок (рисунок 27).

В обучающую выборку для прогнозирования по маркерам фолликулярной жидкости вошли 82 наблюдения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и сочетанными формами бесплодия, а в тестовую – 44. Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве (таблица 35).

Полученные данные при проведении исследования ФЖ позволили выявить определённые изменения в фациях, что позволило выделить 4 типа фаций. Выявлены статистически значимые различия морфологических маркеров фаций ФЖ у пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия (таблица 36).

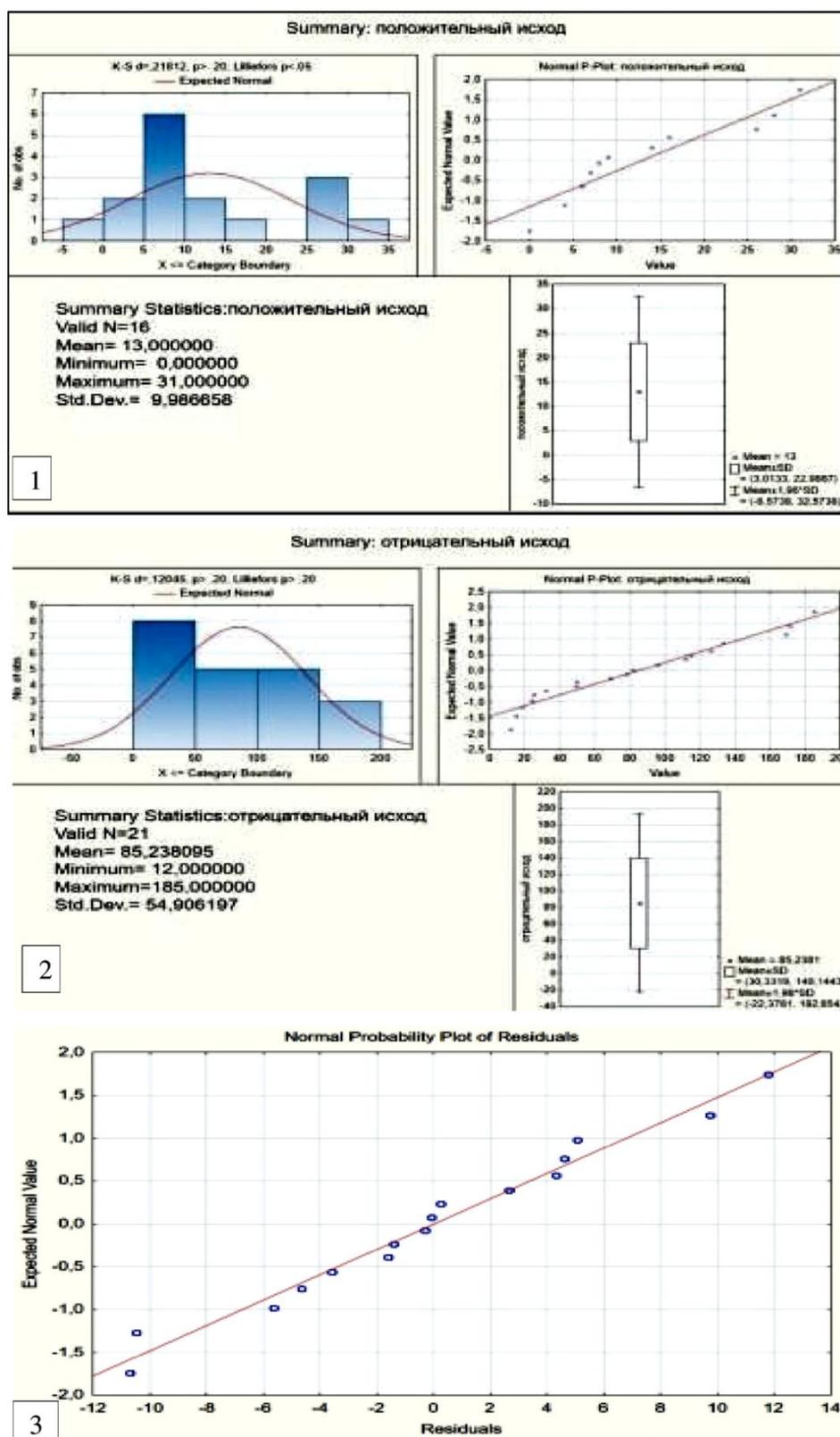


Рисунок 27 – Проверка выборки на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову выявила: 1 – положительные исходы ЭКО ( $F = 20,8$ ,  $p < 0,005$ ); 2 – при отрицательных исходах ЭКО ( $F = 20,8$ ,  $p < 0,05$ ); 3 – корреляционная зависимость между группами –  $R = 0,8$ ,  $r = 0,8$ ,  $F = 20,8$ ,  $p < 0,05$ . Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи высокая.  $t = 5,6$ , ( $p < 0,05$ ).  $R^2 = 0,6$ . Средняя ошибка аппроксимации = 48,2 %.  
Уравнение парной линейной регрессии:  $y = 54,4 \pm 3,8$

Таблица 35 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия

| Выборка   | Прогнозируемая переменная     |      |                            |      | Всего |
|-----------|-------------------------------|------|----------------------------|------|-------|
|           | 0 – Беременность не наступила |      | 1 – Беременность наступила |      |       |
|           | абс.                          | %    | абс.                       | %    |       |
| Обучающая | 53                            | 64,6 | 29                         | 35,4 | 82    |
| Тестовая  | 29                            | 65,9 | 15                         | 34,1 | 44    |
| Всего     | 82                            | 65,1 | 44                         | 34,9 | 126   |

Таблица 36 – Критерии прогнозирования отрицательных исходов ВРТ по морфологическим маркерам фолликулярной жидкости

| № | Патологические маркёры ФЖ                                  | p     | ОШ                  | ОР                 | Чувствительность, % / Специфичность, % | $\chi^2$ | Уровень значимости |
|---|--|-------|---------------------|--------------------|--|----------|--------------------|
| 1 | Нарушение перфузии (Трёхлучевые в центре)                  | 0,000 | 11,6<br>[3,8; 35,4] | 5,9<br>[2,3; 15,4] | 92,0 % / 51,0 %                        | 24,1     | p < 0,001          |
| 2 | Ишемически-гипоксические поражения (Жгутовые трещины)      | 0,000 | 7,8<br>[3,1; 19,7]  | 3,8<br>[1,9; 7,6]  | 88,0 % / 53,0 %                        | 22,3     | p < 0,001          |
| 3 | Эндотелиальная дисфункция (Дуговые трещины)                | 0,000 | 12,8<br>[2,9; 56,5] | 7,8<br>[2,1; 33,1] | 94,0 % / 45,0 %                        | 16,4     | p < 0,001          |
| 4 | Венозный застой (Трёхлучевые трещины в промежуточной зоне) | 0,000 | 4,3<br>[1,8–10,3]   | 2,7<br>[1,4–5,2]   | 83,0 % / 46,0 %                        | 11,4     | p < 0,001          |
| 5 | Маркер длительного воспаления (П-образные трещины)         | 0,01  | 8,9<br>[1,1–69,8]   | 7,5<br>[1,0–55,3]  | 93,0 % / 34,0 %                        | 10,5     | p < 0,001          |

Данные таблицы 36 показывают, что при проведении множественного регрессионного анализа, наличие морфологических маркеров в фациях пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами бесплодия прогностически являются факторами риска неудач программ ВРТ: «трёхлучевые трещины в центральной зоне» (ОР = 5,9), «жгутовые трещины» (ОР = 3,8), «дуговые трещины» (ОР = 7,8), «трёхлучевые трещины в промежуточной зоне» (ОР = 2,7), «П-образные трещины» (ОР = 7,5).

Оценивалось влияние на результативность программы ЭКО следующих факторов: x1 – «трёхлучевые трещины в центральной зоне»; x2 – «жгутовые

трещины»;  $x_3$  – «дуговые трещины»;  $x_4$  – «трёхлучевые трещины в промежуточной зоне»;  $x_5$  – «П-образные трещины».

В результате работы была построена следующая модель:

$$Y = 1/(1+\exp(-Z)),$$

где  $Z = 2.018123 - 0.834342*x_1 - 1.075347*x_2 - 0.632561*x_3 -$   
 $-1.103562*x_4 - 1.004678*x_5.$

Ее точность (accuracy) = 0,97 (рисунок 28).

Качество лингвистической модели оценивается в зависимости от величины порога отсечения: AUC = 0,93 и оценивается как отличное на обучающем и тестовом множествах. Площадь под ROC-кривой составила  $0,93 \pm 0,02$  с 95 % ДИ = 0,9; 0,99. Качество модели оценено как отличное.

Точность модели – 97,0 % (общая доля выявленных случаев).  
 Чувствительность модели 96,0 % (доля пациенток с отрицательным прогнозом).  
 Специфичность модели 96,0 % (доля пациенток с положительным прогнозом).

Таким образом, вероятность отрицательного исхода программ ВРТ при наличии патологических маркеров в фациях возрастает до 97,0 %. Вероятность наступления беременности в программах ВРТ в случае отсутствия факторов риска – 95,0 %.

Для составления прогноза положительных исходов ЭКО по морфологии ФЖ в фациях 1–3 типов использовалась математическая модель «Теории множеств показателей» для каждого маркера.

Для построения математической модели «Теории множеств показателей» обозначим с помощью теории множеств показатели для каждого маркера:

Mзя – маркер застойных явлений;

Mвн – маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния;

Mдп – маркер длительности хронического процесса;

Dt – маркер – штриховые трещины;

Nt – маркер – жгутовые трещины;

Pt – маркер – гребешковые структуры;

Tс – маркер – трёхлучевые трещины в центральной зоне;

Ti – маркер – трёхлучевые трещины в промежуточной зоне;

St – маркер – «закрутка»;

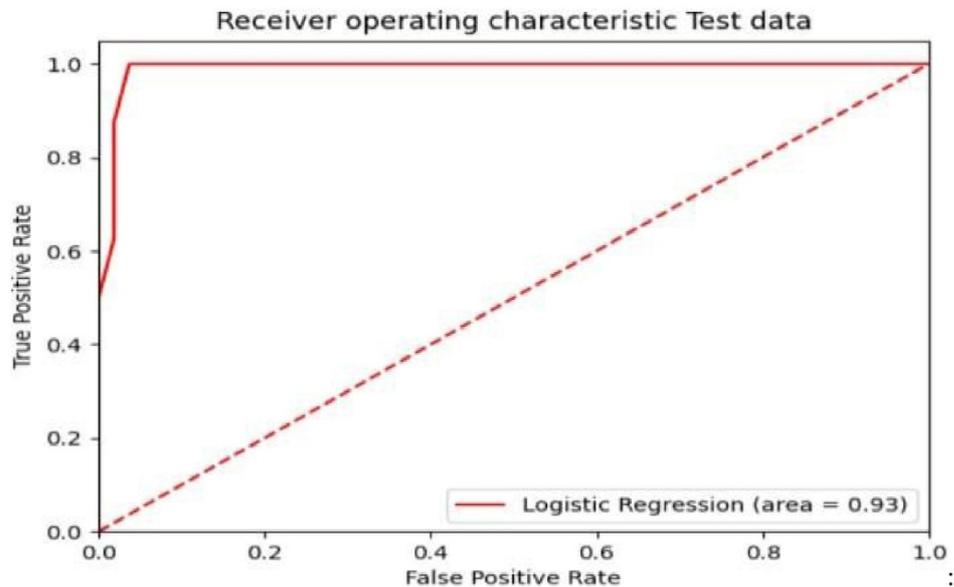
Vt – маркер – блоковидные трещины;

Wt – маркер – широкие трещины;

At – маркер – дуговые трещины;

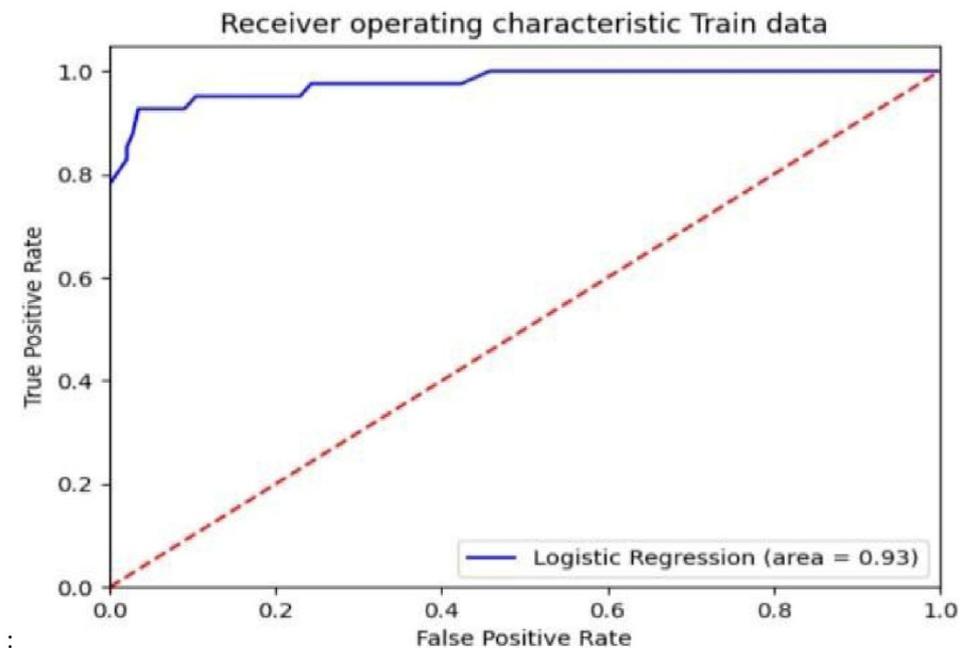
Po – маркер – П-образные трещины.

**ROC-кривая для обучающей выборки – 1**



AUC = 0,94. Порог отсечения 0,482

**ROC-кривая для тестовых данных – 2**



AUC = 0,94. Порог отсечения 0,482

Рисунок 28 – Общий отчёт о классификации прогнозирования по морфологическим маркерам ФЖ: Обучающая: чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %; Тестовая: чувствительность 95,0 %, специфичность 97,0 %

Тогда, **Маркер застойных явлений выражается через следующие множества:**

$$M_{зя} = (\{Dt\}, \{Ht\}, \{Pt\}, \{Tc\}, \{Ti\}) \text{ (рисунок 29).}$$

**Маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния:**

$$M_{вн} = (\{St\}, \{Bt\}) \text{ (рисунок 30).}$$

**Маркер длительности хронического процесса:**

$$M_{дп} = (\{Wt\}, \{At\}, \{Po\}) \text{ (рисунок 31).}$$

Рассчитаем вероятность положительного исхода по маркерам для каждого типа фаций.

Тогда, маркер застойных явлений выражается через следующие множества:

$$M_{зя} = (\{Dt\}, \{Ht\}, \{Pt\}, \{Tc\}, \{Ti\}),$$

маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния:

$$M_{вн} = (\{St\}, \{Bt\}),$$

маркер длительности хронического процесса:

$$M_{дп} = (\{Wt\}, \{At\}, \{Po\}).$$

Рассчитаем вероятность положительного исхода по маркерам для каждой типа фаций:

Маркер застойных явлений

$$\text{фация 1 тип: } P1_{M_{зя}} = 1 - 0,6 * Dt$$

$$\text{фация 2 тип: } P2_{M_{зя}} = 1 - 0,28 * Tc - 0,25 * Ti - 0,21 * Dt - 0,26 * Ht$$

$$\text{фация 3 тип: } P3_{M_{зя}} = 1 - 0,24 * Tc - 0,25 * Ti - 0,26 * Dt - 0,26 * Ht$$

$$\text{фация 4 тип: } P4_{M_{зя}} = 1 - 0,19 * Tc - 0,21 * Ti - 0,21 * Dt - 0,2 * Ht - 0,19 * Pt$$

Маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния

$$\text{фация 2 тип: } P2_{M_{вн}} = 1 - 0,9 * Bt$$

$$\text{фация 3 тип: } P3_{M_{вн}} = 1 - 0,48 * St - 0,52 * Bt$$

$$\text{фация 4 тип: } P4_{M_{вн}} = 1 - 0,53 * St - 0,47 * Bt$$

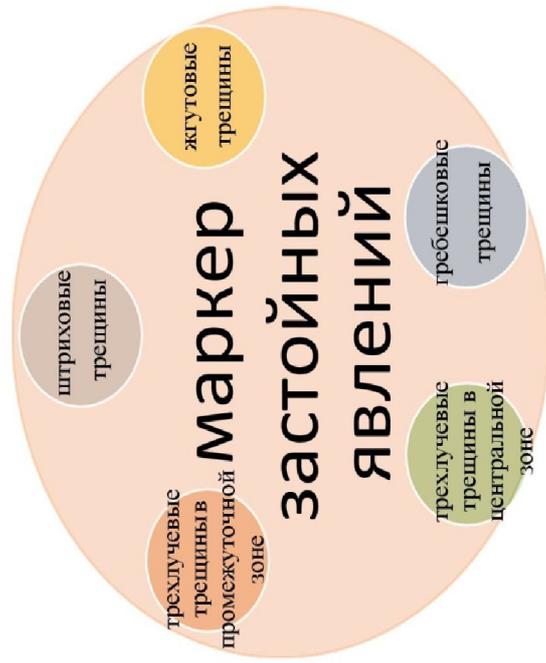


Рисунок 29 – Маркер застойных явлений

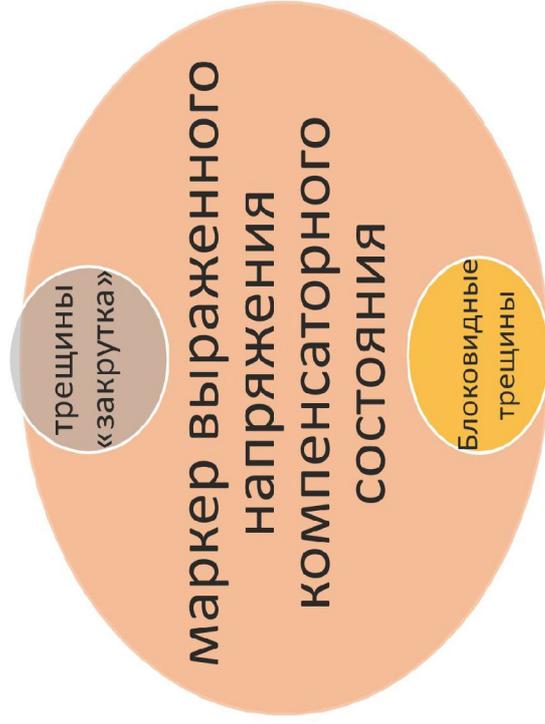


Рисунок 30 – Маркер выраженного напряжения компенсаторного состояния

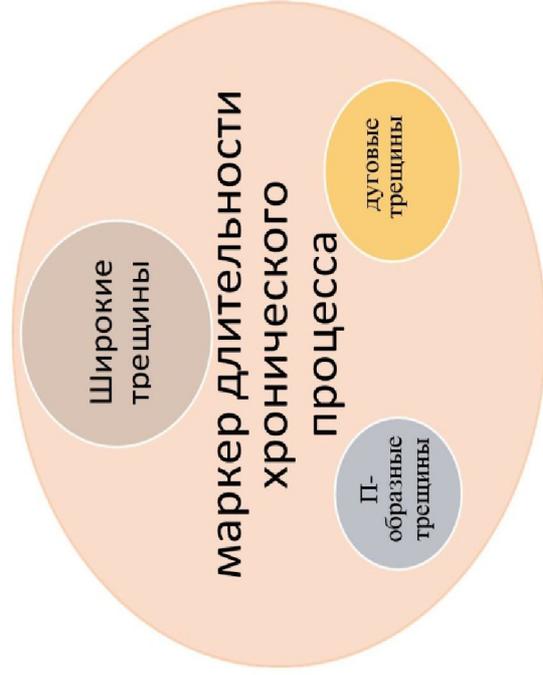


Рисунок 31 – Маркер длительности хронического процесса

Маркер длительности хронического процесса

$$\text{фация 1 тип: } P1_{M_{\text{ДП}}} = 1 - 0,5 * Wt$$

$$\text{фация 2 тип: } P2_{M_{\text{ДП}}} = 1 - 0,33 * Wt - 0,36 * At + 0,31 * Po$$

$$\text{фация 3 тип: } P3_{M_{\text{ДП}}} = 1 - 0,31 * Wt - 0,35 * At + 0,35 * Po$$

$$\text{фация 4 тип: } P4_{M_{\text{ДП}}} = 1 - 0,34 * Wt - 0,33 * At + 0,33 * Po$$

Вероятность положительного исхода по всем маркерам

$$\text{фация 1 тип: } P1_{\text{общ}} \approx 65,4 \%$$

$$\text{фация 2 тип: } P2_{\text{общ}} \approx 32,1 \%$$

$$\text{фация 3 тип: } P3_{\text{общ}} \approx 33,3 \%$$

Вероятность отрицательного исхода по всем маркерам

$$\text{фация 1 тип: } P1_{\text{общ}} \approx 34,6 \%$$

$$\text{фация 2 тип: } P2_{\text{общ}} \approx 67,9 \%$$

$$\text{фация 3 тип: } P3_{\text{общ}} \approx 66,7 \%$$

$$\text{фация 4 тип: } P4_{\text{общ}} \approx 100 \%$$

Создана компьютерная программа для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021 г.).

Таким образом, точность прогнозирования по клинико-анамнестическим данным у пациенток с ТПБ составила 97,0 %. Вероятность неудач программ ВРТ – 97,0 %, вероятность наступления беременности – 93,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %).

Точность прогнозирования по клинико-анамнестическим данным у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия составила 94,0 %. Вероятность неудач программ ВРТ – 94,0 %, вероятность наступления беременности – 91,0 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 94,0 %).

Прогнозирование по типам фаций позволяет применить персонифицированный подход в программах ВРТ у каждой конкретной пациентки с учётом её индивидуальных особенностей. Наличие соматической и гинекологической патологии, перенесённых оперативных вмешательств на

репродуктивных органах, позволило спрогнозировать отрицательный исход не только по достоверно верифицированным факторам риска, но и по маркерам, полученным в ходе исследования (ММП-1/ТИМП-1, маркерам ФЖ), которые достоверно увеличили качество прогностического фактора неудач программ ВРТ до 97,0 %, а прогностическая ценность наступления беременности составила 95,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %). Влияние длительности воспалительных, соматических и эндокринных синдромов нашло отражение в чётких рисунках структурного построения фаций. Степень выраженности воспалительных, склеротических, дистрофических процессов закономерно увеличивается от 1 до 4 типа фаций, а вместе с тем, уменьшаются и шансы на наступление беременности в программах ВРТ: 65,4 %, 32,1 %, 33,3 %, 0 %, соответственно. Полученные данные по модели прогнозирования сопоставимы с реальными данными, полученными в ходе проведения программ ЭКО. Таким образом, точность модели прогнозирования составила  $\approx 97,0$  %. Разработанная программа «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021 г.) подтвердила достоверность наших исследований и, тем самым, может быть адаптирована для диагностических исследований в клинической практике.

## **5.2 Алгоритм ведения пациенток с трубно-перитонеальным и сочетанными формами женского бесплодия на амбулаторном этапе и в программах ВРТ**

Полученные результаты комплексного подхода позволили составить целостное представление о состоянии здоровья женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) и сочетанными формами женского бесплодия (ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (ГЭ)). Данные клинико-anamnestического анализа, морфологической картины ФЖ и системы ММП-1/ТИМП-1 позволили разработать подход к тактике ведения таких пациенток на амбулаторном этапе и в программах ВРТ в условиях ЭКО-клиник.

У пациенток с ТПБ, с учётом повышенных уровней ММП-1 (> 6,1 нг/мл и выше) и наличия маркеров воспаления, маркеров, указывающих на ишемическо-гипоксическое состояние тканей, выявленных при структурном построении ФЖ, необходимо проводить комплексную противовоспалительную терапию, применять препараты, улучшающие микроциркуляцию и кровоснабжение яичников, венотоники, метаболическую терапию, циклическую гормональную терапию и прекоцепционную подготовку.

Для улучшения работы системы ММП-1/ТИМП-1 применять микроэлементы с кальцием, кремнием, бором, магнием, глюкозамино-протеогликановые комплексы с MSM (серой) (рисунок 32).

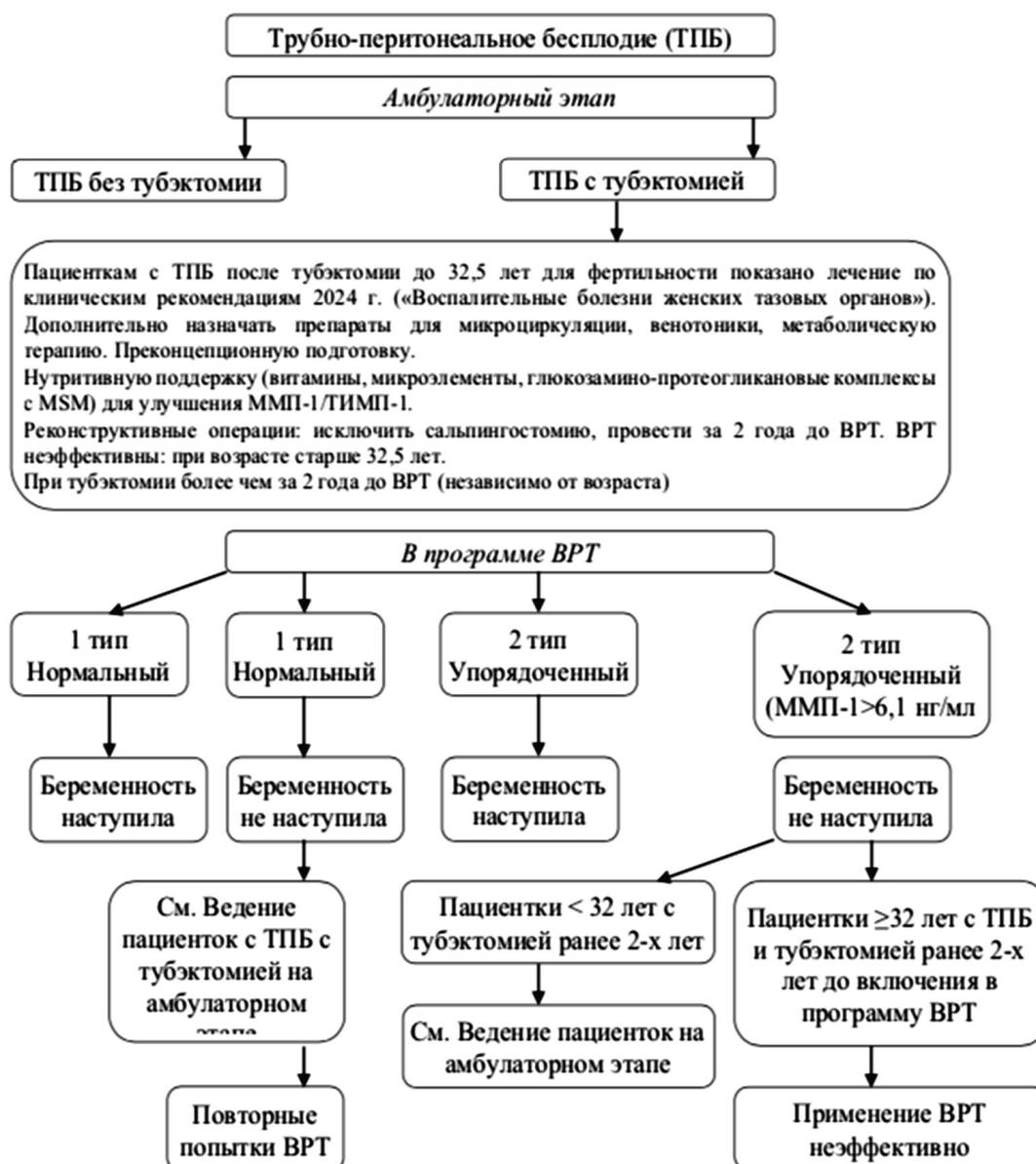


Рисунок 32 – Алгоритм ведения пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

Рекомендуется применять физиолечение. По литературным данным, Х.С. Амерханова и соавт., эффективным методом лечения пациенток с ТПБ является применение магнитно-ИК-светолазерной и озонотерапии. После данного лечения восстановление проходимости маточных труб при проведении гистероскопии наблюдалось в 86,3 % случаев с частотой наступления естественной беременности до 35,7 % [2].

Перед применением программ ВРТ у пациенток с гидросальпинксами вместо сальпингэктомии предпочтение отдавать аспирации содержимого со склеропластикой маточной трубы, что, по литературным данным, является более эффективным методом восстановления репродуктивной функции [153, 195].

При проведении реконструктивно-пластических операций исключить метод сальпингостомии.

Операции должны быть выполнены за два года до применения программ ВРТ. У пациенток в возрасте 32,5 ( $\sigma$ : 1,2) лет и старше, с проведёнными тубэктомиями до и после двух лет до применения ВРТ, а также у пациенток, с проведёнными тубэктомиями, выполненными более двух лет назад, независимо от возраста, применение ВРТ неэффективно.

У пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (ТПБ, ановуляторное (СПЯ)), с учётом повышенных уровней ТИМП-1 ( $> 2594$  нг/мл), необходимо патогенетическое восстановление гормонального дисбаланса [86], а также терапию, применяемую при лечении пациенток с ТПБ (рисунок 33).

У пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (ТПБ, ановуляторное (СПЯ), маточное (ГЭ)) в возрасте 32,4 ( $\sigma$ : 3,0) лет и старше, применение ВРТ неэффективно.

Разработанная программа для ЭВМ «Программа для определения положительных исходов ЭКО по морфологии ФЖ» позволяет врачу получить истинное состояние яичников у пациентки, оценить шансы на наступление беременности не только в программах ВРТ, провести дополнительные терапевтические мероприятия по восстановлению репродуктивной функции или отказаться от проведения ВРТ.

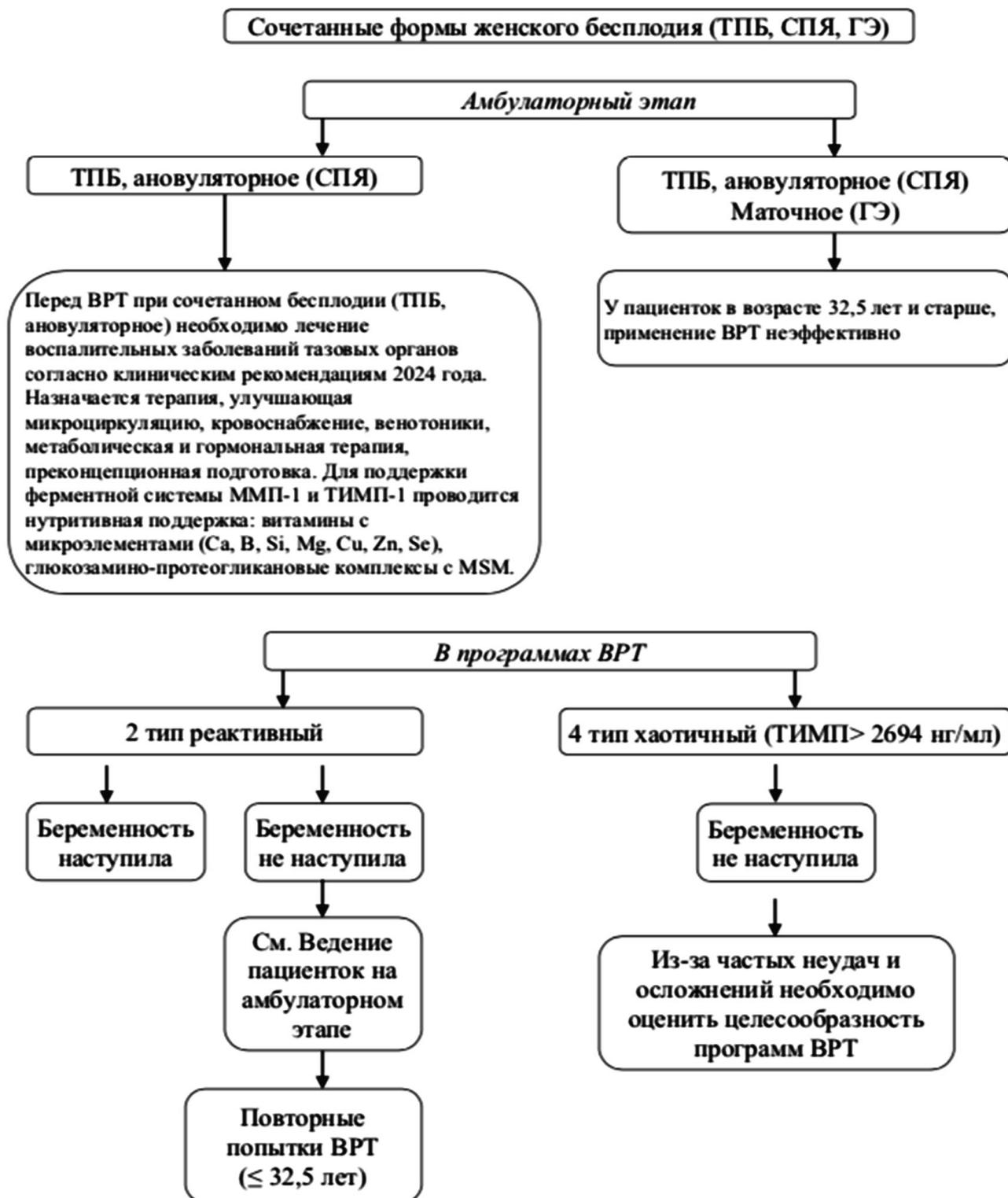


Рисунок 33 – Алгоритм ведения пациенток с сочетанными формами женского бесплодием

## ГЛАВА 6.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рост спроса на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в связи с социально-демографическими тенденциями и расширение предложения за счёт новых технологий, привели к изменениям в репродуктивном поведении значительной части населения. Однако за последнее десятилетие отмечена тенденция к снижению эффективности ВРТ. Если в 2013 году роды при применении ВРТ составили 20 %, то в 2023 году – 19 % [80]. Это представляет особо значимую проблему как для супружеских пар, которые так и остаются бездетными, так и для государства в целом, обостряя демографическую проблему. Кроме того, надо признать, что женское бесплодие – это чаще всего многофакторность, связанная с патологическим состоянием как репродуктивной системы, так и организма в целом.

Для решения поставленной цели необходимо провести эпидемиологический анализ пациенток с бесплодием, которым на амбулаторном этапе проводились диагностические и лечебные мероприятия по восстановлению репродуктивной функции и которым планировались ВРТ. Был проведён экспертный анализ первичной медицинской документации 344 женщин с бесплодием, в ходе которого выделены современные факторы бесплодия.

По данным литературных публикаций и клинических рекомендаций, наиболее часто встречаемой формой женского бесплодия является ТПБ, которая составляет 25,0–70,0 % [36, 55]. Количество пациенток с ТПБ в нашем исследовании составило 110 (32,0 %), что не отличается от средних показателей. Однако в современных условиях лидирующие позиции в структуре женского бесплодия занимают сочетанные формы, составляя 40,0 % [55]. Количество пациенток с сочетанным бесплодием, по данным нашего исследования, составило 137 (39,8 %). Сочетание ТПБ и ановуляторного выявлялось у 29 (8,4 %) пациенток, сочетание ТПБ и маточного – у 35 (10,2 %),

сочетание ТПБ, ановуляторного и маточного – в 30 (8,7 %), сочетание ТПБ, маточного и эндометриоза – у 43 (12,5 %) пациенток. Эндометриоз в качестве единственной причины обнаруживался у 79 (23,0 %) пациенток, ановуляторное бесплодие – у 18 (5,2 %).

В ходе ретроспективного анализа отбирались пациентки для проспективного исследования, которым в качестве восстановления репродуктивной функции был назначен метод ВРТ.

В проспективное исследование включены 94 пациентки с ТПБ. В результате проведения программ ВРТ беременность наступила у 38 (40,4 %) женщин, неудачный исход наблюдался у 56 (59,6 %) [104]. По литературным данным, средняя частота живорождений на цикл ЭКО при ТПБ составляет 30,0–42,5 % [107].

Было важно найти причины неудач и выделить основные факторы риска в программах ВРТ.

По литературным данным установлено, что с возрастом снижается качество ооцитов. Это приводит к снижению женской фертильности [25]. Средний возраст пациенток составил 32 года ( $\sigma = 3,8$ ). Однако при проведении сравнительного анализа статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ( $t = 0,7$ ;  $p = 0,46$ ),  $p > 0,05$ . Средний возраст пациенток с наступившей беременностью в программах ВРТ составил 33 года ( $\sigma = 3,9$ ), с неудачным исходом – 32 года ( $\sigma = 3,7$ ) [104]. Кроме того, у 8 (33,3 %) пациенток в возрасте 37–40 лет наступила беременность при проведении программы ЭКО. Вероятно, существуют другие значимые причины, повлиявшие на исход программ ВРТ.

В этой связи, были созданы две группы для сравнения в зависимости от проведённой тубэктомии. В 1 – контрольную группу вошли пациентки без тубэктомии,  $n = 20$  (21,3 %), во 2 – основную – с тубэктомией по поводу гидросальпинксов, эктопических беременностей и проведённых реконструктивно-пластических операций,  $n = 74$  (78,7 %).

Кроме того, предстояло ответить на вопрос о влиянии тубэктомии на фолликулогенез, а также, на качественные и количественные характеристики

ооцитов, поскольку, в литературных источниках этот вопрос остаётся дискуссионным. Одни авторы утверждают о негативном влиянии тубэктомии на овариальный резерв, в результате чего происходит снижение количества и качества ооцитов [20, 62, 63, 137, 145, 192, 208]. По мнению других авторов, проведённые тубэктомии приводят к снижению количества ооцитов, но это не влияет на частоту наступления беременности в программах ВРТ [62, 63, 139, 179, 205]. А. Volodarsky-Perel и соавторы показывают, что количество извлечённых ооцитов сопоставимо у пациенток без и с тубэктомией [104, 218]. По мнению Л.Н. Щербаковой и соавт., у пациенток с тубэктомией частота наступления беременности и показатели живорождения выше [107]. Что касается возраста и проведённых тубэктомий, то одни авторы утверждают, что сниженный овариальный резерв у пациенток старше 35 лет снижает эффективность программ ВРТ [20, 189], по мнению других – не влияет на частоту живорождения [62, 63, 198].

С этой целью проводился как межгрупповой сравнительный анализ (сравнение пациенток 1-й и 2-й группы), так и внутригрупповой (сравнение пациенток 1-ой группы с удачным исходом (подгруппа 1А), n = 14 с неудачным (подгруппа 1В), n = 6 и пациенток 2-й группы – с удачным исходом (подгруппа 2А, n = 24, с неудачным (подгруппа 2В), n = 50.

Большинство обследованных пациенток проживали в городе 55 (58,5 %), имели среднее образование 61 (64,9 %) и по социальному статусу относились к служащим 43 (45,7 %). Большинство женщин 87 (92,6 %) состояли в первом браке [104].

Пациентки группы 2-й подгруппы 2В имели достоверно больше соматической патологии ( $t = 2,1$ ;  $p = 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). У них в анамнезе отмечались частые простудные заболевания (ОШ = 3,3; 95 % ДИ = 1,2; 8,9), сердечно-сосудистая патология (ОШ = 8,0; 95 % ДИ = 0,9; 65,8), дефицит массы тела (ОШ = 4,4; 95 % ДИ = 0,5; 37,2) [104]. Коморбидная неблагоприятность снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ).

По литературным данным, одной из причин развития ТПБ в 60,4–65,0 % случаев является наличие ВЗОМТ [15, 67]. В основном, оно вызывается патогенной полимикробной инфекцией, и в 52 % случаев – это бактериально-вирусная ассоциация, включающая от 3 до 7 возбудителей [11, 157, 199]. Наличие ИППП оказало значимое влияние на развитие бесплодия ( $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ) и у пациенток 1-й группы подгруппы 1В, привело к развитию хронического сальпингофорита (ОШ = 16,3; 95 % ДИ = 1,8; 145,2), а у пациенток 2-й группы, несмотря, на адекватно проводимую терапию, к развитию выраженных поражений в маточных трубах и яичниках (гидросальпинксы (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4), хронический эндометрит (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,8; 39,4), нарушению процессов фолликулогенеза [11] и формированию кист яичников (ОШ = 8,5; 95 % ДИ = 1,9; 39,4)), что потребовало оперативных вмешательств. Наличие гинекологической патологии значительно снижает шансы на наступление беременности в программах ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ).

Также, изменился и характер менструальной функции: у 30 (31,9 %) пациенток были болезненные менструации, а у 17 (18,1 %) пациенток они были обильными.

Оперативные вмешательства были проведены у 74 пациенток с ТПБ. На маточных трубах всего было проведено 122 операции, что составило 1,7 операции на 1 пациентку.

При сравнительном анализе различий по количеству перенесённых операций выявлено не было ( $t = 1,8$ ;  $p = 0,07$ ,  $p > 0,05$ ), поскольку, любое оперативное вмешательство оказывает негативное влияние на фертильность. Однако, у 24 (32,4 %) пациенток после тубэктомии наступила беременность при проведении ВРТ, а у 50 (67,6 %) пациенток попытки оказались неудачными. Подлежало анализу выявление причин неудач программ ВРТ у пациенток после тубэктомии (сравнение пациенток подгрупп 2А и 2В).

У 46 (62,2 %) пациенток тубэктомия была проведена до двух лет перед включением в программу ВРТ: у 24 (52,2 %) пациенток в возрасте  $29,5 \pm 1,6$

( $\sigma$ : 1,7) лет наступила беременность, у 22 (47,8 %) пациенток в возрасте  $32,5 \pm 0,3$  ( $\sigma$ : 1,2) лет были неудачи в программах ВРТ. У 28 (37,8 %) пациенток в возрасте от 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) до 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет тубэктомии, выполненные более двух лет перед применением ВРТ, привели к неудачам в программах ВРТ. Таким образом, проведённые операции до двух лет перед применением ВРТ, в возрасте до 32,5 ( $\sigma$ : 1,2), повышают шансы на наступление беременности в программах ВРТ.

У пациенток подгруппы 2А в возрасте  $27,5 \pm 1,5$  ( $\sigma$ : 2,7) лет, в 4 (16,7 %) случаях производилась цистэктомия, что, не повлияло на исход программ ВРТ,  $p > 0,05$ . У пациенток подгруппы 2В в возрасте  $27,8 \pm 0,6$  ( $\sigma = 2,1$ ) лет, в 16 (32,0 %) случаях проводились более радикальные операции на яичниках: цистэктомии (10,0 %), резекции яичников (16,0 %), овариоэктомии (6,0 %). Следует отметить, что оперативные вмешательства на яичниках не были самостоятельными, а выполнены в полном объёме при наличии патологических изменений в маточных трубах и яичниках.

По данным литературных источников, спаечный процесс в малом тазу является причиной трубной непроходимости, и для восстановления фертильности успешно применяют эндоскопические технологии [128]. Частота наступления естественной беременности после проведения реконструктивно-пластических операций I–II степени составляет от 35,0 % до 72,1 %, при наличии грубых спаек III–IV степени – от 11,5 % до 27,91 % [29, 104, 107, 128]. В нашем исследовании проведённые реконструктивно-пластические операции, к сожалению, не привели к наступлению естественной беременности.

Всего операций по поводу спаечного процесса проведено у 39 (52,7 %) пациенток. При сравнительном анализе у пациенток подгруппы 2В их было достоверно больше ( $p < 0,05$ ), что привело к неудачам ВРТ (ОШ = 4,3; 95 % ДИ = 1,5; 12,4),  $p < 0,05$ .

По мнению Л.Н. Щербаковой и соавт., несомненно, важное значение имеет исходное состояние маточных труб и степень выраженности спаечного процесса в малом тазу [107].

Пациенткам подгруппы 2А проводился сальпингоовариолизис при спаечном процессе I–II степени в 29,2 % случаев, пациенткам подгруппы 2В проводились более радикальные операции на маточных трубах при спаечном процессе III–IV степени в виде сальпингостомии (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8) [104]. Однако, наличие спаечного процесса любой степени тяжести может привести к развитию послеоперационной эктопической беременности [137]. В исследовании у 20 (27,0 %) пациенток из обеих групп была послеоперационная эктопическая беременность, что не отличается от среднестатистических показателей, которые составляют 21,6–22,48 % [16, 128].

Многочисленные публикации указывают на то, что наличие гидросальпинксов снижает частоту наступления беременности и имплантации на 50 % [107]. По данным Л.Н. Щербаковой и соавт., хирургическое удаление гидросальпинксов перед ЭКО путём удаления маточных труб повышает частоту наступления беременности в циклах ЭКО [107]. Однако, существуют и осторожные высказывания относительно того, что сальпингэктомия перед ВРТ, вероятно, увеличивает частоту наступления беременности по сравнению с отсутствием операции у женщин с гидросальпинксом. У пациенток со средней и тяжёлой степенью гидросальпинкса происходят необратимые изменения функции маточных труб, что оказывает влияние на фертильность и требует индивидуального подхода к тактике лечения. В современной литературе появляются убедительные данные, что проведённая окклюзия проксимальных маточных труб (склеротерапия) превосходит сальпингэктомию по частоте оплодотворения [139, 153, 179, 195, 205].

В нашем исследовании по поводу гидросальпинксов проведено 42 (56,8 %) тубэктомии, что прогнозирует низкие шансы на наступление беременности в программах ВРТ (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4). Только, у 10 (23,8 %) пациенток, перенесших тубэктомию по поводу гидросальпинкса, наступила беременность в программах ВРТ. Здесь выявились достоверные различия по возрасту. Возраст пациенток подгруппы 2А составил  $30,7 \pm 0,4$  ( $\sigma$ : 1,1) лет, подгруппы 2В –  $34,8 \pm 0,5$  ( $\sigma$ : 2,8) лет ( $t = 5,7$ ;  $p = 0,00$ ),  $p < 0,05$ .

У большинства пациенток подгруппы 2В (29–58,0 %) было вторичное бесплодие длительностью свыше 4 лет (29–58,0 %), что привело к неудачам программ ВРТ ( $r = 0,8$ ,  $t = 12,7$ ,  $p > 0,05$ ,  $r^2 = 0,7$ ), поскольку, по мнению авторов: L. Nain и соавт., Weibei Vi и соавт., НАО, Hong-Juan M.D. и соавт., у пациенток со средней и тяжёлой степенью гидросальпинкса происходят необратимые нарушения функции маточных труб, что приводит к резкому снижению фертильности.

Таким образом, степень тяжести поражений маточных труб обусловлена возрастом (средний возраст составил  $32,5 \pm 0,3$  ( $\sigma$ : 1,2) лет) и длительно существующим воспалительным процессом (длительность бесплодия 4 года и более), что приводит к неудачам в программах ВРТ,  $p < 0,05$ .

Наличие воспалительных и спаечных процессов привело к развитию патологических беременностей. Из 44 повторно-беременных женщин – у 32 (72,7 %) были проведены оперативные вмешательства по поводу эктопических беременностей: у 14 (93,3 %) пациенток подгруппы 2А, у 18 (62,1 %) – подгруппы 2В. Проведённые тубэктомии по поводу эктопических беременностей повышают шансы на неудачный исход программ ВРТ (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5),  $p < 0,05$  [104],  $r = 0,7$ ,  $t = 1,2$ ,  $p > 0,05$ .

Однако, у 14 (93,3 %) пациенток после тубэктомии по поводу эктопической беременности наступила беременность в программах ВРТ. Возраст пациенток подгруппы 2А составил  $28,1 \pm 0,5$  ( $\sigma$ : 1,8) лет, подгруппы 2В –  $32,5$  ( $\sigma$ : 1,2) лет. Таким образом, пациентки подгруппы 2В были достоверно старше ( $t = 7,3$ ;  $p = 0,00$ ),  $p < 0,05$ .

При проведении УЗИ органов малого таза с ЦДК у пациенток подгруппы 2В отмечаются повышенные индексы сосудистого сопротивления в строме яичников: ПИ ( $2,59 \pm 0,2$  м/с) и ИР ( $1,5 \pm 0,09$  м/с), что указывает на нарушение кровоснабжения и ишемическо-гипоксическое состояние яичниковой ткани.

По результатам гормональных исследований у пациенток подгруппы 2В достоверно снижен уровень прогестерона: при благоприятных исходах –  $40,4 \pm 2,9$  нмоль/л, при неблагоприятных –  $30,4 \pm 1,5$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Недостаточность лютеиновой фазы у пациенток с трубным бесплодием описана в литературных источниках [11].

При проведении программы стимуляции суперовуляции у 43 (45,8 %) пациенток был применён протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГн-РГ), у 51 (54,3 %) – протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-Гн-РГ). У 21 (22,3 %) применили метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) у возрастных пациенток. У пациенток 1-ой группы качественно-количественные характеристики ооцитов в целом не различались и составляли: количество ооцитов [10,0 (7,0; 12,0)], эмбрионов хорошего качества [9,0 (5,0; 9,0)]. Частота наступления беременности составила 70,0 %, частота живорождений – 70,0 %. Особенности характеристик пациенток группы 2-ой способствовали фактическому количеству полученных положительных исходов: количество ооцитов – [9,0 (5,0; 8,0)], эмбрионов хорошего качества [4,0 (3,0; 5,0)]; при неудачном исходе: количество ооцитов – [7,0 (4,0; 7,0)], эмбрионов хорошего качества [3,0 (2,0; 4,0)]. В результате частота наступления беременности составила 32,4 %, частота рождённых детей – 32,4 % (24 новорождённых) [104].

Таким образом, исследование показало, что возрастной показатель не влияет на исход программ ВРТ ( $p > 0,05$ ). Влияние на результативность оказывают проведённые тубэктомии, реконструктивно-пластические операции в виде сальпингостомии у пациенток, средний возраст которых составил 32,5 ( $\sigma$ : 1,2) лет до двух лет перед применением ВРТ, а также, проведённые оперативные вмешательства позднее двух лет до применения программ ВРТ, в возрасте от 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) до 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет. У данных пациенток значительно снижаются качественные и количественные характеристики ооцитов и эмбрионов, что приводит к неудачам при применении ВРТ.

Полученные клиничко-anamнестические данные позволили составить прогноз исходов ВРТ у пациенток с ТПБ, используя логистическую регрессию. Точность прогнозирования по клиничко-anamнестическим данным у пациенток с ТПБ составила 97,0 %. Вероятность неудач программ ВРТ была 97,0 %,

вероятность наступления беременности – 93,0 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %).

В проспективное исследование вошли 32 пациентки с сочетанными факторами женского бесплодия. У 18 (56,3 %) (группа 3) имелось сочетание двух факторов бесплодия: ТПБ и ановуляторного (СПЯ), у 14 (43,8 %) (группа 4) – сочетание трех факторов бесплодия: ТПБ, ановуляторного (СПЯ) и маточного (ГЭ). Несомненно, когда имеются несколько факторов, нельзя выделить основную и второстепенную причину бесплодия, которые привели к нарушению репродуктивной функции [7, 10].

Опираясь на данные литературных публикаций, первопричиной может являться хронический воспалительный процесс в яичниках, который приводит к нарушению их функции и развитию лютеиновой недостаточности. В условиях гиперэстрогениемии и недостаточности прогестерона повышается пролиферация в эндометрии, что приводит к развитию простой железистой ГЭ [10, 11]. По другим литературным источникам, первопричиной можно выделить СПЯ. В его развитии играют роль как наследственные факторы, так и факторы внешней среды [86]. Клинические проявления эндокринных расстройств и патогенетические нарушения при СПЯ приводят к развитию хронической ановуляции и простой железистой ГЭ [7, 35, 86].

Авторы публикаций утверждают, что наличие простой железистой ГЭ может быть следствием длительно существующего хронического воспалительного процесса в органах малого таза. В отечественной литературе описаны случаи развития гиперплазии без атипии у пациенток с хроническим эндометритом разной степени выраженности [42].

Несмотря на лидирующие позиции в структуре женского бесплодия (40,0 %), в доступной литературе описаны единичные работы по анализу сочетанных факторов у пациенток с бесплодием [7, 10, 35, 188]. Это ставит серьёзные и актуальные задачи по изучению репродуктивного потенциала таких пациенток, поскольку, сочетание нескольких факторов женского бесплодия приводит к более выраженным поражениям не только местных, но и системных,

нарушая процессы фолликулогенеза [7, 127], снижая эффективность программ ВРТ. В этой связи необходимо было провести анализ состояния здоровья пациенток с сочетанными формами бесплодия для разработки дифференцированного и индивидуального подхода к тактике ведения.

Пациентки группы 3 подгруппы 3А по возрасту достоверно моложе (28,0 ( $\sigma$ : 0,9) лет), чем пациентки подгруппы 3В (30,3 ( $\sigma$ : 3,4) лет),  $p < 0,05$ . Пациентки 4-й группы были достоверно старше (32,4 ( $\sigma$ : 3,0) лет),  $p < 0,05$ .

Большая часть обследованных пациенток проживали в городе (75,0 %), имели высшее образование (71,9 %), чуть больше половины по социальному статусу относились к служащим (59,4 %). По количеству соматических заболеваний в сравниваемых группах не было достоверных различий ( $p > 0,05$ ), в целом приходилось 2,0 заболевания на 1 пациентку. В анамнезе у пациенток имелись: сердечно-сосудистая патология у 8 (25,0 %), органов пищеварения у 16 (50,0 %), ожирение у 7 (21,9 %) [47]. У пациенток 4 группы отмечались метаболические нарушения в виде ожирения (ОШ = 12,8; 95 % ДИ = 1,3; 124,4). Наличие метаболических нарушений и факторов риска сердечно-сосудистой системы у пациенток с СПЯ описано в работах Е.И Абашовой и соавт. [35].

Средний возраст менархе составил  $13 \pm 1$  год,  $p > 0,05$ . У всех пациенток отмечались нарушения менструального цикла: у 24 (75,0 %) – нерегулярные менструации, у 13 (40,6 %) – аномальные маточные кровотечения, у 9 (28,1 %) – дисменорея [47].

У пациенток 3-й группы подгруппы 3А отмечалось первичное бесплодие (100 %) длительностью до трёх лет (100 %). В анамнезе гинекологические заболевания: хронический сальпингоофорит (83,3 %) и цервицит (66,7 %), оперативных вмешательств не было. По данным УЗИ органов малого таза с ЦДК выявлялись нарушения микроциркуляции в строме яичников, показатели ПИ ( $1,0 \pm 0,2$  м/с) и ИР ( $0,9 \pm 0,1$  м/с). По данным гистеросальпингографии проходимость маточных труб не нарушена. На амбулаторном этапе проводились курсы стимуляции кломифеном, однако, эффект достигнут не был.

У пациенток 3-й группы подгруппы 3В было как первичное бесплодие у 4 (33,3 %), так и вторичное у 8 (66,7 %) пациенток. Длительность бесплодия до 4-х лет была у 8 (66,7 %) женщин, свыше 4-х лет – у 4 (33,3 %) женщин. На снижение фертильности у данных пациенток повлияли наличие индуцированных беременностей, завершившихся патологическими беременностями (ОШ = 70,0; 95 % ДИ = 3,7; 1342,7), и оперативные вмешательства (ОШ = 115,0; 95 % ДИ = 6,1; 2166,1).

У половины (7 – 50,0 %) пациенток 4-й группы было первичное бесплодие, у 7 (50,0 %) женщин – вторичное. Длительность до 4-х лет наблюдалась у 6 (42,8 %) женщин, свыше 4-х лет – у 8 (57,1 %) женщин. Из гинекологической патологии выявлялись: хронический эндометрит (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гидросальпинксы (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), гиперплазия эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0). Все эти изменения в организме привели к большому количеству самопроизвольных выкидышей (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7). При проведении УЗИ с ЦДК выявляли значительное повышение индексов сосудистого сопротивления в строме яичника: ПИ ( $3,59 \pm 0,2$  м/с) и ИР ( $1,5 \pm 0,09$  м/с), что указывало на нарушение сосудистого кровоснабжения и выраженные ишемически-гипоксические нарушения.

По данным литературных публикаций, у пациенток с СПЯ имеются изменения кровоснабжения в яичниках из-за повышенной васкуляризации и чрезмерно активного ангиогенеза [66].

Гормональный профиль был в норме. При клинической гиперандрогении назначали комбинированные оральные контрацептивы (сочетание этинилэстрадиола и гестагена) по схеме 21 + 7 дней, при лютеиновой недостаточности дидрогестерон 29 мг/сутки. ФСГ в 4 группе был статистически значимо выше, чем в 3В ( $8,3 \pm 0,2$  vs  $6,3 \pm 0,7$  мМ/мл,  $p < 0,05$ ).

У пациенток с сочетанными формами бесплодия в 25 (78,1 %) случаях применялись протоколы с антГн-РГ, а в 7 (21,9 %) – протоколы с аГн-РГ. С учётом анамнеза и предыдущих попыток ЭКО, в основном использовалась программа ЭКО у 26 (81,2 %) пациенток, у 6 (18,8 %) – ЭКО/ИКСИ.

У пациенток 3 группы, подгруппы 3А, количество ооцитов составило [17,0 (9,0; 20,0)], эмбрионов хорошего качества – [6,0 (4,0; 10,0)]. Частота наступления беременности в этой группе составила 6 (100 %). У пациенток 3 группы, подгруппы 3В, количество было: ооцитов [11,0 (6,0; 12,0)], эмбрионов хорошего качества [2,0 (2,0; 3,0)]. У пациенток 4 группы качественно-количественные характеристики эмбрионов значительно снижены и количество было: ооцитов [7,0 (3,0; 10,0)], эмбрионов хорошего качества [0,0 (0,0; 1,0)].

Таким образом, качественные и количественные показатели эмбрионов резко снижены у пациенток с сочетанием трёх факторов бесплодия.

На основе полученных результатов, используя логистическую регрессию, составлен прогноз исходов ВРТ у пациенток с сочетанными факторами женского бесплодия. Точность прогнозирования составила 94,0 %. Вероятность неудач программ ВРТ – 94,0 %, вероятность наступления беременности – 91,0 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %).

В разделе «Собственные исследования» фолликулярную жидкость изучали методом клиновидной дегидратации, разработанным академиком РАН, проф. В.Н. Шабалиным и проф. С.Н. Шатохиной. Авторами разработан метод исследования биологических жидкостей. Все процессы, протекающие в организме, оказывают влияние на состав биологических жидкостей (БЖ). Изменения порядка структурного построения в фациях, за счёт изменения электролитного, белкового, липидного состава при патологических состояниях, позволяют говорить о характере течения заболевания, степени выраженности нарушений, а также об эффективности проводимой терапии [39, 117, 118, 119, 120, 121].

Метод клиновидной дегидратации позволил выявить у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ) без тубэктомии 1 тип фаций (нормотип) с сохранённым структурным построением, а у пациенток после тубэктомии – 2 тип (упорядоченный) с частично сохранённым структурным построением.

В фациях пациенток 2 группы подгруппы 2В было больше патологических маркеров ( $r = 0,8$ ), ( $p < 0,05$ ), указывающих на нарушение перфузии в органе [«трёхлучевые трещины в центральной зоне»: (ОШ = 40,9; 95 % ДИ = 5,1; 32,8)]; застойные процессы (венозный стаз) [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне»: (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 1,8; 19,7)]. Более выраженная степень ишемическо-гипоксического состояния тканей характеризуется наличием [«жгутовых трещин»: (ОШ = 9,7; 95 % ДИ = 2,8; 32,9)] и [«блоковидных трещин» (ОШ = 5,8; 95 % ДИ = 0,7; 47,8)] [95]. По мере прогрессирования обменных нарушений, расстройств микроциркуляции, нарушается эластичность сосудов и в структуре фаций появляются маркеры эндотелиальной дисфункции [«дуговые трещины»: 15 (30,0 %), (ОШ = 4,7; 95 % ДИ = 0,9; 22,6)]. В данных фациях выявлялись дополнительные маркеры: эндогенной интоксикации (36,0 %, «токсическая бляшка») и воспалительного процесса (26,0 %, «языковые структуры»).

У пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (сочетание ТПБ, ановуляторного бесплодия (СПЯ)) (3-я группа) выявлялся 3 тип фаций (реактивный). Структурное построение имело радиально-симметричный рисунок. Для данного типа фаций характерно наличие трещин типа «закрутка» (100 %), являющихся маркером, указывающим на выраженное напряжение компенсаторного состояния.

Данные нарушения подтверждаются УЗИ органов малого таза с ЦДК, в котором определяются УЗИ-критерии нарушения кровоснабжения яичников.

В фациях 3 типа выявлены маркеры, указывающие на нарушение микроциркуляции [«штриховые трещины», 6 (100 %)], нарушение кровоснабжения [«трёхлучевые трещины в центральной зоне», 4 (66,7 %)], на ишемическо-гипоксическое поражение яичниковой ткани [«жгутовые трещины», 12 (66,7 %)]. А в фациях пациенток 3 группы подгруппы 3В количество патологических маркеров достоверно больше ( $p < 0,05$ ), дополнительно выявляются маркеры, указывающие на венозный застой [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне», 4 (33,3 %)] и выраженный длительно существующий воспалительный процесс [«П-образные трещины»,

4 (33,0 %)]] и [«широкие трещины», 4 (33,0 %)]. Полученные данные подтверждаются изменениями, полученными при проведении УЗИ органов малого таза с ЦДК.

В фациях пациенток 4 группы структурное построение полностью нарушается. Для них характерен 4 тип фаций (хаотичный) и патологические маркеры, которые указывают на выраженную степень деструктивных процессов: венозный стаз [«трёхлучевые трещины в промежуточной зоне», 13 (92,8 %), (ОШ = 26,0; 95 % ДИ = 2,5; 275,5)], эндотелиальная дисфункция [«дуговые трещины», 11 (78,6 %)], ангиоспазм [«гребешковые структуры», 5 (35,7 %), (ОШ = 6,1; 95 % ДИ = 0,6; 62,2)], склерозирование сосудов [«листовидные структуры», 53,9 %]. Также, выявляются маркеры, указывающие на выраженные длительно существующие воспалительные процессы в яичниках [«П-образные трещины», 10 (71,4 %), (ОШ = 8,8; 95 % ДИ = 1,8; 45,6)]. Полученные данные подтверждаются изменениями, выявленными при проведении УЗИ органов малого таза с ЦДК. В литературных обзорах также описана эндотелиальная дисфункция у пациенток с СПЯ и маточным бесплодием [66].

При исследовании матриксных металлопротеиназ у пациенток с ТПБ выявлялись высокие уровни ММП-1. В литературном обзоре Е.В. Маркеловой и соавт. подчёркивается роль ММП-1 как маркёра воспалительных процессов [51].

Так, среднее значение ММП-1 в ФЖ составило 4,9 ( $\sigma$ : 5,2) нг/мл. Было установлено, что уровень ММП-1 с возрастом снижается ( $r = -0,3$ ),  $p < 0,05$ . А при увеличении длительности бесплодия он увеличивается ( $r = 0,3$ ),  $p < 0,05$ : менее четырёх лет – 2,8 ( $\sigma$ : 3,9) нг/мл, свыше четырёх лет – 6,9 ( $\sigma$ : 7,2) нг/мл, ( $t = 2,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Уровень ММП-1 при удачных исходах достоверно ниже и составил 1,4 ( $\sigma$ : 0,3) нг/мл, медиана – 1,3 (1,2, 1,6). 95 % ДИ = 1,1; 2,6,  $p < 0,05$  [104].

При неудачных исходах уровень ММП-1 достоверно выше и составляет 6,1 ( $\sigma$ : 6,9) нг/мл, медиана – 1,7 (1,4, 7,1). 95 % ДИ = 2,5; 8,6, достигает у пациенток с ТПБ 7,9 ( $\sigma$ : 7,4) нг/мл, медиана – 6,5 (1,6; 8,1); 95 % ДИ = 1,6; 11,3

[104], что указывает на наличие остаточных воспалительных процессов в фолликулах. Ещё Э.В. Вартанян и соавт., в своём исследовании 2011 г., затем, в 2021 г. в литературном обзоре, а также, в работах Е.А. Андреевой, высказывается утверждение, что высокие уровни провоспалительных цитокинов не только увеличивает частоту отрицательных исходов, но и оказывают влияние на эмбриогенез, увеличивая частоту хромосомных аномалий, неблагоприятно влияя на качество ооцитов и эмбрионов [4, 13, 88].

В нашем исследовании, у пациенток в возрасте 32 ( $\sigma$ : 1,2) лет и старше, с проведённой тубэктомией и реконструктивно-пластическими операциями (сальпингостомией), которые были выполнены до двух лет до применения ВРТ, а также у пациенток, у которых эти операции проводились позже двух лет до применения программ ВРТ в возрасте от 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) до 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет, отмечены высокие уровни ММП-1, характерные для уровней при ТПБ, что доказывает наличие остаточных воспалительных процессов в фолликулах. В результате чего качественные и количественные характеристики ооцитов и эмбрионов были снижены, что привело к неудачным исходам ВРТ [104].

Уровень ТИМП-1 в ФЖ с возрастом и с длительностью бесплодия увеличивается ( $p < 0,05$ ). Средний уровень ТИМП-1 в ФЖ составил у женщин: 25–30 лет – 2137,5 ( $\sigma$ : 405,9) нг/мл; 31–36 лет – 2435,0 ( $\sigma$ : 425,7) нг/мл, ( $p < 0,05$ ). С длительностью бесплодия уровень ТИМП-1 повышается: менее четырёх лет – 2276,8 ( $\sigma$ : 413,6) нг/мл; свыше четырёх лет – 2611,5 ( $\sigma$ : 433,7) нг/мл, ( $p < 0,01$ ). По данным авторов, А.А. Должников и соавт., основные места экспрессии ТИМП-1 находятся в яичниках и костной ткани и стимулируют синтез ММП-1 в фибробластах, очевидно, по механизму отрицательной обратной связи [56]. Уровень ТИМП-1 играет факторную роль в системе матриксных металлопротеиназ, в значительной степени нивелирует неблагоприятное действие ММП-1 на клеточные процессы в яичниках [8, 19, 41].

В нашем исследовании доказано, что увеличение ММП-1 на 1 ед. изм. приводит к уменьшению ТИМП-1 в среднем на 10,4 ед. изм. и ТИМП-1 будет находиться в пределах 95 % ДИ = 1558.9; 3125.9 [104].

Уровень ТИМП-1 при удачных исходах составил 2450,0 ( $\sigma$ : 404,9) нг/мл,  $r = 0,6$ . 95 % ДИ = 1984,8; 3035,2,  $p < 0,05$ , при неудачных исходах – 2312,0 ( $\sigma$ : 409,0) нг/мл,  $r = -0,2$ . 95 % ДИ = 1367,4; 3258,3,  $p < 0,05$ .

При ТПБ уровень ТИМП-1 низкий и составляет 2365,8 ( $\sigma$ : 413,6) нг/мл), медиана – 2100 (2000, 2400). 95 % ДИ = 966,6; 3480,9,  $p < 0,05$ . При повышении ММП-1 происходит снижение ТИМП-1 и вероятность отрицательного исхода программ ВРТ увеличивается, поскольку низкий уровень ТИМП-1 (в пределах 1500 – 2350 нг/мл) неспособен нивелировать эффекты ММП-1 [104].

У пациенток с сочетанием двух факторов (ТПБ, ановуляторного (СПЯ)) уровень ММП-1 низкий и составляет 1,5 ( $\sigma$ : 1,0) нг/мл, а уровень ТИМП-1, наоборот, повышен и составляет 2594 ( $\sigma$ : 404,5), нг/мл, у пациенток с сочетанием трёх факторов (ТПБ, ановуляторного (СПЯ), маточного (ГЭ)) – 2694,4 ( $\sigma$ : 407,6) нг/мл и выше, ( $p < 0,01$ ).

По данным литературы, относительная гиперэстрогения подавляет экспрессию металлопротеиназ, нарушая физиологические процессы ремоделирования тканей. При этом уровни ТИМП-1 начинают повышаться раньше. Увеличение ТИМП-1 при снижении ММП-1 приводит к увеличению накопления внеклеточного матрикса и увеличению массы коллагеновых волокон. Это является биомаркером развития фиброзно-склеротических процессов. Увеличенное содержание ТИМП-1 отражает тяжесть эндотелиальной дисфункции с выраженным иммунным воспалительным ответом [47, 77, 85, 103, 165]. Кроме того, в литературном обзоре Е.С. Герштейн и соавт. указывают на высокие уровни ТИМП-1 у пациенток со злокачественными опухолями яичников [52]. Таким образом, в нашем исследовании у пациенток с сочетанием трёх факторов бесплодия (ТПБ, ановуляторного (СПЯ), маточного (ГЭ)) высокие уровни ТИМП-1 (2694 нг/мл и выше) оказали негативное влияние на исход ВРТ. По данным литературных источников, высокий уровень ТИМП-1 нарушает процессы фолликулогенеза, активируя процессы склерозирования ткани яичника и фолликулов [34, 47, 48].

Выраженность патологических изменений в репродуктивных органах и наличие в ФЖ патологических маркеров имеют корреляционную зависимость

( $r = 0,7$ ) от высоких показателей ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ. Комплексный анализ прогнозирования по маркерам, полученным при структурном построении ФЖ методом клиновидной дегидратации, позволяет применить дифференцированный подход до и во время применения ВРТ у пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия. На основе полученных данных, используя логистическую регрессию, составлен прогноз исходов ВРТ с точностью до 97,0 %. Качество прогностического фактора неудач программ ВРТ – 97,0 %, прогностическая ценность наступления беременности составила 95,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %). По результатам исследования составлена компьютерная программа для ЭВМ «Программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ» (RU 2021617994 от 21.05.2021 г.), которая позволяет прогнозировать возможное наступление беременности в зависимости от четырёх типов фаций (65,4 %, 32,1 %, 33,3 % и 0 %, соответственно).

Таким образом, особенности структурного построения ФЖ и специфические маркеры являются показателями морфофункционального состояния яичников. Количество и характер специфических патологических маркеров ФЖ коррелируют с клиническими показателями и указывают на остаточные проявления воспалительных, склеротических процессов, сосудистых и перфузионных нарушений в яичниках, нередко развивающихся длительное время и приводящих к бесплодию ( $p < 0,05$ ). Уровни содержания ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ на практике могут являться объективными критериями прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход, с учётом клинико-анамнестических данных, результатов морфологической картины ФЖ и уровней ММП-1 и ТИМП-1, создаёт модель прогнозирования эффективности программ ВРТ, оценивая с большой долей вероятности шансы на наступление беременности не только в программах ВРТ, но и возможности естественного зачатия, с применением целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий по восстановлению фертильности на амбулаторном этапе. Кроме того, данный прогностический подход служит основанием для определения оптимальных сроков проведения программ ВРТ у конкретной пациентки, а в некоторых случаях – и целесообразности их проведения.

## Выводы

На основании полученных результатов были сделаны следующие **выводы:**

1. Разработана модель прогнозирования исходов ВРТ для пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (точность 97 %). Вероятность неудач ВРТ 97 %, наступления беременности – 93 % (чувствительность 91,0 %, специфичность 96,0 %). При этом выявлены факторы риска неудач: тубэктомия при гидросальпинксах (ОШ = 26,4; 95 % ДИ = 3,5; 207,4), эктопической беременности (ОШ = 34,7; 95 % ДИ = 4,1; 294,5), сальпингостомии (ОШ = 15,3; 95 % ДИ = 1,9; 122,8), проведенные в сроки до 2 лет применения ВРТ в возрасте 32,5 ( $\sigma$ : 1,2) лет и старше; более чем за 2 года до ВРТ в возрасте 27,7 ( $\sigma$ : 1,7) – 32,4 ( $\sigma$ : 1,0) лет ( $p < 0,05$ ).

2. Разработана модель прогнозирования исходов ВРТ у пациенток с сочетанным женским бесплодием на основе клинико-анамнестических данных (точность 94 %) при вероятности неудач ВРТ у 94 %, наступления беременности у 91 % (чувствительность 72,0 %, специфичность 85,0 %). У пациенток старше 32 ( $\sigma$ : 3,0) лет при СПЯ факторами риска неудач беременности являются: гиперплазия эндометрия (ОШ = 221,0; 95 % ДИ = 12,6; 3875,0), операции на трубах (ОШ = 12,7; 95 % ДИ = 1,3; 124,4), индуцированные беременности с выкидышами (ОШ = 18,0; 95 % ДИ = 1,3; 255,7). Прогноз ухудшают соматические и гинекологические заболевания (ожирение, эндометрит),  $p < 0,05$ .

3. Клиновидная дегидратация фолликулярной жидкости является перспективным методом оценки риска неудач ВРТ по структуре высушенной капли (фации). Патологические структуры фаций отражают воспалительные, склеротические и сосудистые нарушения в яичниках, снижающие шансы на беременность (успешность ВРТ от 1 к 4 типу фаций составляет от 65,4 % до 0 %). Разработанная модель прогнозирования исходов ВРТ по морфологии

фолликулярной жидкости имеет точность 97,0 % (чувствительность 96,0 %, специфичность 96,0 %).

4. ММП-1 в фолликулярной жидкости является маркером остаточного воспаления, связанный с клинико-анамнестическими характеристиками, прогнозирует исход ВРТ. Уровень 1,3–1,4 нг/мл – значимый критерий наступления беременности. Высокий уровень ( $\geq 6,1$  нг/мл) снижает шансы на беременность. Высокий уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) в фолликулярной жидкости (от 2694 нг/мл) является независимым фактором неблагоприятного прогноза беременности при ВРТ, указывая на фиброз внеклеточного матрикса, эндотелиальную дисфункцию, фиброзно-склеротические изменения в яичниках, прогнозируя неблагоприятный исход наступления беременности в ВРТ.

5. У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием ММП-1  $\geq 6,1$  нг/мл ассоциирован с маркерами фазий ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ), указывающими на остаточные явления воспалительного процесса. При сочетанных формах бесплодия (ТПБ, ановуляция) повышен уровень ТИМП-1 (2594,  $p < 0,01$ ) и преобладают маркеры венозного стаза и ишемическо-гипоксические проявления ( $p < 0,05$ ). У пациенток старше 32 лет с сочетанными формами бесплодия (ТПБ, ановуляция, маточное) уровень ТИМП-1  $\geq 2694$  нг/мл связан с маркерами склерозирования сосудов и эндотелиальной дисфункции ( $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ).

6. Полученные результаты позволяют дифференцированно подходить к лечению и диагностике трубно-перитонеального бесплодия (с/без тубэктомии), сочетанных форм (трубно-перитонеального и ановуляторного; трубно-перитонеального, ановуляторного и маточного) на амбулаторном этапе и в программах ВРТ, повышая частоту наступления беременности на 97,0 %.

## Практические рекомендации

1. Пациенткам с ТПБ после тубэктомии (до 32,5 лет) и с сочетанными формами бесплодия (ТПБ, СПЯ) для восстановления фертильности назначают лечение согласно, клиническим рекомендациям «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2024). Дополнительно включают препараты для улучшения микроциркуляции и кровоснабжения (венотоники), метаболическую терапию и прекоцепционную подготовку. Для поддержки ферментной системы ММП-1 и ТИМП-1 необходима нутритивная поддержка: витаминотерапия с микроэлементами (Ca, B, Si, Mg, Cu, Zn, Se) и глюкозамино-протеогликановые комплексы с MSM (серой).

2. У пациенток с ТПБ при проведении реконструктивно-пластических операций необходимо исключить сальпингостомию. Операции должны проводиться не позднее чем за 2 года до ВРТ. Пациенткам с ТПБ после тубэктомии старше 32,5 лет или перенесшим тубэктомию более 2 лет назад, следует рассмотреть вопрос о нецелесообразности проведения ВРТ.

3. Пациенткам старше 32,5 лет с бесплодием, СПЯ, гиперплазией эндометрия и после тубэктомии, следует рассмотреть нецелесообразность ВРТ.

4. После неудачных попыток ВРТ пациенткам рекомендуется программа для определения положительного исхода ЭКО по морфологии ФЖ для обоснования терапевтических мер по восстановлению репродуктивной функции или отказа от проведения ВРТ.

5. Пациенткам с ТПБ и тубэктомией, проведённой менее чем за 2 года до ВРТ, при выявлении фаций 2-го типа в возрасте до 32,5 лет рекомендовать повторные программы ВРТ после реабилитации; старше 32,5 лет или в 27,7–32,4 лет (при тубэктомии, более чем за 2 года до ВРТ) рассмотреть нецелесообразность ВРТ.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В связи с высокой эффективностью прогнозирования результатов ВРТ по структуре биологических жидкостей и содержанию в них металлопротеиназ (ММП-1 и ТИМП-1) планируется дальнейшая разработка этих технологий в сыворотке крови женщин с бесплодием, а также определение корреляции с их показателями в фолликулярной жидкости для прогнозирования возможных исходов ВРТ перед их проведением.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- аГн-РГ – агонисты Гн-РГ
- антиГн-РГ – антагонисты Гн-РГ
- АМГ – антимюллеров гормон
- БЖ – биологические жидкости
- ВКМ – внеклеточный матрикс
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГЭ – гиперплазия эндометрия
- ДГЭА-С – дегидроэпиандростендион-сульфат
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- И-Фация – исходная фация – полученная непосредственно после взятия биологической жидкости
- ИАП-1 – активатор плазминогена-1
- ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
- ИЛ – интерлейкин
- КСЯ – контролируемая стимуляция яичников
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МВС – мочевыделительная система
- ММП-1 – матриксная металлопротеиназа-1
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПГТ-А – преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию
- Сектор – участок фации, ограниченный радиальными трещинами.
- СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
- СК – сыворотка крови
- СПЯ – синдром поликистозных яичников
- ССС – сердечно-сосудистая система

C-Фа́ция – суточная фа́ция, т.е. полученная после суточного хранения биологической жидкости при +5 °С

ТИМП-1 – ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

ТГТ – тест генерации тромбина

ТТГ – тиреотропный гормон

TGFβ (Transforming growth factor beta) – белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве

ФЖ – фолликулярная жидкость

Э<sub>2</sub> – эстрадиол

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

IgG – иммуноглобулин

NO – оксид азота

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аль Мукайед С. Х. Динамика женского бесплодия за период 2015–2019 / С. Х. Аль Мукайед, О. Ю. Ищенко // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2020. – № 51. – С. 24–25.
2. Амерханова Х. С. Реабилитация репродуктивной функции пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия / Х. С. Амерханова, Л. В. Цаллагова, И. В. Кабулова // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. – 2021. – Т. 17. – № 9. – С. 22 – 24. – DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-9-22-24
3. Анализ метаболитов в различных средах культивирования эмбрионов человека / С. А. Ярыгина, В. Ю. Смольникова, Е. А. Калинина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 11. – С. 114–123. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.114-123>
4. Андреева Е. А. Иммуноактивные факторы фолликулярной жидкости у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2021.
5. Баширова З. Р. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа как фактор риска развития осложнений синдрома Альпорта у детей / З. Р. Баширова, И. М. Османов // *Практика педиатра*. – 2022. – № 3. – С. 56–62.
6. Башмакова Н. В. Современный взгляд на роль растворимых факторов фолликулярной жидкости в регуляции «бедного» ответа в программах ЭКО / Н. В. Башмакова, Э. Р. Джалилова, И. А. Газиева // *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание*. – 2022. – Т. 53. – № 2.
7. Беженарь В. Ф. Сочетание наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников в структуре женского бесплодия / В. Ф. Беженарь, А. С. Калугина, А. А. Маколкин // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 11. – С. 20–25. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.11.20-25>

8. Бичерова И. А. Организация фолликулов и парафолликулярных регионов яичников на этапах их позитивного и атретического развития (иммуноцитохимические аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008.

9. Богатырёва Х. А. Совершенствование программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток со сниженными показателями овариального резерва путём проведения индукции суперовуляции в различные фазы менструального цикла : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2018.

10. Брагина Г. В. Восстановление репродуктивной функции при сочетанных формах женского бесплодия с использованием современных эндовидеохирургических методов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2005.

11. Брагина Т.В. Воспалительные заболевания органов малого таза как одна из причин женского бесплодия / Т.В. Брагина, Ю.А. Петров, Н.В. Палиева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – № 12. – С. 77–84.

12. Брусиловский И. А. Морфологическая оценка эмбрионов человека. «Коллеги, давайте договоримся!» / И. А. Брусиловский, И. В. Лившиц [Текст: электронный] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24/ – № 2. – С. 63–68. – DOI: 10.17116/repro201824263-68

13. Вартанян Э. В. Влияние цитокинов фолликулярной жидкости на качество ооцитов у женщин с длительным бесплодием / Э. В. Вартанян, К. А. Цатурова, И. В. Айзикович // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 6. – С. 45–48.

14. Влияние внеклеточных везикул фолликулярной жидкости на коагуляционный гемостаз яичника / Е. Е. Краевая, Д. Н. Силачёв, О. С. Безнощенко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 18–26. – DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20202602118>

15. Воспалительные болезни женских тазовых органов, клинические рекомендации. – 2024. – С. 46.

16. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин старше 35 лет / Г. А. Субанова, Н. А. Субанова, А. А. Аскеров [и др.] // Вестник

Ошского государственного университета. – 2025. – № 1. – С. 56–70. – DOI: [https://doi.org/10.52754/16948610\\_2025\\_1\\_6](https://doi.org/10.52754/16948610_2025_1_6)

17. Гапоненко А. А. Метаболомный профиль фолликулярной жидкости как маркер качества ооцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. А. Гапоненко, Е. В. Митюрин, В. Е. Франкевич // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 11. – С. 26–31. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.26-31>.

18. Гиперплазия эндометрия, клинические рекомендации. – 2025. – С. 19.

19. Григоркевич О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019. – № 2. – С. 3–16. – DOI: <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>

20. Гурьева В. А. Причины неудач ЭКО у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия / В. А. Гурьева, Е. А. Кургускина // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2016. – Т. 49. – № 7. – С. 48–54. – DOI: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.089>

21. Дикарева Л. В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей при гиперпластических процессах матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2009.

22. Дикке Г. Б. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин: возможности повышения эффективности диагностики и лечения / Г. Б. Дикке, Г. И. Василенко // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 9. – С. 119–25. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.9.119-25>

23. Динамика показателей теста генерации тромбина у пациенток с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. О. Годзоева, И. Е. Зазерская, Т. В. Вавилова [и др.] // *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание*. 2021. – Т. 50. – № 3. – DOI: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>

24. Дружинина А. С. Патогенетические особенности влияния иммунологических нарушений на результаты лечения бесплодия методом

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин репродуктивного возраста с носительством антител к тиреопероксидазе / А. С. Дружинина, И. И. Витязева // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 4. – С. 289–294. – DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/probl10298>

25. Ермакова О. А. Женское и мужское бесплодие как проблема XXI века / О. А. Ермакова // Молодой учёный. – 2019. – Т. 243. – № 5. – С. 46–49.

26. Жиряева Е. А. Омиксные технологии в репродуктивной медицине: оценка качества ооцитов и эмбрионов / Е. А. Жиряева, Е. В. Киясова, А. А. Ризванов // Гены & Клетки. – 2018. – Т. XIII. – № 1. – DOI: <http://dx.doi.org/10.23868/201805003>

27. Идентичность гиперпластических процессов в эндометрии у инфертильных женщин, получивших лечение с использованием экстракорпорального оплодотворения / И. Ю. Ершова, К. В. Краснопольская, М. Р. Оразов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 7. – С. 114–120. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.7.114-120>

28. Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST на госпитальном и амбулаторном этапах / И. Н. Заковряшина, В. А. Суроедов, Л. А. Хишнева [и др.] // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 124–131. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/22217185.2021.3.201046>

29. Исходы беременности у пациенток с трубным фактором бесплодия после лапароскопического лечения / Ж. Т. Амирбекова, М. Д. Аушева, С. Д. Байтемирова [и др.] // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). – 2022. – Т. 51. – № 2. – С. 70–76. – DOI: <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.70-76>

30. Калинина Н. С. Использование вспомогательных репродуктивных технологий и малоинвазивной хирургии при лечении бесплодия воспалительного генеза / Н. С. Калинина, Ю. А. Петров // Главный врач юга России. – 2019. – Т. 69. – № 5. – С. 46–49.

31. Камаев А. А. Влияние уровня матриксных металлопротеиназ и ионов магния на течение варикозной болезни вен нижних конечностей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рязань, 2017.

32. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А. С. Щедрина, Я. З. Плиева, Д. Н. Кушлинский [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 4. – С. 266–279. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279>

33. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодного брака в регионе с малой плотностью населения / И. П. Салдан, В. В. Востриков, Е. А. Маркова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 1. – С. 49–59. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro20192501149>

34. Клиническая значимость уровней ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости при различных исходах вспомогательных репродуктивных технологий / Л. И. Трубникова, В. Д. Таджиева, О. А. Маринова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 59–68. – DOI: <https://dx.doi.org/10.23648/UMBJ.2017.28.8741>

35. Клинические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте / Е. И. Абашова, М. А. Шалина, Е. В. Мишарина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 63. – № 3. – С. 7–14. – DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD6837-14>

36. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)». Письмо Минздрава России от 15.02.2019 № 15-4/И/2-1218 О направлении клинических рекомендаций «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протокол лечения)...», утверждёнными Российским обществом акушеров-гинекологов. – 2024. – С. 100).

37. Клинические характеристики пациенток с нарушением показателей раннего эмбриогенеза в программах ЭКО / Т. А. Назаренко,

К. В. Краснопольская, Н. И. Сесина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 60–66. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro20192502160>

38. Клиническое значение морфологии фолликулярной жидкости у пациенток с воспалительным генезом бесплодия в прогнозе исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л. И. Трубникова, О. А. Маринова, С. Г. Милаев [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 87–103. – DOI: <https://dx.doi.org/10.23648/UMBJ.2017.25.5250>

39. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли (угловая дегидратация). Книга 1. Версия 6. [Электронный ресурс] / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой // Электронный математический и медико-биологический журнал «Математическая морфология». – 2016. – 320 с. – 235 ил.

40. Кузнецова Л. Э. Современный взгляд на бесплодный брак и лечение бесплодия [электронный ресурс] / Л. Э. Кузнецова // Медицинские знания. – Минск, 2020. – № 4.

41. Кушлинский Н. Е. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Лабораторная служба. – 2013. – № 1. – С. 25–38.

42. Ларина Д. М. Клинико-лабораторные особенности течения доброкачественных гиперпластических заболеваний на фоне вагинального дисбиоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2018.

43. Лебедев И. Н. Предимплантационное генетическое тестирование анеуплоидий: современное состояние, тренды и перспективы / И. Н. Лебедев // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 3–12. – DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.03.3-12>.

44. Лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с множественными неудачными попытками путём сокультивирования эмбрионов с аутологичными внеклеточными везикулами фолликулярной жидкости / З. Ф. Ахмедова, А. П. Сысоева, М. Ю. Гаврилов [и

др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2025. – № 5. – С. 66–77. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.85>

45. Липидное профилирование фолликулярной жидкости и плазмы крови женщин как метод прогнозирования наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Ю. А. Фортигина, Ю. С. Драпкина, Н. П. Макарова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – № 12. – С. 60–69. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.105>

46. Мараховская Т. А. Молекулярно-генетический анализ факторов роста и матричных металлопротеиназ в невынашивании беременности первого триместра : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2022.

47. Маринова О. А. Особенности морфологии фолликулярной жидкости, уровней матричной металлопротеиназы-1 и её ингибитора-1 у пациенток с поликистозными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий / О. А. Маринова, Л. И. Трубникова // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2024. – № 4. – С. 78–89. – DOI: <https://dx.doi.org/10.34014/2227-1848-2024-2-78-89>

48. Маринова О. А. Прогностическое значение определения матричной металлопротеиназы-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в исходах ВРТ // О. А. Маринова, Л. И. Трубникова, М. Л. Албутова // *Гинекология*. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 542–547. – DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.6.201133>

49. Маркеры менструальных выделений в диагностике патологии эндометрия / Е. Г. Шеварёв, Л. В. Дикарева, А. К. Аюпова [и др.] [Текст: электронный] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С. 71–78. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20222202171>

50. Маркеры эндометриальных биологических жидкостей в диагностике опухолей придатков матки / Е. Г. Шеварев, Л. В. Дикарева, Д. Л. Оводенко [и др.] [Текст: электронный] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 25–30. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20212103125>

51. Матриксные металлопротеиназы и их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22. – DOI: 10.14427/jirai.2016.2.11

52. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении рака яичников (литературный обзор) / Е. С. Герштейн, Д. Н. Кушлинский, Л. В. Адамян [и др.] // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 11–20.

53. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор литературы) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII. – № 2. – С. 86–89.

54. Медико-социальная значимость проблемы аборт в Российской Федерации / М. Н. Бантьева, Е. М. Маношкина, Т. А. Соколовская // Академия медицины и спорта. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 5–9. – DOI: 10.15829/2712-7567-2020-1-5-9

55. Медико-социальные факторы бесплодия в России / И. Е. Корнеева, Т. А. Назаренко, С. Г. Перминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 3. – С. 65–72. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.279>

56. Молекулярно-генетические факторы прогноза гладкомышечных новообразований матки: роль матриксных металлопротеиназ (обзор литературы) / А. А. Должников, М. И. Чурносков, С. П. Пахомов [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 138–146.

57. Морфологическая оценка ооцитов человека в клинической практике экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / Т. А. Кодылева, Р. А. Шафеи, В. С. Лапина [и др.] [Текст: электронный] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – № 6. – С. 54–59. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro201723654-59>

58. Мохунь И. В. Проблемы бесплодия и репродуктивная культура на современном этапе развития Российской Федерации / И. В. Мохунь // Инновационная наука. – 2020. – № 6. – С. 145.

59. Наумова О. А. Распространенные методы оценки коморбидности (обзор литературы) / О. А. Наумова, Л. А. Эфрос // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 126. – № 12. – С. 1–9. – DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.61>

60. Нацун Л. Н. Здоровье женщин репродуктивного возраста / Л. Н. Нацун // Социальные, культурные исследования и безопасность. – 2020. – № 3. – С. 167–181. – DOI: [https://dx.doi.org/10.14258/ssi \(2020\)3-12](https://dx.doi.org/10.14258/ssi (2020)3-12)

61. Неинвазивное тестирование предимплантационных эмбрионов человека *in vitro* как способ прогнозирования исходов программ экстракорпорального оплодотворения (литературный обзор) / Э. З. Валиахметова, Е. В. Кулакова, Ю. С. Скибина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 5–16. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.5-16>

62. Особенности программ ВРТ у пациенток с трубным бесплодием / А. С. Фатеева, И. А. Петров, О. А. Тихоновская [и др.] // Современные проблемы образования и науки. – 2015. – № 6. – С. 213–224.

63. Ответ яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий при трубном бесплодии / И. А. Петров, О. А. Тихоновская, А. С. Фатеева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 9–33. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.33-9>

64. Паскарь С. С. Скрининговая оценка уровней тиреоидного гормона и пролактина и их влияние на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин молодого репродуктивного возраста / С. С. Паскарь, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 6. – С. 70–76. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro20202606170>

65. Паскарь С. С. Персонализированный подход в лечении бесплодия на основе прогностической модели исходов ЭКО/ИКСИ : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2021.

66. Перфилова В. Н. Роль вазоактивных, про- и антитромбогенных факторов эндотелия в регуляции созревания ооцитов при лечении бесплодия (литературный обзор) / В. Н. Перфилова, Е. А. Музыка, М. В. Кустова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 7. – С. 12–18. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.81>

67. Пестрикова Т. Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы) / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова // Гинекология. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 35–41. – DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072

68. Петросян Я. А. Влияние эмбриологического этапа на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий с переносом размороженного эмбриона / Я. А. Петросян, А. Г. Сркашева, Н. П. Макарова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 127–132. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.127-132>

69. Полякова Т. В. Изучение эффективности экстракорпорального оплодотворения и его осложнений в России / Т. В. Полякова // Международный студенческий научный вестник. – 2021. – № 6.

70. Поморцев А. В. Лучевая диагностика в акушерстве и гинекологии: учебное пособие для клинических ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология» и «Ультразвуковая диагностика» / А. В. Поморцев, О. В. Астафьева, Ю. А. Степанова, Е. Д. Худорожкова; под редакцией профессора А. В. Поморцева. – Краснодар : Новация, 2017. – 212 с.

71. Предикторы овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий у носителей структурных перестроек хромосом / Ю. В. Шиленкова, А. А. Пендина, И. Д. Мекина [и др.] // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. – 2022. – Т. 52. – № 1.

72. Предимплантационная генетическая диагностика в программах ВРТ: возможности и ограничения актуальных методов / В. Н. Шагина, Е. А. Холикова, Е. А. Бирюкова [и соавт.] // Молодой учёный. – 2021. – Т. 378. – № 36. – С. 32–34.

73. Предимплантационное генетическое тестирование с применением метода гаплотипирования с помощью однонуклеотидных полиморфизмов / А. Н. Екимов, Н. А. Каретникова, Е. С. Шубина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.100-107>

74. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н, г. Москва «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н. – М. : Проспект, 2017. – 38 с. – (Актуальное законодательство). – ISBN 978-5-392-26365-3. (Утратил силу 1 января 2021 года в связи с изданием Постановления Правительства РФ от 17.06.2020 № 868-р). Новый – Приказ Минздрава РФ от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 19.10.2020 № 60457).

75. Применение метода морфологии фолликулярной жидкости в работе врача репродуктолога / Л. И. Трубникова, В. Д. Таджиева, О. А. Маринова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2018. – Т. 68. – № 4. – С. 110–116. – DOI: [10.19163/1994-9480-2018-4\(68\)-110-116](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-4(68)-110-116)

76. Применение омиксных технологий в решении проблем репродуктивной медицины / Ю. С. Драпкина, А. В. Тимофеева, В. В. Чаговец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 9. – С. 24–32. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.24-32>

77. Прогностическое значение матриксных металлопротеиназ и трансформирующего фактора роста –  $\beta$  при раке почки / А. И. Тарасенко, А. Н. Россоловский, О. Л. Березинец [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9. – № 2. – С. 96–106. – DOI: <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-8>

78. Радзинский В. Е. Очерки эндокринной гинекологии / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, О. А. Раевская [и др.]; под ред.

В. Е. Радзинского. 2-е изд., испр. и доп. – М. : Редакция журнала Status Praesens, 2023. – 672 с.

79. Распространённость гиповитаминоза D и его связь с тиреоидной патологией у женщин, страдающих бесплодием / К. В. Краснопольская, М. Р. Оразов, Ф. Ф. Бурумкулова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 67–73. – DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20212103167>

80. Регистр ВРТ. Отчёт за 2013–2023 год // Справочно-правовая система: [сайт] / Российская Ассоциация Репродукции Человека. – СПб., 2000–2013–2023.

81. Роль морфологической оценки ооцита и эмбриона при использовании ВРТ (обзор литературы) / О. Е. Краснощока, В. Ю. Смольникова, Е. А. Калинина, В. В. Елагин [Текст : электронный] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 1. – № 21. – С. 54–58. – DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20152154-58>

82. Российская ассоциация репродукции человека. Секция «Клиническая эмбриология». Оценка ооцитов и эмбрионов в лаборатории ВРТ. Методические рекомендации. – 2021.

83. Савинова Н. А. Диагностическая информативность маркеров структурообразования биологических жидкостей при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2013.

84. Свободная ДНК и IL-8 в фолликулярной жидкости у женщин в цикле экстракорпорального оплодотворения / Е. А. Андреева, Н. А. Хонина, Е. Н. Демченко [и др.] // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 96–100. – DOI: [10.23868/202004017](https://doi.org/10.23868/202004017)

85. Сидорова И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13. – № 6. – С. 34–38.

86. Синдром поликитстозных яичников, клинические рекомендации. – 2023. – С. 36.

87. Современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Г. В. Савостина, С. Г. Перминов, А. В. Тимофеева [и др.] // Доктор.ru. – 2021. – Т. 20. – № 8. – С. 12–18. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-12-18

88. Современные подходы к оценке качества ооцитов в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / А. С. Михайлюкова, Э. В. Вартамян, Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27. – № 4. – С. 127–134. – DOI: <https://doi.org/10.17116/repro202127041127>

89. Содержание и прогностическое значение некоторых цитокинов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников, участвующих в программе ЭКО (оригинальные статьи) / В. В. Лихачёва, Р. М. Зорина, Л. Г. Баженова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 34–38.

90. Способ диагностики активности воспалительного процесса при латентном течении хронического пиелонефрита [Текст]: пат. RU 2697722 С1 РФ: МПК G01N 33/48. Шатохина И. С., Уварова Д. С., Шатохина С. Н., Шабалин В. Н.; заявители и патентообладатели Шатохина И. С., Уварова Д. С. – № 2018143319; заявл. 06.12.2018; опубл. 19.08.2019, Бюл. № 23. – 8 с.

91. Способ диагностики активности воспалительного процесса при хроническом пиелонефрите [Текст]: пат. RU 2358265 С1, РФ: МПК G01N 33/48. Шатохина И. С., Дасаева Л. А., Луговая Е. О., Гордовская Н. Б., Шилов Е. М., Тронин В. В.; заявители и патентообладатели: ФГУ «Российский научно-исследовательский институт геронтологии Росздрава». – № 2008113444/15; заявл. 10.04.2008; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 16. – 8 с.

92. Способ диагностики злокачественных солидных опухолей и их отдалённых метастазов [Текст]: пат. RU 2456602 С1 РФ : МПК G01N 33/48. Обухова Л. М., Алясова А. В., Горшкова Т. Н., Конторщикова К. Н., Терентьев И. Г., Никифорова О. Н.; заявители и патентообладатели: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО НижГМА Минздравсоцразвития России). – № 2011113283/15; заявл. 07.04.2011; опубл. 20.07.2012, Бюл. № 20. – 14 с.

93. Способ диагностики хронического риносинусита [Текст]: пат. RU 24559442 С1 РФ: МПК А61В 10/00, G01N 1/28. Захарова Г. П., Янов Ю. К., Шабалин В. В.; заявители и патентообладатели – Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (СПб НИИ ЛОР Росмедтехнологий). – № 2010153205/14; заявл. 16.12.2010; опубл. 20.07.2012, Бюл. № 20. – 20 с.

94. Способ диагностики хронической почечной недостаточности [Текст]: пат. RU 2414705 С1 РФ: МПК G01N 33/48. Шатохина С. Н., Дасаева Л. А., Бережной Д. И., Шабалин В. Н., Милованов Ю. С., Суровикина М. С.; заявители и патентообладатели: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО РГМУ Росздрава). – № 2008149257/15; заявл. 15.12.2008; опубл. 20.03.2011. – 8 с.

95. Способ комплексной оценки эффективности полихимиотерапии у больных с рецидивной лимфомой Ходжкина [Текст]: пат. RU 2623143 С1 РФ: МПК G01N 33/48. Шихлярова А. И., Лысенко И. Б., Снежко Т. А., Владимирова Л. Ю., Куркина Т. А., Протасова Т. П., Шейко Е. А.; заявители и патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2016122161; заявл. 03.06.2016; опубл. 22.06.2017, Бюл. № 18. – 11 с.

96. Способ оценки эффективности антибактериальной терапии при диализном перитоните [Текст]: пат. RU 2567732 С1 РФ: МПК G01N 33/48. Ватазин А. В., Круглов Е. Е., Шатохина И. С., Смоляков А. А., Гранкин В. И., Сохов Р. А.; заявители и патентообладатели – Государственное бюджетное

учреждение здравоохранения Московской области («Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). – № 2014130667/15; заявл. 24.07.2014; опубл. 10.11.2015, Бюл. № 31. – 12 с.

97. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриодных кистах яичников в сравнении с нормальным эндометрием / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, К. А. Арешан [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 6. – С. 108–112. – DOI: 10.17116/repro201824061108

98. Сугурова А. Т. Клинико-генетические аспекты проблемы овариального ответа при применении вспомогательных репродуктивных технологий / А.Т. Сугурова А. Г. Ящук, Р. И. Хусаинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – № 6. – С. 48–55. – DOI: 10.17116/rosakush20202006148

99. Сухих Г. Т., Назаренко Т. А. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению: руководство. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

100. Таскина Е. С. Матриксные металлопротеиназы-1, -13 и их тканевой ингибитор 1-го типа при эндокринной офтальмопатии / Е. С. Таскина, С. В. Харинцева // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65. – № 1. – С. 10–18. – DOI: <https://dx.doi.org/10.14341/probl9750>

101. Тихаева К. Ю. Роль металлопротеиназ в обмене белков внеклеточного матрикса эндометрия в норме и при патологии (литературный обзор) / К. Ю. Тихаева, Л. Н. Рогова, Л. В. Ткаченко // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С. 22–29. –DOI: <https://dx.doi.org/10.17116/repro20202604122>

102. Тихонова Н. Ю. Оптимизация диагностики и контроля эффективности лечения гиперпластических процессов молочных желёз и матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2011.

103. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при

хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2014. – Т. 29. – № 2. – С. 28–34.

104. Трубникова Л. И. Сравнительный анализ качества ооцитов у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Л. И. Трубникова, О. А. Маринова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – № 6. – С. 41–49. – DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20242406141>

105. Трубникова Л. И. Значимость клинических факторов риска в прогнозе отрицательных исходов ВРТ / Л. И. Трубникова, О. А. Маринова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – № 2. – С. 79–84. – DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20222202179>

106. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения / Э. С. Григорян, В. Б. Цхай, Э. К. Гребенникова [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2019. – Т. 77. – № 2. – С. 10–14.

107. Трубно-перитонеальное бесплодие: возможности восстановления репродукции / Л. Н. Щербакова, К. А. Бугеренко, А. Е. Бугеренко [и др.] // Хирургическая практика. – 2020. – № 2. – С. 56–62. – DOI: <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2020-2-56-62>

108. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / А. Г. Бурдули, Н. А. Кициловская, Ю. В. Сухова [и др.] // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 36–40. – DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190663>

109. Халимов А. Р. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе кератоконуса (обзор литературы) / А. Р. Халимов, Н. Е. Шевчук // Точка зрения Восток-Запад. – 2016. – № 4. – С. 63–66.

110. Хрулёва Н. В. Патологические аспекты созревания ооцитов при стимуляции суперовуляции и их влияние на результаты ЭКО : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2011.

111. Целесообразность проведения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток после консервативного лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия / К. В. Краснопольская, О. В. Новикова, К. М. Исакова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 1. – С. 76–82. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.245>

112. Цитокины и регуляция овариального фолликулогенеза (обзор литературы) / Е. А. Андреева, Н. А. Хонина, Н. М. Пастман [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – № 1. – С. 8–14. – DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20172318-14>

113. Чёрная Е. Е. О коморбидности, болезнях адаптации и репродукции (на примере синдрома поликистозных яичников) / Е. Е. Чёрная, Т. В. Зуевская, А. Д. Попов // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 31–64.

114. Чистякова Г. Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) / Г. Н. Чистякова, А. А. Гришкина, И. И. Ремизова // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. – № 5. – С. 53–57.

115. Шабалин В. В. Биофизические механизмы формирования твердофазных структур биологических жидкостей человека : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2018.

116. Шабалин В. Н. Формирование кристаллических структур биологических жидкостей при различных видах патологии: методические рекомендации МЗ РФ № 96/165 / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Моск. обл. научно-исслед. институт, 1998. – 18 с.

117. Шабалин В. Н. Функциональная морфология неклочных тканей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : РАН, 2019. – 360 с.

118. Шатохина С. Н. Особенности структур неклочных тканей организма человека при охронозе / С. Н. Шатохина, В. В. Зар, В. Н. Шабалин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пирогова. – 2020. – Т. 27. – № 4. – С. 46–52.

119. Шатохина С. Н. Функциональная морфология биологических жидкостей: новое направление в клинической лабораторной диагностике / С. Н. Шатохина // Альманах клинической медицины. – М. : Институт медико-биологических проблем РАН, 2008. – № 18. – С. 50–56.

120. Шатохина С. Н., Атлас структур неклочных тканей человека в норме и патологии: [в 3 томах] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2011. – Т. 1: Морфологические структуры мочи. – 240 с.

121. Шатохина С. Н., Атлас структур неклочных тканей человека в норме и патологии: [в 3 томах] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. – Т. 2: Морфологические структуры сыворотки крови. – 240 с.

122. Шеварёв Е. Г. Морфоструктурные и биохимические особенности биологических жидкостей больных опухолями яичников / Е. Г. Шеварёв [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 155–159.

123. Яковлев П. П. Овариальная стимуляция и качество ооцитов / П. П. Яковлев, И. Ю. Коган // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – № 3. – С. 86–95. – DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20222803186>

124. Ярмолинская М. И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия (обзор литературы) / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI. – № 1. – С. 113–125.

125. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions / С. De Geyter, С. Wyns, С. Calhaz-Jorge [et al.] // Hum. Reprod. 2020. – Vol. 35. – № 12. – P. 2832–49. – DOI: [10.1093/humrep/deaa250](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250)

126. A Meta – Analysis of Pregnancy Outcomes with Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity / X. Sun, N. Hou, H. Wang [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 105. – № 4. – P. dgz217. – DOI: [10.1210/clinem/dgz217](https://doi.org/10.1210/clinem/dgz217)

127. Advanced oxidation protein products change biological behaviors of rat endometrial epithelial cells by activating ERK/P38 signaling pathways / J. Liu, S. Wen, Y. Lin [et al.] // *Biol. Open. Clin.* – 2020. – Vol. 5. – № 2. – P. bio048876. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1242/bio.048876>

128. Analysis of the Clinical Efficacy of Laparoscopi and Hysteroscopy in the Treatment of Tubal-Factor Infertillity / L. Nain, D-H. Yang, J. Zhang [et al.] // *Front. Med. Sec. Obstetrics and Gynecological Surgery.* – 2021. – Vol. 8. – P. 712222. – DOI: [10.3389/fmed.2021.712222](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.712222)

129. Association between metabolically healthy obesity/overweight and cardiovascular disease risk: A representative cohort study in Taiwan / T.L. Yeh, H.Y. Hsu, M.C. Tsai [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. e0246378. – DOI: [10.1371/journal.pone.0246378](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246378)

130. Approaches Toward Targeting Matrix Metalloproteases for Prognosis and Therapies in Gynecological Cancer: MicroRNAs as a Molecular Driver / Anuradha Pandit, Yasmin Begum, Priyanka Saha [et al.] // *Front Oncol.* – 2022. – № 11. – P. 720622. – DOI: [10.3389/fonc.2021.720622](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.720622)

131. Associations Between Follicular Fluid Biomarkers and IVF/ICSI Outcomes in Normo-Ovulatory Women-A Systematic Review / Soha Albeitawi, Saif-Ulislam Bani-Mousa, Baraa Jarrar [et al.] // *Biomolecules.* – 2025. – Vol. 15. – № 3. – P. 443. – DOI: [10.3390/biom15030443](https://doi.org/10.3390/biom15030443)

132. Bieniaś B. Selected Metal Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases as Potential Biomarkers for Tubulointerstitial Fibrosis in Children with Unilateral Hydronephrosis / B. Bieniaś, P. Sikora // *Dis Markers.* – 2020. – P. 9520309. – DOI: [10.1155/2020/9520309](https://doi.org/10.1155/2020/9520309)

133. Björvang R.D. Persistent environmental endocrine-disrupting chemicals in ovarian follicular fluid and in vitro fertilization treatment outcome in women / R. D. Björvang, P. Damdimopoulou // *Upsala J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 125. – № 2. – P. 85–94. – DOI: [10.1080/03009734.2020.1727073](https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1727073)

134. Bridi A. Extracellular Vesicles Mediated Erly Embryo-Maternal Interactions / A. Bridi, F. Perecin, J.C. da Silveira // *International Jornal of Molecular Sciences.* – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. 1163. – DOI: [10.3390/ijms21031163](https://doi.org/10.3390/ijms21031163)

135. Budan M.C. Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: a review of the literature / M. C. Budan, G. M. Tiboni // *J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 980. – DOI: 10.3390/ijerph18030980

136. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study / A. Kamel, A. A. Halim, M. Shehata [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 141. – DOI: 10.1186/s12884-018-1783-4

137. Chua S. J. Surgery remains an acceptable treatment modality for tubal infertility despite the rise in usage of in vitro fertilisation (IVF) / S. J. Chua, V. A. Akande, B. W. Mol // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017 – Vol. 23. – № 1. – P. C1:CD006415. – DOI: 10.1002/14651858.CD006415.pub3

138. Comparative metabolomic profiling of women undergoing in vitro fertilization procedures reveals potential infertility-related biomarkers in follicular fluid / Z. D. Mohamed, A. A. Dos Santos, D. M. Christofolini [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 20531. – DOI: 10.1038/s41598-022-24775-5

139. Comparison of salpingectomy and tubal occlusion for hydrosalpinx in in-vitro fertilization outcome / Dian Tjahyadi, Ignb Surya Udayana, Aisyah Shofiatun Nisa [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2024. – Vol. 86. – № 2. – P. 886–890. – DOI: 10.1097/MS9.000000000000048

140. Comparisons of different treatment outcomes in IVF/ET patients with hydrosalpinx: a retrospective study / Beibei Bi, Xiao Han, Wei Dai [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2023. – Vol. 39. – P. 1. – DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2249999>

141. Constantin S. Nitric oxide resets kisspeptin-excited GnRH neurons via PIP2 replenishment / S. Constantin, D. R. Andrew, Oh, S. Wray // Edited by Solomon H. Snyder, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, and approved November. 2020. – Vol. 118. – № 1. – P. e2012339118. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2012339118>

142. Disturbed Follicular Microenvironment in Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to Oocyte Quality and Infertility / Mengyang Dai, Ling Hong, Ling

Hong [et all.] // *Endocrinology*. – 2024. – Vol. 165. – № 4. – P. bqae023. – DOI: 10.1210/endo/bqae023

143. Does polycystic ovary syndrome affect morphokinetics or abnormalities in early embryonic development? / Le M. Tam, T. Van Nguyen, T. Thanh Nguyen [et all.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – № 3. – P. 100045. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100045>

144. Effect of MSCs and MSC-Derived Extracellular Vesicles on Human Blood Coagulation / D. N. Silachev, K. V. Goryunov, M. A. Shpilyuk [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – № 3. – P. 258. – DOI: 10.3390/cells8030258

145. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / Mio Kobayashi, Yoshikazu Kitahara, Yuko Hasegawa [et all.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2022. – Vol. 48. – № 7. – P. 1513–1522. – DOI: 10.1111/jog.15316

146. Endothelial dysfunction in subfertile women with polycystic ovary syndrome / L. H. Chen, C. P. Lin, H. M. Wu [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2023. – Vol. 46. – № 2. – P. 391–398. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.11.013>

147. Extracellular Vesicles in Human Oogenesis and Implantation. *International Journal of Molecular Sciences* / F. Andronico, R. Battaglia, M. Barbagallo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 2162. – DOI: 10.3390/ijms20092162

148. Fesahat F. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology / F. Fesahat, F. Montazeri, S. M. Hoseini // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 49. – № 5. – P. 101723. – DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101723

149. Gleicher N. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy – a Castle Built on Sand / N. Gleicher, P. Patrizio, A. Brivanlou // *Trends Mol. Med.* – 2021. – Vol. 27. – № 8. – P. 731–42. – DOI: 10.1016/j.molmed.2020.11.009

150. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer / A. Gompel // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 69. – P. 95–107. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003>

151. Helena L. Structure and function of Human Matrix Metalloproteases / L. Helena, C. Jorge // *Cels.* – 2020. – Vol. 269. – № 5. – P. 1076. – DOI: 10.3390/cells9051076

152. High-resolution <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy indicates variations in metabolomics profile of follicular fluid from women with advanced maternal age / B. Dogan, A. Karaer, G. Tuncay [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 321–30. – DOI: 10.1007/s10815-020-01693-x

153. Hydrosalpinx treatment before in-vitro fertilization: systematic review and network meta-analysis / F. Pérez-Milán, M. Caballero-Campo, M. Carrera-Roig [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2025. – Vol. 65. – № 4. – P. 414–426. – DOI: 10.1002/uog.27697

154. Identification and Characterization of Extracellular Vesicles and its DNA Cargo Secreted During Murine Embryo Development / B. Simon, B. Bolumar, D. Bolumar [et al.] // *GENES.* – 2020. – Vol. 11. – № 2. – P. 203. – DOI: 10.3390/genes11020203

155. In vitro maturation of oocytes from stimulated IVF-ICSI cycles using autologous cumulus cell co-culture: A preliminary study / M. Carles, E. Lefranc, D. Bosquet [et al.] // *Morphologie.* – 2023. – Vol. 107 (359). – P. 28–37. – DOI: 10.1016/j.morpho.2022.02.002

156. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. – Melbourne Australia : Monash University, 2018. – 201 p. – DOI: 10.17925/EE.2024.20.2.1

157. Imaging findings in inflammatory disease of the genital organs / S. Shibuki, T. Saida, S. Hoshiai [et al.] // *Japanese journal of radiology.* – 2024. – Vol. 42. – № 4. – P. 331–346. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01518-8>

158. Kobayashi H. Recent progress in metabolomics for analyzing common infertility conditions that affect ovarian function / Hiroshi Kobayashi, Shogo Imanaka // *Reprod Med Biol.* – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. e12609. – DOI: 10.1002/rmb2.12609

159. Koyyada A. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights / A. Koyyada, P. Orsu // *Tzu chi medical journal*. – 2020. – Vol. 32. – № 4. – P. 312–317. – DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_255\_19

160. Kuroda Keiji. Management strategies following implantation failure of euploid embryos / Keiji Kuroda // *Reprod Med Biol*. – 2024. – Vol. 23. – P. 1 e12576. – DOI: 10.1002/rmb2.12576

161. Li Y. Cumulative live birth rate and cost-effectiveness analysis of gonadotropin releasing hormone-antagonist protocol and multiple minimal ovarian stimulation in poor responders / Y. Li, R. Su, Y. Wu // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 605–939. – DOI: 10.3389/fendo.2020.605939

162. Liu K. E. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society / K. E. Liu, M. Hartman, A. Hartman // *Reprod. Biomed. Online*. – 2019. – Vol. 39. – № 1. – P. 49–62. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013

163. Mahonski S. Female Nonobstetric Genitourinary Emergencies / S. Mahonski, K. M. Hu // *Emergency Medicine Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 37. – № 4. – P. 771–784. – DOI: 10.1016/j.emc.2019.07.012

164. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options / D. Lee, S. K. Kim, J. R. Lee [et al.] // *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 1–11. – DOI: 10.5653/cerm.2019.02971

165. Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluids and sera and correlation with peritoneal adhesions / N. Chegini, K. Kotseos, M. P. Diamond [et al.] // *Fertil Steril*. – 2001. – Vol. 76. – № 6. – P. 1207–11. – DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02874-6

166. Metabolic consequences of obesity on the hypercoagulable state of polycystic ovary syndrome / A. S. M. Moin, T. Sathyapalan, I. Diboun [et al.] // *Sci. Rep*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 5320. – DOI: 10.1038/s41598-021-84586-y

167. Metabolomic alternations of follicular fluid of obese women undergoing in-vitro fertilization treatment / J. Song, S. Xiang, C. Pang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 5968. – DOI: 10.1038/s41598-020-62975-z

168. Metabolomics analysis of follicular fluid in women with ovarian endometriosis undergoing in vitro fertilization / A. Karaer, G. Tuncay, A. Mumcu [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 65. – № 1. – P. 39–47. – DOI: 10.1080/19396368.2018.1478469

169. MicroRNA expression profile analysis in sperm reveals hsa-mir-191 as an auspicious omen of in vitro fertilization. *BMC Genomics* / H. Xu, X. Wang, Z. Wang [et al.] // *BMC Genomics.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 165. – DOI: 10.1186/s12864-020-6570-8

170. Modulating oxidative stress and epigenetic homeostasis in preimplantation IVF embryos / Y. Menezo, P. Clement, B. Dale [et al.] // *Zygote.* – 2022. – Vol. 30. – № 2. – P. 149–58. – DOI: 10.1017/s0967199421000356

171. Moolhuijsen L. M. E. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function / L. M. E. Moolhuijsen, J. A. Visser // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 105. – № 11. – P. 3361–3373. – DOI: 10.1210/clinem/dgaa513

172. Nitric Oxide Synthase Is Involved in Follicular Development via the PI3K/AKT/FoxO3a Pathway in Neonatal and Immature Rats / L. Junrong, W. Zhang, S. Zhu [et al.] // *Animals.* – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 248. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ani10020248>

173. Nitrite and nitrate levels in follicular fluid from human oocyte donors are related to ovarian response and embryo quality / F.-D. Staicu, A. Canha-Gouveia, C. Soriano-Úbeda [et al.] // *Cell Dev. Biol.* – 2021. – № 9. – P. 64–70. – DOI: 10.3389/fcell.2021.647002

174. Non-invasive preimplantation genetic testing for conventional IVF blastocysts / Pingyuan Xie, Shuoping Zhang, Yifang Gu [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2022. – Vol. 20. – № 396. – P. 10.

175. Non-invasive molecular assessment of human embryo development and implantation potential / C. M. Abreu, V. Thomas, P. Knaggs [et al.] // *Biosens Bioelectron.* – 2020. – Vol. 157. – P. 112144. – DOI: 10.1016/j.bios.2020.112144

176. Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophoctoderm biopsy / L. Huang, B. Bogale, Y. Tang [et al.] // *PNAS USA.* – 2019. – Vol. 116. – № 28. – P. 14105–14112. – DOI: 10.1073/pnas.1907472116

177. Oocyte matched follicular fluid anti-Müllerian hormone is an excellent predictor of live birth after fresh single embryo transfer / P Ciepiela, A. J. Dulęba, K. Chełstowski [et al.] // *Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 1. – № 34(11). – P. 2244–2253. – DOI: 10.1093/humrep/dez186

178. Opalinska M. AAA Proteases: Guardians of Mitochondrial Function and Homeostasis / M. Opalinska, H. Janska // *Cels.* – 2018. – Vol. 7. – № 10. – P. 163. – DOI: 10.3390/cells7100163

179. Ovarian Response. Pregnancy Outcomes and Complications Between Salpingectomy and Proximal Tubal Occlusion in Hydrosalpinx Patients Before in vitro Fertilization: A Meta-Analysis / Hua Ou, Jie Sun, Lin Lin [et al.] // *Front Surg.* – 2022. – Vol. 9. – P. 830612. – DOI: 10.3389/fsurg.2022.830612

180. Patient-Reported Morbidity Instruments: A Systematic Review / A. Oemrawsingh, N. Swami, J. M. Valderas [et al.] // *Value Health.* – 2020. – Vol. 23. – № 6. – P. 791–811. – DOI: 10.1016/j.jval.2020.02.006

181. Physiological and pathological roles of Ang II and Ang-(1-7) in the female reproductive system / Y. Liu, H. Hao, T. Lan [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2022. – № 13. – P. 1080285. – DOI: 10.3389/fendo.2022.1080285

182. Piazza G. Oh Heavy Burden: Recognizing the Risk of Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproduction / G. Piazza // *Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 118. – № 12. – P. 2011. – DOI: 10.1055/s-0038-1676073

183. Prediction of the lower serum anti-Müllerian hormone threshold for ovarian stimulation prior to in-vitro fertilization using the Elecsys AMH assay: a

prospective observational study / A. G. Grynnerup, K. Løssl, S. A. Lunding [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 11. – DOI: 10.1186/s12958-019-0452-4

184. Predictors of success after in vitro fertilization / Laxmi Shingshetty, Natalie J Cameron, David J McLernon [et al.] // *Fertil Steril.* – 2024. – Vol. 121. – № 5. – P. 742–751. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.003

185. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure / T. Sato, M. Sugiura-Ogasawara, F. Ozawa [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34. – № 12. – P. 2340–23488. – DOI: 10.1093/humrep/dez229

186. Preimplantation genetic testing: where we are today / E. Greco, K. Litwicka, M. G. [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – № 12. – P. 4381. – DOI: 10.3390/ijms21124381

187. Prenatal androgen induced lean PCOS impairs mitochondria and mRNA profiles in oocytes / N. R. Chappell, B. Zhou, A. K. Schutt [et al.] // *Endocr Connect.* – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 261–270. – DOI: 10.1530/EC-19-0553

188. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization / Hisao Osada, Michiharu Seto, Kaori Nakase [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2023. – Vol. 284. – P. 143–149. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.021

189. Prior salpingectomy impairs the retrieved oocyte number in in vitro fertilization cycles of women under 35 years old without optimal ovarian reserve / Cheng-Yu Ho, Yu-Yuan Chang, Yu-Hung Lin [et al.] // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17. – № 5 – P. e0268021. – DOI: 10.1371/journal.pone.0268021

190. Prokineticin 1 (PROK1) is a new biomarker of human oocyte competence: expression and hormonal regulation throughout late folliculogenesis / N. Alfaidy, Ch. Baron, Y. Antoine [et al.] // *Biol Reprod.* – 2019. – V. 101. – № 4. – P. 832–841. – DOI: 10.1093/biolre/ioz114

191. Proteomic profile of pre-implantational ovine embryos produced in vivo / D. J. D. Sanchez, F. R. Vasconcelos, A. C. A. Teles-Filho [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2021. – Vol. 56. – № 4. – P. 586–603. – DOI: 10.1111/rda.13897

192. Proximal tubal occlusion first or oocyte retrieval first for patients with hydrosalpinx? / Jie Li, Sien Mo, Zhong Lin [et al.] // *Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine.* – 2024. – Vol. 309. – P. 1597–1608. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07359-0>

193. Rationale and design of two prospective, multicenter, observational studies on reproductive outcome in women with recurrent failures after spontaneous or assisted conception: OTTILIA and FIRST registries. *BMC Pregnancy Childbirth* / M. Villani, D. Baldini, P. Totaro [et al.] // *Observational Study.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 292. – DOI: 10.1186/s12884-019-2444-y

194. Reduced endothelin-2 and hypoxic signaling pathways in granulosa-lutein cells of PCOS Women / M. Szymanska, K. Shrestha, E. Girsh [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 15. – P. 8216. – DOI: 10.3390/ijms22158216

195. Recurrence Rate and Morbidity after Ultrasound-guided Transvaginal Aspiration of Ultrasound Benign-appearing Adnexal Cystic Masses with and without Sclerotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis / Irene García-García, Juan Luis Alcázar, Juan Luis Alcázar [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 204–212. – DOI: 10.1016/j.jmig.2021.09.708

196. Relationship between age and blastocyst chromosomal ploidy analyzed by noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (niPGT-A) / L. D. Vagnini, C. G. Petersen, A. Renzi [et al.] // *JBRA Assist. Reprod.* – 2020. – Vol. 24. – № 4. – P. 395–9. – DOI:10.5935/1518-0557.20200061

197. Roles of nitric oxide in the regulation of reproduction: a review / Y. Luo, Y. Zhu, W. Basang [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 19. – № 12. – P. 752410. – DOI: 10.3389/fendo.2021.752410

198. Salpingectomy may decrease antral follicle count but not live birth rate for IVF-ET patients aged 35-39 years: a retrospective study / Tong Chen, Feiyan Zhao, Qin Wang [et al.] // *J Ovarian Res.* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 80. – DOI: 10.1186/s13048-020-00678-9

199. Sousa Lúcia G. V. Key bacterial vaginosis-associated bacteria influence each other's growth in biofilms in rich media and media simulating vaginal tract secretions / Lúcia G. V. Sousa, Christina A. Muzny, Nuno Cerca // *Biofilm*. – 2025. – Vol. 9. – P. 100247. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2024.100247>
200. Schmutzler A. G. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS) / A. G. Schmutzler // *Eur. J. Med. Genet.* – 2019. – Vol. 62. – № 8. – P. 103670. – DOI: [10.1016/j.ejmg.2019.103670](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103670)
201. Morbidity Measures Predicting Mortality in Inpatients: A Systematic Review / C. H. Soh, S. W. U I Hassan, J. Sacre [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 462–468.e7.
202. Spatio-temporal expression profile of matrix metalloproteinase (Mmp) modulators Reck and Sparc during the rat ovarian dynamics / Gabriel Levin, Tatiane Maldonado Coelho, Tatiane Maldonado Coelho [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology* volume. – 2018. – № 116. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0422-2>
203. Study on follicular fluid metabolomics components at different ages based on lipid metabolism / X. Zhang, T. Wang, J. Deng [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 42. – DOI: [10.1186/s12958-020-00599-8](https://doi.org/10.1186/s12958-020-00599-8)
204. Sucker C. Prophylaxis and Therapy of Venous Thrombotic Events (VTE) in Pregnancy and the Postpartum Period. *Geburtshilfe Frauenheilkd* / C. Sucker // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2020. – Vol. 80. – № 1. – P. 48–59. – DOI: [10.1055/a-1030-4546](https://doi.org/10.1055/a-1030-4546)
205. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization / Pedro Melo, Ektoras X Georgiou, Ektoras X Georgiou [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 10. – P. 10CD002125. – DOI: [10.1002/14651858.CD002125.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002125.pub4)
206. Systematic review on the instruments used for measuring the association of the level of multimorbidity and clinically important outcomes / E. S. Lee, H. L. Koh, E. Q. Ho [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11. – № 5. – P. e041219. – DOI: [10.1136/bmjopen-2020-041219](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041219)

207. Squeezing the eggs to grow: The mechanobiology of mammalian folliculogenesis / Arikta Biswas, Boon Heng Ng, Vinod S. O Prabhakaran [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 2. – № 10. – P. 1038107. – DOI: 10.3389/fcell.2022.1038107

208. The effect of laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy on ovarian reserve / Rachael Rodgers, Jonathan Carter, Geoffrey Reid [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 60. – № 2. – P. 278–283. – DOI: 10.1111/ajo.13129

209. The Effect of Salpingectomy on Ovarian Reserve Using Two Different Electrosurgical Instruments: Ultrasonic Shears Versus Bipolar Electrocautery / Rinchen Zangmo, Gayatri Suresh, Avir Sarkar [et al.] // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16. – № 5. – P. e59434. – DOI: 10.7759/cureus.59434

210. The association between Charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome – the MADDEC study / M. Hautamäki, L. P. Lyytikäinen, S. Mahdiani [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2020. – Vol. 54. – № 3. – P. 146–152. – DOI: 10.1080/14017431.2019.1693615

211. The endothelial nitric oxide synthase/cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G pathway activates primordial follicles / P. Zhao, Z. Song, Y. Wang [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 1096–119. – DOI: 10.18632/aging.202235

212. Hong B. The outcome of human mosaic aneuploid blastocysts after intrauterine transfer: A retrospective study / B. Hong, Y. Hao // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99. – № 9. – P. e18768. – DOI: 10.1097/MD.00000000000018768

213. Murphy L. A. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) / L. A. Murphy, E. A. Seidler, D. A. Vaughan // *Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 34. – № 2. – P. 268–75. – DOI: 10.1093/humrep/dey346

214. Treff N. R. The «mosaic» embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy / N. R. Treff,

D. Marin // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 116. – № 5. – P. 1205–11. –DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.027

215. Uterine factor infertility: A clinical review / C. Hur, J. Rehmer, R. Flyckt [et al.] // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. – 62. – № 2. – P. 257–70. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000448>

216. VEGF concentration in a preovulatory leading follicle relates to ovarian reserve and oocyte maturation during ovarian stimulation with GnRH antagonist protocol in in vitro fertilization cycle / W.-B. Wu, H.-T. Chen, J.-J. Lin [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 21. – P. 5032. – DOI: 10.3390/jcm10215032

217. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility / S. F. Butts, D. B. Seifer, N. Koelper [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104. – № 2. – P. 369–378. – DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00750>

218. Volodarsky-Perel A. Treatment of hydrosalpinx in relation to IVF outcome: a systematic review and meta-analysis / A. Volodarsky-Perel, W. Buckett, T. Tulandi // *Reprod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol. 39. – № 3. – P. 413–432. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.04.012

219. Wang H. Ovarian Mechanobiology: Understanding the Interplay Between Mechanics and Follicular Development / Haiyang Wang, Liuqing Yang // *Cells.* – 2025. – Vol. 14. – № 5. – P. 355. – DOI: 10.3390/cells14050355

220. Which patients with hydrosalpinx will benefit more from reproductive surgery to improve natural pregnancy outcomes? : A systematic review and meta-analysis / Hao, Hong-Juan MD; Wang, Zhao-Hua BS; Feng, Li MD [et al.] // *Medicine.* – 2023. – Vol. 102. – № 8. – P. e32806. – DOI: 10.1097/MD.00000000000032806

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|   |    |
|---|----|
| Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования .....  | 45 |
| Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования: трубно-перитонеальное<br>бесплодием .....   | 47 |
| Рисунок 3 – Дизайн проспективного исследования: сочетанное женское<br>бесплодие .....   | 48 |
| Таблица 1 – Классификация качества эмбрионов по D. Gardner .....  | 55 |
| Рисунок 4 – Дизайн клинического исследования: анализ фолликулярной<br>жидкости методом клиновидной дегидратации .....                 | 56 |
| Рисунок 5 – Оборудование для клиновидной дегидратации .....   | 58 |
| Рисунок 6 – Фация сыворотки крови здорового человека .....  | 58 |
| Таблица 2 – Основные и дополнительные патологические маркеры БЖ .....   | 60 |
| Рисунок 7 – Дизайн клинического исследования: корреляция уровней<br>металлопротеиназ и ингибиторов с морфологическими маркерами ..... | 61 |
| Таблица 3 – Результаты ВРТ у пациенток с ТПБ (n = 94) в зависимости<br>от возраста .....  | 65 |
| Таблица 4 – Социальный статус пациенток с ТПБ .....   | 66 |
| Таблица 5 – Соматические заболевания у пациенток с ТПБ .....  | 67 |
| Таблица 6 – Результаты менструальной функции у пациенток с ТПБ .....  | 68 |
| Таблица 7 – Результаты репродуктивной функции у пациенток с ТПБ .....   | 69 |
| Таблица 8 – Результаты детородной функции у пациенток с ТПБ, n = 58 .....   | 70 |
| Таблица 9 – Гинекологические заболевания и внутриматочная патология<br>у пациенток с ТПБ .....  | 71 |
| Таблица 10 – Воспалительные болезни женских органов,<br>классифицируемые как ИППП (МКБ/10: N.74) у пациенток с ТПБ .....              | 73 |
| Таблица 11 – Результаты УЗИ с доплерометрией яичников (строма)<br>у пациенток с ТПБ .....   | 74 |
| Таблица 12 – Результаты гинекологических операций у пациенток с ТПБ ....  | 75 |

|   |    |
|---|----|
| Таблица 13 – Сравнение результативности операций в зависимости от возраста и длительности у пациенток 2-й группы .....  | 77 |
| Таблица 14 – Результаты гормональных показателей у пациенток с ТПБ .....  | 79 |
| Таблица 15 – Сравнительный анализ ВРТ: исходы, качество ооцитов, эмбрионов при ТПБ .....  | 80 |
| Таблица 16 – Результаты ВРТ в зависимости от возраста у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (n = 32) .....   | 83 |
| Таблица 17 – Социальный статус пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 84 |
| Таблица 18 – Соматические заболевания у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 85 |
| Таблица 19 – Результаты менструальной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 86 |
| Таблица 20 – Результаты репродуктивной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 86 |
| Таблица 21 – Результаты детородной функции у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия, n = 15 .....   | 87 |
| Таблица 22 – Гинекологические заболевания и внутриматочная патология у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 89 |
| Таблица 23 – Воспалительные болезни женских органов, классифицируемые как ИППП (МКБ/10: N.74) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....                      | 90 |
| Таблица 24 – Результаты УЗИ с доплерометрией яичников (строма) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 91 |
| Таблица 25 – Результаты гинекологических операций у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 92 |
| Таблица 26 – Сравнительный анализ зависимости результативности от возраста и длительности оперативных вмешательств у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия ..... | 94 |
| Таблица 27 – Результаты показателей средних гормональных значений у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 95 |

|   |     |
|---|-----|
| Таблица 28 – Сравнительный анализ ВРТ: исходы, качество ооцитов, эмбрионов при сочетанных формах женского бесплодия ..... | 96  |
| Рисунок 8 – Фации систем организации ФЖ у пациенток с ТПБ, ув. х 80 .....   | 99  |
| Таблица 29 – Результаты морфологической картины фаций пациенток с ТПБ .....   | 100 |
| Рисунок 9 – Фрагменты фаций систем организации ФЖ (ув. х 400) .....   | 102 |
| Рисунок 10 – Фрагменты фаций систем организации ФЖ, ув. х 400. Патологические маркёры .....                               | 103 |
| Рисунок 11 – Фации системной организации ФЖ пациенток с сочетанными формами женского бесплодия (ув. х 80) .....           | 106 |
| Таблица 30 – Результаты морфологической картины фаций пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....            | 107 |
| Рисунок 12 – Фации ФЖ пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 109 |
| Рисунок 13 – Фрагменты фаций ФЖ у пациенток с сочетанным женским бесплодием (ув. х 400) .....                             | 109 |
| Рисунок 14 – Средние значения ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости .....   | 113 |
| Рисунок 15 – Корреляционный анализ между ММП-1 и ТИМП-1 .....   | 114 |
| Рисунок 16 – Уровень ММП-1 при успешных (1) и неуспешных (2) программах ВРТ .....   | 115 |
| Рисунок 17 – Зависимость уровня ММП-1 от возраста, продолжительности бесплодия и результатов ВРТ .....                    | 116 |
| Рисунок 18 – Корреляционная зависимость уровней ТИМП-1 в ФЖ .....   | 117 |
| Рисунок 19 – Уровень ММП-1 при трубно-перитонеальном (1) и сочетанном (2) женском бесплодии .....                         | 118 |
| Рисунок 20 – Уровень ММП-1 при ТПБ и сочетанные формы женского бесплодия: корреляционная связь .....                      | 119 |
| Рисунок 21 – ММП-1 при трубно-перитонеальном бесплодии и наступлении беременности (ВРТ) .....                             | 120 |

|  |     |
|--|-----|
| Рисунок 22 – Уровни ТИМП-1 при трубно-перитонеальном (1) и сочетанном бесплодии (2) .....  | 121 |
| Рисунок 23 – Уровень ТИМП-1 (2400–2450 нг/мл) может быть критерием успешной беременности в ВРТ (1). Распределение ТИМП-1 зависит от факторов риска и исходов ВРТ ( $\chi^2$ -квadrat = 5,6, $p = 0,07$ ) (2) ..... | 122 |
| Таблица 31 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с ТПБ .....   | 125 |
| Таблица 32 – Клинические и анамнестические факторы риска неудач ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием .....   | 126 |
| Рисунок 24 – ROC-анализ прогноза по клиническим факторам у пациенток с ТПБ .....   | 127 |
| Таблица 33 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....  | 128 |
| Таблица 34 – Клинические и анамнестические факторы риска неудач ВРТ у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 128 |
| Рисунок 25 – ROC-анализ прогноза исхода ВРТ по клиническим факторам у пациенток с сочетанными формами женского бесплодия .....   | 130 |
| Рисунок 26 – Влияние исхода ВРТ на уровни ММП-1, ТИМП-1 и маркеров ФЖ у пациенток с ТПБ и сочетанным бесплодием .....  | 131 |
| Рисунок 27 – Проверка выборки на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову .....  | 132 |
| Таблица 35 – Распределение прогнозируемой переменной в выборках (обучающая/тестовая) у пациенток с ТПБ и сочетанными формами женского бесплодия .....  | 133 |
| Таблица 36 – Критерии прогнозирования отрицательных исходов ВРТ по морфологическим маркерам фолликулярной жидкости .....   | 133 |
| Рисунок 28 – Общий отчёт о классификации прогнозирования по морфологическим маркерам ФЖ .....  | 135 |

|  |     |
|--|-----|
| Рисунок 29 – Маркер застойных явлений .....  | 137 |
| Рисунок 30 – Маркер выраженного напряжения компенсаторного<br>состояния .....              | 137 |
| Рисунок 31 – Маркер длительности хронического процесса .....                               | 137 |
| Рисунок 32 – Алгоритм ведения пациенток с трубно-перитонеальным<br>бесплодием .....        | 140 |
| Рисунок 33 – Алгоритм ведения пациенток с сочетанными формами<br>женского бесплодием ..... | 142 |

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

**Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ  
«Программа для определения положительного исхода ЭКО  
по морфологии ФЖ»**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
о государственной регистрации программы для ЭВМ  
**№ 2021617994**

**Программа для определения положительного исхода  
ЭКО по морфологии ФЖ**

Правообладатели: *Маринова Ольга Анатольевна (RU), Булаев  
Алексей Александрович (RU)*

Авторы: *Маринова Ольга Анатольевна (RU), Булаев Алексей  
Александрович (RU)*

Заявка № **2021615203**  
Дата поступления **06 апреля 2021 г.**  
Дата государственной регистрации  
в Реестре программы для ЭВМ **21 мая 2021 г.**



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев

## Приложение Б

## Протокол учета результатов фаций ФЖ

Учреждение \_\_\_\_\_

Лаборатория \_\_\_\_\_

Фамилия И. О. \_\_\_\_\_

Возраст, лет \_\_\_\_\_

Длительность бесплодия, лет \_\_\_\_\_

Соматическая патология \_\_\_\_\_

Репродуктивный анамнез \_\_\_\_\_

Гинекологические заболевания и операции \_\_\_\_\_

## ПРОТОКОЛ

## Учета результатов фаций ФЖ



| Морфологический анализ ФЖ № _____         |    |   |  |  |
|---|----|---|--|--|
| Дата « ____ » _____ 20__ г. Возраст _____ |    |   |  |  |
|   | 1  | Радialная симметрия трещин                |  |  |
|   | 2  | Поперечная симметрия трещин               |  |  |
|   | 3  | <del>Узловая</del> симметрия трещин       |  |  |
|   | 4  | Особенности                               |  |  |
|   | 1  | Трехлучевые трещины в центральной зоне    |  |  |
|   | 2  | Трехлучевые трещины в периферической зоне |  |  |
|   | 3  | Штриховые трещины                         |  |  |
|   | 4  | Жгутовые трещины                          |  |  |
|   | 5  | Гребешковые структуры                     |  |  |
|   | 6  | Широкие трещины                           |  |  |
|   | 7  | П-образные трещины                        |  |  |
|   | 8  | Дуговые трещины                           |  |  |
|   | 9  | Трещины «закрутка»                        |  |  |
|   | 10 | <del>Блуждающие</del> трещины             |  |  |
|   | 11 | Маркер «черная сетка»                     |  |  |
|   | 12 | Токсическая бляшка                        |  |  |
|   | 13 | Язычковые поля                            |  |  |
|   | 14 | Морщины                                   |  |  |
|   | 15 | Лист                                      |  |  |

Заключение \_\_\_\_\_

Рекомендации \_\_\_\_\_