

Применение гидролизата плаценты человека в терапии недостаточной пролиферации эндометрия

И.В.Кузнецова¹, Т.В.Шевелева², О.С.Побединская¹, Ю.Б.Успенская¹, А.В.Гилельс³

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ;

³Медицинская корпорация RHANA

Резюме

Нарушения функции эндометрия на фоне хронического эндометрита (ХЭ) являются одной из важнейших причин бесплодия и невынашивания беременности. Эффективность современных методов лечения ХЭ ограничена. Основой терапии ХЭ является направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей. В статье представлены данные открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности лечения гидролизатом плаценты человека ЛаеннекR у пациенток с ХЭ и/или несостоятельностью эндометриальной функции. Показана большая эффективность гидролизата плаценты в отношении восстановления толщины эндометрия, овариальной функции у пациенток с бесплодием и хроническим невынашиванием беременности в сравнении с терапией гепатопротекторами, иммуномодуляторами и витаминными препаратами. Продемонстрировано положительное влияние препарата ЛаеннекR при прегравидальной подготовке у пациенток с ХЭ за счет модулирующего воздействия на иммунные и воспалительные процессы, ростовые функции эндометрия и аутокринную и паракринную овариальную регуляцию.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, эндометриальная дисфункция, гидролизат плаценты, Лаеннек.

The use of human placenta hydrolyzate in the treatment of insufficient endometrial proliferation

I.V.Kuznetsova, T.V.Sheveleva, O.S.Pobedinskaya, Y.B.Uspenskaya, A.V.Gilels

Summary

Endometrium dysfunction on the chronic endometritis background is a major cause of infertility and pregnancy loss. The effectiveness of chronic modern endometritis treatment methods is limited. In its basis, the chronic endometritis therapy is a directed action that can reduce the excessive endometrial inflammatory response while reinforcing its regenerative capabilities.

The following paper presents the results of the randomized, open and comparative study of the human placenta hydrolyzate LaennekR when treating patients with chronic endometritis and/or failure of endometrial function.

Also, the more effective placenta hydrolyzate use for the restoration of endometrial thickness, ovarian function in women with infertility and recurrent miscarriage compared with therapy hepatoprotectors vitaminymy and immunomodulatory drugs is demonstrated. LaennekR's positive impact in pre-gravidal preparation of patients with chronic endometritis by the modulating effects on the immune and inflammatory processes, growth and function of endometrial ovarian autocrine and paracrine regulation.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage, endometrial dysfunction, placenta hydrolyzate, Laennek.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smitb@list.ru

Шевелева Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО

Побединская Олеся Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Гилельс Анжелика Владимировна – науч. рук. мед. корпорации RHANA

Актуальность проблемы

Нарушения менструального цикла, связанные с недостаточной функцией эндометрия, представляют большую проблему гинекологической практики, поскольку являются одной из важных причин бесплодия и невынашивания беременности. Одним из наиболее ярких примеров эндометриальной дисфункции можно считать хронический эндометрит (ХЭ) – клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани [1]. Частота ХЭ среди гинекологических больных варьирует от 2,6 до 19,2%, гистологические признаки заболевания обнаруживаются примерно в 8% исследуемых биоптатов эндометрия. В 80–90% случаев ХЭ наблюдается у женщин репродуктивного возраста. Заболевание выявляется с высокой частотой (7,5–15,4%) у пациенток с бесплодием и встречается у 90% женщин с привычным невынашиванием беременности. Помимо ХЭ клиницисты нередко сталкиваются у этого контингента больных с ситуацией «ускользания» эндометрия из-под нормальных гормональных влияний и десинхронизацией овариального и эндометриального циклов, и недостаточным ро-

стом эндометрия, особенно в программах стимуляции яичников у пациенток с бесплодием [2].

Терапевтические подходы

Существует несколько подходов к лечению воспалительных заболеваний эндометрия и недостаточности пролиферативной/секреторной фазы: антибактериальная терапия при выявлении инфекционного агента, воздействие на иммунную систему, гормональная терапия, лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в тканях. Целью такой терапии в конечном итоге являются создание благоприятных условий для развития беременности и минимизация вероятных осложнений [3]. Эффективность лечения ХЭ ограничена; главную проблему в настоящее время представляет направленное воздействие, способное снизить избыточный воспалительный ответ эндометрия с одновременным усилением его регенеративных возможностей. Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается непростой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности.

Альтернативные способы ускорения процессов созревания эндометрия активно изучаются, но универсального средства для решения этой задачи пока не найдено. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th-2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки. В этой связи представляет интерес использование гидролизата плаценты человека в виде раствора для внутривенных инъекций Лаеннек®.

Лекарственное средство Лаеннек® – производитель Japan Bio Products Co., Ltd. (JBP Co., Ltd.) – получено в результате многоэтапной переработки и очистки плаценты с использованием метода молекулярного фракционирования и представляет единственный препарат из плаценты человека для внутривенного введения, зарегистрированный на территории Российской Федерации. В 2 мл ампулы Лаеннек® содержится 112 мг гидролизата плаценты человека.

Состав препарата

Цитокины	Факторы роста клеток – Grows factor (36) – HGF (ФРГ – фактор роста гепатоцитов) – NGF (ФРН – фактор роста нервов) – IGF (ИФР – инсулиноподобный фактор роста) – TGF (ТФР – трансформирующий фактор роста) – EGF (ЭФР – эпидермальный фактор роста) – FGF (ФРФ – фактор роста фибробластов) Интерлейкины (ИЛ1–6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12) Эритропоэтин Интерферон
Биологически активные вещества	Аминокислоты, в том числе незаменимые (18) Нуклеозиды, нуклеотиды Пептид ДНЕА* Витамины: В ₁ , В ₂ , В ₃ , С, D, РР Энзимы, минералы и пр.

*ДНЕА – дегидроэпандростерон сульфат.

Лаеннек® является иммуномодулятором и гепатопротектором, используется в целях восстановления функций печени и уменьшения в ней содержания липидов и холестерина, стимуляции регенерации клеток, восстановления их жизненного цикла и синтетической активности, регуляции апоптоза, улучшения тканевого дыхания, имеет противовоспалительное, противоаллергическое действие, предотвращает фиброз и спаечный процесс, индуцирует ангиогенез [4]. Поскольку нарушение пролиферативных процессов в эндометрии в большинстве случаев связано с персистирующей воспалительной реакцией, назначение гидролизата плаценты человека может решить задачу роста эндометрия при подавлении избыточного воспаления.

Цель исследования: изучить динамику роста эндометрия и клиническую эффективность лечения гидролизатом плаценты человека Лаеннек® пациенток с ХЭ и/или несостоятельностью эндометриальной функции.

Объект и методы исследования

В исследовании приняли участие 64 женщины в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст – 31,8±4,7 года) с бесплодием или невынашиванием беременности, рандомизированно разделенные на 3 группы, получавшие разные методы терапии. 1-я группа (25 больных) получала комплекс терапии с включением гидролизата плаценты человека Лаеннек® внутривенно капельно, 6 мл в 250 мл физиологического раствора 2 раза в неделю (10 капельниц на курс 5 нед). 2-я группа (20 больных) принимала комплекс терапии с включением иммуномодуляторов и гепатопротекторов. 3-я группа (19 больных) получала курс прегравидарной подготовки в виде стандартных поливитаминных комплексов.

Предварительное лечение, направленное на устранение причины нарушения фертильности, было проведено всем больным по стандартным схемам до начала исследования. Пациенты с верифицированным инфекционным возбудителем получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности возбудителя до начала курса исследуемого воздействия.

При оценке исходного статуса, после окончания изучаемого курса терапии, через 3 и 6 мес использовались следующие методы исследования:

- ультразвуковой мониторинг: 3 исследования с интервалом в 1 нед на протяжении 1 менструального цикла;
- оценка гормональных параметров: 2–4-й день цикла (андростендион, тестостерон, эстрадиол) и за 6–8 дней до предполагаемой менструации (прогестерон).

Общеклинические методы исследования:

- клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим параметрам:

1. Купирование клинических симптомов заболевания (частота симптомов исходно и в цикле после лечения).
2. Восстановление эхографической картины эндометрия (переднезадний размер М-эхо в динамике цикла исходно и после лечения).
3. Частота наступления беременности – оценка после окончания периода follow-up.
4. Отслеживание течения беременности в случае ее наступления.

Для обработки количественного материала использовали пакет прикладных программ «Microsoft Excel-2000». Различия оценивались с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий служила вероятность ошибки $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Средний возраст обследованных больных составил 31,8±4,7 года. Группы не различались по основным демографическим показателям, данным наследственности и физического статуса.

Длительность бесплодия у 20 (31,25%) больных (7, 8 и 5 в 1, 2 и 3-й группе соответственно), предъявлявших жалобы на отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, составила в среднем 3,1±0,6 года. У 44 (68,75%) пациенток (18, 12 и 14 в 1, 2 и 3-й группе соответственно) наблюдалось 2 и более самопроизвольных выкидышей в анамнезе; в среднем 3,9±1,1 – неудачный исход беременности в I или II триместре. Анализ результатов обследования позволил предположить, что ведущими причинами нарушений детородной функции были перенесенная ранее бактериально-вирусная инфекция (5 и 26 у пациенток с бесплодием и невынашиванием соответственно), эндокринно-метаболические расстройства (7 и 4), гиперандрогения (10 и 9), гемостазиологические нарушения (2 и 13), причем в 16 (25%) случаях наблюдались сочетанные причины нарушения фертильности.

Ановуляторная дисфункция яичников при исходном мониторинге была диагностирована у 10 (15,6%) больных (4, 1 и 5 в 1, 2 и 3-й группе соответственно). Синдром поликистозных яичников установлен у 6 из этих пациенток (3, 1 и 2 в 1, 2 и 3-й группе соответственно), у остальных 4 пациенток наблюдалась функциональная гипоталамическая ановуляция гипоталамического происхождения. Все больные ранее получали курс стимуляции яичников, при котором наблюдалась десинхронизация процессов роста фолликулов и эндометрия.

Недостаточность лютеиновой фазы овариального цикла (гиполутеинизм) наблюдалась у 28 (43,8%) больных (9, 8 и 11 в 1, 2 и 3-й группе соответственно).

Изолированные нарушения эндометриального цикла на фоне нормальной функции яичников были зарегистрированы у 26 (40,6%) обследованных женщин (12, 11 и 3 в 1, 2 и 3-й группе соответственно).

Жалобы, ассоциированные с нарушением менструального цикла, наблюдались у 63 (98,4%) женщин и в группах существенно не различались (табл. 1). Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на болезненные менструации. Нарушения длительности менструального цикла были зафиксированы только у больных с ановуляторной дисфункцией яичников.

Оценка клинической характеристики менструального цикла и жалоб, предъявляемых больными через 3 мес от на-

Нарушение менструального цикла	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=19)	Все пациенты (n=64)
Меноррагия	5 (20)	4 (20)	5 (26,3)	14 (21,9)
Метроррагия	6 (24)	5 (25)	4 (21,1)	14 (21,9)
Олигоменорея	4 (16)	1 (5)	5 (26,3)	10 (15,6)
Гипоменорея	4 (16)	3 (15)	3 (15,8)	11 (17,2)
Дисменорея	7 (28)	6 (30)	4 (21,1)	17 (26,6)

Параметры состояния эндометрия		1-я группа	2-я группа	3-я группа
М-эхо на 6–8-й день цикла, мм	До лечения	3,80±0,23	3,81±0,15	3,89±0,20
	3-й месяц	5,39±0,25	5,09±0,25	3,92±0,13
	6-й месяц	6,43±0,40	5,62±0,33	4,11±0,10
М-эхо на 13–15-й день цикла, мм	До лечения	5,01±0,20	4,91±0,21	4,99±0,20
	3-й месяц	6,42±0,20	6,11±0,21	4,88±0,22
	6-й месяц	7,16±0,40	6,20±0,20	5,11±0,22
М-эхо на 20–22-й день цикла, мм	До лечения	6,27±0,39	6,49±0,50	5,99±0,45
	3-й месяц	8,41±0,20	6,99±0,30	6,09±0,40
	6-й месяц	10,49±0,25	8,23±0,44	6,48±0,32

чала терапии, показала следующие результаты. Жалобы на меноррагию в прежнем объеме сохранились у 6 (9,4%) пациенток, 8 (12,5%) отметили снижение менструальной кровопотери, из них 4, 3 и 1 в 1, 2, 3-й группе соответственно, что демонстрирует сравнимую эффективность гидролизата плаценты человека и иммуномодуляторов в отношении этого симптома, а также их преимущества перед витаминотерапией. Аналогичная картина наблюдалась при анализе жалоб на метроррагию. Влияния терапии на продолжительность менструального цикла у наших пациентов выявлено не было – олигоменорея сохранилась у всех 10 больных с ановуляторной дисфункцией, в связи с чем им были на следующем этапе назначены гормональные препараты.

Позитивный эффект наблюдался в отношении жалоб на скудные короткие менструации: в 1-й группе все 4 пациентки отметили субъективное улучшение, во 2 и 3-й группе улучшение отметили по 1 из 3 больных, что косвенно отражает больший потенциал влияния гидролизата плаценты человека на рост эндометрия. Уменьшение боли во время менструаций отметили 10 из 17 женщин, причем из них в 1-й группе – 5, во 2-й – 3, и в 3-й – 2 пациентки.

Динамический ультразвуковой мониторинг эндометрия в процессе наблюдения и лечения позволил выявить следующие закономерности (табл. 2).

Исходный мониторинг продемонстрировал аналогичные нарушения созревания эндометрия во всех группах. Достоверный ($p<0,01$) рост толщины эндометрия в пролиферативной фазе цикла по сравнению с исходными показателями был отмечен после проведенной терапии уже на 3-м месяце наблюдения в 1 и 2-й группах, тогда как витаминотерапия не имела значимого эффекта. Полученный положительный результат сохранялся на 6-м месяце наблюдения во 2-й группе и прогрессировал в 1-й, вследствие чего величина М-эхо в ранней и поздней пролиферативной фазе у пациентов, получавших Лаеннек®, оказалась достоверно выше ($p<0,01$), чем у женщин, получавших иммуномодуляторы. Оценка в секреторной фазе цикла не выявила достоверной положительной динамики у больных 3-й группы, в то время как во 2-й на 6-м месяце наблюдения было зафиксировано достоверное ($p<0,05$) увеличение показателя М-эхо по сравнению с исходным значением. В 1-й группе положительный результат ($p<0,01$) был достигнут уже на 3-м месяце наблюдения с нарастанием к 6-му месяцу ($p<0,001$ по сравнению с исходным показателем) и оказался достоверно выше ($p<0,01$), чем во 2-й группе исследования. Таким образом, влияние гидролизата плаценты человека на эндометрий оказалось более значимым по сравнению с терапией, включавшей иммуномодуляторы и гепатопротекторы. Назначение витаминов не оказывало существенного воздействия на рост эндометрия.

Положительное системное влияние гидролизата плаценты человека на иммунный статус подтверждено в экспериментальных исследованиях [5]. Очевидно, такое же воздействие на иммунный статус и воспалительную реакцию оказывают иммуномодуляторы, но у гидролизата плаценты человека есть дополнительный эффект на ткани. Это доказано исследованиями в дерматологии, согласно которым применение препарата Лаеннек® достоверно быстрее вызывает регенерацию кожной раны не только по сравнению с плацебо, но и в сравнении с известным средством, улучшающим регенерацию, – солкосерилем [6]. Дополнительным регенеративным эффектом можно объяснить большую толщину переднезаднего размера М-эхо при использовании гидролизата плаценты человека по сравнению с иммуномодуляторами.

Эффект лекарственной терапии может реализовываться как непосредственно, так и опосредованно, через нормализацию стероидного биосинтеза в яичниках. Возможность подобного влияния гидролизата плаценты человека на овариальную функцию исследовалась в эксперименте, который подтвердил протективное влияние препарата на функцию желтого тела [7]. В связи с этим мы определили уровень половых стероидных гормонов исходно и на фоне терапии у 28 больных с подтвержденным гиполитеинизмом в 3 исследуемых группах (табл. 3).

Мы не обнаружили значимых изменений стероидогенеза в фолликулярной фазе у обследованных больных, что, вероятно, связано с малым числом наблюдений. Тем не менее показатель уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла достоверно превышал исходный параметр у больных 1 и 2-й группы, в то время как в 3-й группе наблюдалась только тенденция к его увеличению (42% от исходного уровня). Увеличение уровня прогестерона в 1-й группе составило 156%, во 2-й группе уровень гормона вырос на 90% от исходного показателя. Таким образом, положительная динамика овариальной функции отмечалась во всех группах, но достоверного уровня она достигала у женщин, получавших лекарственную терапию, особенно значимо при применении гидролизата плаценты человека.

Частота наступления беременности была оценена у 20 женщин с бесплодием, 10 из них получили курс стимуляции овуляции (предыдущие попытки стимуляции безуспешны). Стандартная прегравидарная подготовка у женщин 1 и 2-й группы включала применение витаминных комплексов с 400 мкг фолиевой кислоты. Больным с тромбофилической предрасположенностью прегравидарную подготовку проводили в соответствии с рекомендациями гематолога. В результате беременность наступила у 12 (60%) женщин – из них 5 из 7 пациенток 1-й группы, 4 из 8 пациенток 2-й группы, 3 из 5 пациенток 3-й группы.

Таблица 3. Динамика уровня гормонов у пациенток с гиполутеинизмом (M±SD)

Гормоны крови		1-я группа (n=9)	2-я группа (n=8)	3-я группа (n=11)
Андростендион, фолликулярная фаза, нмоль/л	До лечения	6,84±0,66	7,06±0,93	6,85±0,85
	3-й месяц	6,92±0,65	7,07±1,59	6,21±0,33
	6-й месяц	7,53±0,46	6,92±0,43	6,61±0,72
Тестостерон, фолликулярная фаза, нмоль/л	До лечения	1,93±0,30	2,00±0,26	1,99±0,23
	3-й месяц	2,07±0,29	2,15±0,10	1,92±0,23
	6-й месяц	1,90±0,40	2,01±0,15	1,61±0,36
Эстрадиол, фолликулярная фаза пмоль/л	До лечения	169±49,9	170±50,0	161±39,2
	3-й месяц	170±21,0	172±39,2	169±45,0
	6-й месяц	181±55,5	180±44,1	162±42,2
Прогестерон, лютеиновая фаза, нмоль/л	До лечения	17,6±6,38	18,2±5,15	17,6±3,20
	3-й месяц	25,5±9,14	23,0±11,2	24,2±11,3
	6-й месяц	45,0±11,2*	34,0±10,0*	25,0±11,5

*Отличия от исходного показателя достоверны при $p < 0,05$

Сравнение межгрупповых различий эффективности терапии не представляется возможным, поскольку факторы бесплодия в группах существенно отличались. Однако следует признать высокий потенциал гидролизата плаценты человека в качестве средства подготовки к восстановлению фертильности у женщин с бесплодием.

Отслеживание течения беременности у больных с привычным невынашиванием показало следующие результаты. Биохимическая беременность была зафиксирована у всех пациенток. Среди 18 женщин 1-й группы сердцебиение плода было зарегистрировано у 14 (77,8%), из 12 женщин 2-й группы – 8 (66,7%), из 14 женщин 3-й группы – 4 (33,3%). Успешное продолжение и завершение беременности своевременными родами наблюдалось у 12 (66,7%), 6 (50%), 3 (21,4%) женщин в 1, 2 и 3-й группе соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения иммуномодулирующей терапии женщинам с бесплодием и невынашиванием беременности, имеющим недостаточный рост эндометрия. Тонкий эндометрий признается одним из факторов неудач восстановления фертильности, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [8]. Нарушения созревания эндометрия отражают патологическую воспалительную реакцию и избыточный иммунный ответ. Повышение уровня цитотоксичных клеток, общего числа Т-лимфоцитов и медиаторный дисбаланс (увеличение уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ФНО- β , экспрессия маркеров пролиферации клеток Ki-67) при ХЭ создают неблагоприятные условия для развития беременности. Вместе с тем при ХЭ значительно изменяется экспрессия стероидных рецепторов. Как показали иммуногистохимические исследования, соотношение рецепторов эстрадиола и прогестерона в эпителии эндометрия составляет 0,97 при 1,42 в контроле, в клетках стромы – 0,41 по сравнению с контролем 0,58, что может способствовать и недостаточной секреторной трансформации, и неадекватно агрессивному иммунному ответу [9]. Назначение эстрогенной терапии для осуществления роста эндометрия, учитывая способность эстрадиола к down-регуляции собст-

венных рецепторов, представляется по меньшей мере diskutabelным. Применение препаратов прогестерона рассчитано только на лютеиновую фазу и не может решить проблему восстановления пролиферации эндометрия. К тому же, по вполне обоснованному мнению некоторых исследователей, не столько снижение овариальной секреции прогестерона, сколько изменение чувствительности эндометрия к гормону определяет угрозу самопроизвольного выкидыша.

Лаеннек
1/3 А4

Заключение

Арсенал средств, избирательно направленных на восстановление функций эндометрия, недостаточно велик и требует дальнейшего поиска. Гидролизат плаценты человека может рассматриваться в ряду подобных средств и использоваться как метод подготовки к беременности у женщин с бесплодием и синдромом привычной потери плода. Несомненным преимуществом препарата является сочетание противовоспалительного действия с улучшением ростовых функций слизистой оболочки тела матки, что позволяет проводить лечение с соблюдением принципа «пролиферация без воспаления». Многообразие целевого воздействия Лаеннек® определяет его большую эффективность по сравнению с современными иммуномодуляторами, так как точками его приложения являются не только факторы иммунной и воспалительной реакции, но и ростовые функции эндометрия, и, по-видимому, аутокринная и паракринная овариальная регуляция, что подтверждается достоверным улучшением секреции прогестерона в лютеиновой фазе цикла.

Важным обстоятельством следует признать не только длительное, не менее 6 мес, сохранение эффекта терапии, но и нарастание положительной динамики. Это свидетельствует о способности гидролизата плаценты человека восстанавливать собственный регенеративный потенциал женских репродуктивных органов.

Таким образом, применение гидролизата плаценты человека в практике подготовки к беременности женщин с бесплодием или привычным невынашиванием при несостоятельности пролиферативной или секреторной фазы эндометрия расширяет возможности восстановления фертильности у этого сложного контингента больных.

Литература

1. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. *Хронический эндометрит: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Miwa I, Tamura H, Takasaki A et al. *Pathophysiological features of «thin» endometrium*. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 998–1004.
3. Пасман Н.М., Черных Е.Р., Хонина Е.А. и др. *Иммунный статус женщин группы высокого риска по преждевременному прерыванию беременности*. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9 (4): 28–32.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Диброва Е.А. и др. *Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований*. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 3: 385–576.
5. Chakraborty PD, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N. *In vitro induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extract*. *Int Immunopharmacol*, 2006; 6 (1): 100–7.
6. Жидоморов Н., Суракова Т., Гришина Т., Громова О.А. *Экспериментальное исследование влияния препарата Лаеннек на процессы регенерации в коже*. *Less nouvelles esthetiques* 2011; 3: 2–6.
7. Dharmarajan AM, Goodman SB, Atiya N et al. *Role of apoptosis in functional luteolysis in the pregnant rabbit corpus luteum: evidence of a role for placental-derived factors in promoting luteal cell survival*. *Apoptosis* 2004; 9 (6): 807–14.
8. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. *Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos*. *Fertil Steril* 2007; 87: 53–9.
9. Шуришалина А.В. *Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции*. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.

— * —