

Применение дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью

А. Н. Григорян, к.м.н., врач акушер-гинеколог Университетской детской клинической больницы¹
И. В. Кузнецова, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета¹
Н. С. Землина, врач акушер-гинеколог кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета¹
Н. М. Сизова, врач-ординатор²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Use of sodium deoxyribonucleate in complex therapy of chronic endometritis in women with reduced fertility

A. N. Grigoryan, I. V. Kuznetsova, N. S. Zemlina, N. M. Sizova

Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

Резюме

Актуальность проблемы хронического эндометрита (ХЭ) обусловлена высокой распространенностью бесплодия, невынашивания беременности и неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с данной патологией при отсутствии достаточного эффекта от стандартной терапии. Успешное восстановление морфофункциональных характеристик эндометрия требует снижения интенсивности воспалительной реакции с сохранением репаративного потенциала ткани, чего можно достичь с помощью иммуномодуляции. Целью данного исследования стало изучение эффектов применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®) в комплексной терапии ХЭ у женщин со сниженной фертильностью. В исследовании приняли участие 136 женщин с верифицированным диагнозом ХЭ, рандомизированные в группу исследования (n = 70) и группу контроля (n = 66). Все пациентки получали стандартную терапию ХЭ, женщины группы лечения дополнительно получали Деринат® (раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл) по схеме: 5 мл (75 мг) раз в сутки через 24–48 часов, 10 инъекций на курс. Эффекты терапии оценивались по динамике клинических симптомов ХЭ, результатам микробиологического и ультразвукового исследований (УЗИ). Результаты. В группе лечения наблюдалось достоверное уменьшение распространенности клинических симптомов после завершения терапии и трехмесячного периода последующего наблюдения по сравнению с группой контроля (p < 0,05). Частота выявления условно патогенных микроорганизмов после окончания лечебного курса снижалась в группе исследования до 26% и в группе контроля до 51,5% (p < 0,05). Сравнение эхографических параметров конечных характеристик показало, что в группе получавших Деринат® в существенно меньшем проценте наблюдений сохранялись гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя, неоднородность структуры, истончение эндометрия и расширение аркуатных вен (p < 0,05). Заключение. Применение препарата Деринат® повышает эффективность терапии ХЭ и может быть полезным в восстановлении фертильности у данной категории больных.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, невынашивание беременности, инфекция, иммуномодуляция, дезоксирибонуклеат натрия.

Summary

The urgency of the problem of chronic endometritis (CE) is due to the high prevalence of infertility, miscarriage and in vitro fertilization failure (IVF) in patients with this pathology in the absence of a sufficient effect of standard therapy. Successful restoration of the endometrial morphofunctional characteristics requires a decrease in the intensity of the inflammatory response while preserving the reparative potential of the tissue, which can be achieved with the help of immunomodulation. The purpose of this study was to study the effects of the use of sodium deoxyribonucleate (Derinat®) in the complex therapy of CE in women with reduced fertility. The study involved 136 women with verified diagnosis of CE, randomized to the group of research (n = 70) and control group (n = 66). All patients received standard therapy for CE, women in the treatment group additionally received Derinat® (solution for intramuscular administration of 15 mg/ml) according to the scheme: 5 ml (75 mg) once a day after 24–48 hours, 10 injections per course. The effects of therapy were evaluated by the dynamics of clinical symptoms of CE, the results of microbiological and ultrasound studies (US). Results. In the treatment group, there was a significant decrease in the prevalence of clinical symptoms after completion of therapy and a three-month follow-up period compared with the control group (p < 0.05). The frequency of detection of conditionally pathogenic microorganisms after the end of the treatment course decreased in the study group to 26% and in the control group to 51.5% (p < 0.05). Comparison of the echographic parameters of the final characteristics showed that in the group treated with Derinat®, the significantly lower percentage of observations preserved the hyperechogenicity of the endometrium and subendometrial layer, the heterogeneity of the structure, the thinning of the endometrium and the dilation of arcuate veins (p < 0.05). Conclusion. The use of Derinat® increases the effectiveness of CE therapy and may be helpful in restoring fertility in these patients.

Key words: chronic endometritis, infertility, miscarriage, infection, immunomodulation, sodium deoxyribonucleate.

Хронический эндометрит (ХЭ) — один из представителей воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), распространенность которого в популяции женского насе-

ления колеблется от 0,8 до 19,0% [1–3]. Подобно другим ВЗОМТ, в большинстве случаев ХЭ является исходом инфекционного воспалительного процесса, причем значение первичного возбу-

дителя при хроническом воспалении обычно утрачивается, и главную роль начинает играть вторичное инфицирование на фоне дисбиотических состояний слизистых оболочек половых

путей [4–6]. Отличительной особенностью ХЭ являются его формирование под действием дополнительных факторов, травмирующих эндометрий, таких как аборт, самопроизвольные выкидыши, повторные внутриматочные вмешательства, использование внутриматочных контрацептивов [7–9].

Симптоматика ХЭ часто скудна, тем не менее у многих женщин наблюдаются тазовые боли, расстройства менструального цикла, сексуальная дисфункция и другие жалобы, негативно влияющие на качество жизни. В то же время нарушение рецептивности эндометрия пациенток с ХЭ становится причиной бесплодия и невынашивания беременности [10–12]. Таким образом, актуальность проблемы ХЭ обусловлена не только ухудшением качества жизни, но и снижением женской фертильности.

Несмотря на существующие рекомендации по диагностике и адекватной эмпирической терапии ВЗОМТ [13], их субклинические формы ускользают от внимания врачей, а частота развития хронического воспаления и его негативных исходов не имеет тенденции к снижению. Диагностика хронических ВЗОМТ, в том числе ХЭ, не проста, терапия эффективна лишь у половины больных, и частота рецидивов держится на уровне 15–25 % [8, 9, 12]. Хроническое воспаление ухудшает общее состояние здоровья женщины, снижает вероятность зачатия, нарушает физиологическое течение беременности и внутриутробного развития, способствует росту акушерских и перинатальных осложнений и даже высокому уровню заболеваемости детей в постнатальный период жизни [12].

Элиминация микробного агента признана главной целью терапии ВЗОМТ. Но лечение хронического воспалительного процесса невозможно без лекарственных средств, мишенью которых является собственно персистирующая аномальная воспалительная реакция. Лечение ХЭ имеет свои особенности. Для успешного восстановления морфофункциональных характеристик эндометрия необходимо снизить интенсивность воспалительной реакции без ущерба для пролиферации, сохранив репаративный потенциал ткани. Следовательно,

подбор терапевтических средств должен проводиться в ряду иммуномодуляторов с репаративным эффектом. В этом аспекте интересно отечественное лекарственное средство Деринат®, 15 мг/мл, представляющее собой раствор натриевой соли нативной дезоксирибонуклеиновой кислоты в 0,9-процентном растворе хлорида натрия (ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия). Препарат успешно применяется в клинической практике [14–17], в основе его действия лежит стимуляция регенерации и репаративных процессов, а также модуляция системного и местного иммунитета и снижение выраженности воспалительной реакции. Иммуномодулирующий эффект дезоксирибонуклеата натрия обеспечивается взаимодействием активного вещества с патоген-распознающими рецепторами (Toll-like receptor 9, TLR 9) на иммунокомпетентных клетках и инициацией целого ряда иммунных механизмов, приводящих к стимулированию процессинга и активации В- и Т-клеточного иммунитета, экспрессии NK-клеток и фагоцитов [18, 19]. Одновременно дезоксирибонуклеат натрия повышает синтез трансформирующих факторов роста α и β (TGF- α и TGF- β) эпидермального фактора роста (EGF) макрофагами, что создает условия для заживления повреждения не путем фиброплазии, а с помощью регенерации и пролиферации специализированной ткани.

Препарат Деринат® в форме раствора для внутримышечного введения 15 мг/мл может быть использован в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний на основании данных о его способностях регулировать местные и системные иммунные реакции в организме. Цель настоящего исследования состояла в изучении эффектов применения дезоксирибонуклеата натрия в комплексной терапии хронического эндометрита у женщин со сниженной фертильностью.

Характеристика участниц и методов исследования

В исследование были включены 136 сексуально активных женщин репродуктивного возраста с ХЭ и субфертильностью.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст от 20 до 40 лет;
- верифицированный диагноз хронического эндометрита;
- снижение фертильности, а именно
 - бесплодие (отсутствие беременности в течение года регулярной половой жизни без применения контрацепции) или
 - привычный выкидыш (два или более последовательных самопроизвольных выкидыша), или
 - неудачи ЭКО, предположительно обусловленные эндометриальным фактором (отсутствие биохимической беременности после переноса эмбриона хорошего качества);
- информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациентки с острым эпизодом ВЗОМТ на момент обращения, а также женщины, планирующие беременность в течение периода исследования.

Диагноз хронического эндометрита основывался на данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата эндометрия [2, 20, 21]. Биопсию эндометрия выполняли в первую фазу менструального цикла (на 6–9-й день) при помощи атравматичной кюретки Pipelle de Cornier (Франция).

На этапе скрининга и в процессе проведения исследования выполнялся сбор анамнестических данных с акцентом на клинические симптомы ХЭ (нарушения менструального цикла, тазовая боль, расстройства мочеиспускания, сексуальные расстройства), общий и гинекологический осмотр. Лабораторная микробиологическая диагностика включала микроскопию влагалищного отделяемого с окрашиванием по Граму, культуральное исследование с целью определения условно патогенной микрофлоры, количественное генодиагностическое исследование, основанное на проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Всем женщинам проводили трансагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза

с помощью аппарата SonoScape SSI-6000 в первую фазу менструального цикла с прицельной оценкой толщины и структуры эндометрия. Выполняли цветное доплеровское картирование с целью определения характеристик сосудов и скорости кровотока в них.

После первичного клинико-лабораторного обследования пациентки были распределены в две группы методом случайной выборки:

- **группа исследования** — 70 женщин с ХЭ, получавших, помимо стандартной терапии, Деринат® — раствор для внутримышечного введения, 15 мг/мл;
- **группа контроля** — 66 пациенток, получавших лечение согласно стандарту терапии.

Стандартная терапия включала использование антибиотиков, выбор которых осуществлялся в зависимости от результатов микробиологического исследования [13, 22]. Использовалась комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой 875/125 мг два раза в сутки в течение семи дней; при выделении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* или значимого количества *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* рекомендовался джозамицин по 500 мг три раза в сутки перорально в течение 10 дней; при наличии значимых количеств анаэробных микроорганизмов применялся метронидазол по 500 мг три раза в сутки семь дней. Пациентки с повторными эпизодами вульвовагинального кандидоза в анамнезе или с бессимптомным носительством грибов рода *Candida* получали профилактическую дозу флуконазола 150 мг однократно. Пациенткам с бактериальным вагинозом, аэробным, кандидозным или смешанным вагинитом проводилась топическая или системная терапия в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. В группе исследования пациентки дополнительно к стандартной терапии получали Деринат® — раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл по схеме: 5 мл (75 мг) раз в сутки через 24–48 часов, 10 инъекций на курс.

Оценка эффективности терапии в обеих группах основывалась

на данных динамики клинических симптомов и результатов лабораторно-инструментальной диагностики после завершения применения препарата Деринат® пациентками группы исследования. Динамика клинических симптомов оценивалась дополнительно через три месяца после окончания лечения. В течение всего периода проведения исследования участницам предлагалась контрацепция с использованием мужского презерватива. На протяжении трех месяцев наблюдения после завершения терапии разрешалось применение витаминно-минеральных комплексов с целью прегравидарной подготовки.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows (StatSoft, США). Для описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения в каждой группе для всех количественных показателей. Статистическую достоверность различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. При отсутствии нормального распределения значений признака статистическую значимость различий между независимыми группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, а между зависимыми группами — с помощью критерия Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие женщины от 25 до 39 лет, средний возраст составил $32,0 \pm 3,3$ года. В структуре нарушений фертильности привычный выкидыш встречался у 75 (55,1 %), бесплодие — у 61 (44,9 %) пациенток, у 18 (13,2 %) женщин отмечались неудачи имплантации в программах ЭКО. Продолжительность нарушений фертильности варьировала в пределах 2–5 лет.

Оценка жалоб больных ХЭ (табл. 1) показала преобладание в клинической картине аномальных маточных кровотечений (АМК), проявлявшихся в виде чрезмерных по продолжительности и (или) кровопотере менструальных кровотечений (тяжелые менструальные кровотечения) или длительного (общая продолжительность менструации выходит за рамки восьми дней) пред- и постменструального кровомазанья, или межменструальных кровяных выделений. Скудные менструации встречались значительно реже. О патологических выделениях из половых путей сообщили более чем три четверти участниц исследования. Подавляющее большинство пациенток отмечали тазовые боли разной степени выраженности, среди которых чаще всего встречалась дисменорея. Более трети пациенток всех групп сообщили о диспареунии. В меньшем проценте наблюдений отмечались жалобы на нарушение сексуальной функции и расстройства мочеиспускания. Значимых межгрупповых отличий по частоте жалоб перед началом терапии отмечено не было (табл. 1). Результаты оценки клинической картины ХЭ в целом совпадают с данными других исследователей [14], демонстрирующих высокую распространенность болевых симптомов, патологических белей и нарушений менструального цикла у больных ХЭ.

Для планирования лечения принципиально важным является определение состава ассоциантов и их количества. Оценка результатов микробиологических исследований показала, что у больных ХЭ был нарушен биоценоз цервика-вагинальной среды. Наиболее частыми представителями условно патогенной микрофлоры оказались члены семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* (микроорганизм выявлен у 60,3 % пациенток) и *Enterobacter faecalis* (40,4 %). Обнаруживалось также усиление роста *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и снижение роста *Lactobacillus spp.* С меньшей распространенностью по результатам микробиологической диагностики отмечалось присутствие *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*. Условно патогенные микоплазмы, преимущественно *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, выявлялись

Таблица 1
Структура жалоб у пациенток с хроническим эндометритом

Симптомы	До лечения		После лечения		Через 3 мес. после лечения	
	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)	Группа исследования, n (%)	Группа контроля, n (%)
АМК	56 (80,0%)	54 (81,8%)	22 (31,4%)*	39 (59,1%)	13 (18,6%)*	32 (48,5%)
Гипоменорея	12 (17,1%)	11 (16,7%)	3 (4,3%)	7 (10,6%)	2 (2,9%)	5 (7,6%)
Патологические бели	53 (75,7%)	53 (80,3%)	13 (18,6%)*	32 (48,5%)	9 (13,6%)*	29 (43,9%)
Дисменорея	56 (80,0%)	54 (81,8%)	5 (7,1%)	9 (13,6%)	2 (2,9%)*	11 (16,7%)
Нециклическая тазовая боль	43 (61,4%)	41 (62,1%)	9 (12,9%)*	17 (25,8%)	5 (7,1%)*	10 (15,2%)
Диспареуния	33 (47,1%)	24 (36,4%)	7 (10,0%)*	18 (27,3%)	3 (4,3%)*	9 (13,6%)
Сексуальные расстройства	33 (47,1%)	30 (45,5%)	14 (20,0%)*	24 (36,3%)	8 (12,1%)*	25 (37,9%)
Расстройства мочеиспускания	19 (27,1%)	17 (25,8%)	5 (7,1%)	8 (12,1%)	2 (2,9%)*	12 (18,2%)

Примечание: * — различия достоверны при $p < 0,05$ относительно соответствующих показателей группы контроля (критерий χ^2).

Таблица 2
Результаты УЗИ у пациенток с хроническим эндометритом

Показатели	Группа исследования (n = 70)		Группа контроля (n = 66)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя	70 (100%)	29 (41,4%)*	58 (87,8%)	44 (66,70%)
Неоднородная структура эндометрия	58 (82,9%)	13 (18,6%)*	54 (81,8%)	46 (69,60%)
Истончение эндометрия	36 (51,4%)	11 (15,7%)*	32 (48,5%)	24 (36,40%)
Внутриматочные синехии	27 (38,6%)	4 (5,7%)	22 (33,3%)	3 (4,60%)
Расширение полости матки с появлением в ней жидкости	7 (10,0%)	1 (1,4%)	6 (9,1%)	2 (3,03%)
Расширение вен малого таза	4 (5,7%)	6 (8,6%)	5 (7,6%)	10 (15,20%)
Расширение аркуатных вен	27 (38,6%)	4 (5,7%)*	27 (40,9%)	17 (25,80%)

Примечание: * — межгрупповые различия достоверны при $p < 0,05$ (критерию χ^2).

у 36,8% женщин, облигатные патогены (*C. trachomatis* и *M. genitalium*) были обнаружены в 3 (2,2%) и 1 (0,7%) случаях соответственно. Значимых межгрупповых отличий по частоте выявления различных возбудителей выявлено не было.

Формирование ХЭ связано со смесью ведущего микробного агента и повышением этиологической роли условных патогенов, населяющих нижний отдел полового тракта [1, 6, 8]. Наши результаты, показавшие существенное преобладание в цервик-вагинальном биотопе пациенток с ХЭ семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и условно патогенных микоплазм, подтверждают эту концепцию. Следует отметить, что аналогичные характеристики микробиоценоза были получены при проведении исследований эндометриального биотопа у женщин с ХЭ и неудачами ЭКО [23].

Морфофункциональное состояние органов малого таза оценивали

с помощью УЗИ. У включенных в исследование пациенток наблюдались эхографические признаки, косвенно свидетельствующие о хроническом воспалительном процессе в матке (табл. 2). Примерно у половины пациенток переднезадний размер М-эхо на восьмой день менструального цикла не достигал 7 мм, что соответствует понятию «тонкий эндометрий». Подозрение на внутриматочные синехии, по данным УЗИ, возникло в 36% наблюдений, при последующей гистероскопии диагноз был подтвержден, и синехии инструментально удалены. Из других ультразвуковых находок следует отметить расширение аркуатных вен в 38% наблюдений; на связь этого признака с ХЭ указывают ряд авторов [24].

Динамическое наблюдение позволило установить значительное уменьшение жалоб пациенток в обеих группах, но у женщин, применявших Деринат®, достоверно ($p < 0,05$) чаще достигалась редукция следующих симптомов (табл. 1): АМК, патологи-

ческие бели, нециклическая тазовая боль, диспареуния, сексуальные расстройства. Дисменорея и расстройства мочеиспускания были сопоставимы по распространенности сразу после завершения терапии, но через три месяца эффект в группе исследования сохранялся, а в группе контроля снижался, что делало достоверными межгрупповые отличия в конечной точке наблюдения. Полученные данные сопоставимы с результатами сравнительного исследования эффективности монотерапии антибиотиками и комплексной терапии с использованием внутримышечного раствора Деринат®, 15 мг/мл, по 5 мл через 24–48 часов курсом 10 инъекций у пациенток с микст-инфекцией генитального тракта [15]. Мы не оценивали скорость редукции жалоб, но, судя по результатам других авторов [14, 16], использование препарата Деринат® сокращает время до выздоровления и сопровождается более быстрым уменьшением симптомов по сравнению с монотерапией антибиотиками.

Вместе с тем наши данные позволяют говорить о длительном сохранении эффекта комплексной терапии и лучшем контроле воспалительного процесса в случае применения в ее составе препарата Деринат®.

После окончания лечения сохранение условно патогенных микроорганизмов в титрах, равных или близких к количеству *Lactobacillus spp.*, наблюдалось у 18 (25,7%) больных группы исследования и у 34 (51,5%) в группе контроля ($p < 0,05$). Повышение эффективности антибиотикотерапии при использовании дезоксирибонуклеата натрия отмечено и в других работах [16]. Эти данные отражают улучшение локального иммунного ответа слизистых оболочек нижних половых путей и снижение риска рецидива ВЗОМТ у женщин, получавших комплексную терапию с препаратом Деринат®.

После окончания терапии в обеих группах были выявлены положительные изменения эхографических параметров, но сравнение конечных характеристик показало, что в группе женщин, получавших дезоксирибонуклеат натрия, в существенно ($p < 0,05$) меньшем проценте наблюдений сохранялись гиперэхогенность эндометрия и субэндометриального слоя, неоднородность структуры, истончение эндометрия и расширение аркуатных вен. В работах сходного дизайна было продемонстрировано улучшение кровоснабжения матки при использовании препарата Деринат® [14], что наряду с иммуномодуляцией [17, 18] объясняет его положительный эффект на эндометрий.

Известно, что функциональные нарушения эндометрия играют одну из ведущих ролей в снижении фертильности при воспалительных заболеваниях [3], и это обосновывает применение иммуномодуляторов у пациенток с ХЭ. Результаты проведенных клинического и лабораторно-инструментального обследований продемонстрировали позитивное влияние иммуномодуляции с помощью препарата Деринат® на течение ХЭ, что может послужить основанием для включения этого лекарственного

средства в комплекс прегравидарной подготовки у женщин со сниженной фертильностью.

Всеми больными режим приема препарата соблюдался. Пациенток, у которых их состояние здоровья и эффект лечения не подлежал бы оценке, не было. Закончили лечение 136 больных. Переносимость препаратов хорошая. Нежелательные явления и побочные эффекты действия препаратов не зафиксированы ни в одной из двух групп.

Дальнейшие исследования необходимы для уточнения иммуногистохимических параметров состояния эндометрия с целью уточнения механизмов действия препарата, а также оценки клинически значимых исходов по восстановлению фертильности у пациенток с ХЭ, получающих Деринат®.

Список литературы

1. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018; 110 (3): 344–350.
2. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (6): 602.e1–602.e16.
3. Cicinelli E, Trojano G, Mastroraro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril*. 2017; 108 (2): 289–295.
4. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M, et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285 (5): 1325–1329.
5. Hillier SL, Rabe LK, Meyn L, et al. Endometrial Gardnerella vaginalis and Atopobium Vaginae are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease (PID). *Sex Trans Infect*. 2013; 89 (1): A36.
6. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75 (6): 672–677.
7. Roongsitthichai A, Srisuwanasagul S, Koonjaenak S, Tummaruk P. Expression of cyclooxygenase-2 in the endometrium of gilts with different stages of endometritis. *J Vet Med Sci*. 2011; 73 (11): 1425–1431.
8. Манухин И. Б., Гогсадзе И. Г., Гогсадзе Л. Г., Пономарева Ю. Н. Перспективы использования комплексной оценки клинико-морфологических данных в диагностике и прегравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2014; 9: 98–102.
9. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014; 9 (2): 88354.
10. Бурлев В. А., Кузмичев Л. Н., Онищенко А. С., Ильасова Н. А., Шетинина Н. С. Функциональная активность эндометрия влияет на результа-

ты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности. *Пробл. Репродукции*. 2010; 2: 41–52.

11. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014; 101 (4): 1026–1030.
12. Sun ZC, Cui Y, Yang L, Han H. Study on the prevalence of reproductive tract infections and influencing factors on women in rural areas of the Middle and Western regions in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010; 31 (9): 961–964.
13. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (2): 108–114.
14. Антропова Е. Ю., Мазитова М. И. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016; 11 (4): 25–29.
15. Макаров К. Ю. Патогенетическое обоснование применения иммунокоррекции препаратом Деринат в комплексной программе лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. Сборн. тезис. и докл. XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Российские лекарственные препараты на основе ДНК — медицина завтрашнего дня. М. — Тверь: ООО «Издательство Триада», 2009; 38–43.
16. Перламутров Ю. Н., Чернова Н. И. Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита. *Лечащий врач*. 2014; 12: 79–83.
17. Серов В. Н., Тютюнник В. А., Твердилова М. А., Павлович С. В. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2010; 9 (2): 57–63.
18. Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю., Климович А. А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 7 (16): 385–390.
19. Klimovich AA. The probable mechanism of reparative effect of eukaryotic DNA oligonucleotides as agonists Toll-like receptors 9 on the model of drug Derinat® // URL: researchgate.net/publication/278405737.
20. Гомбоевская Н. А., Марченко Л. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита. *Проблемы репродукции*. 2012; 2: 42–46.
21. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О., Пальцева Е. М., Мурсалов С. У. Молекулярная морфология. Методологические и прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.: Изд-во «ШИКО», 2015; 264 с.
22. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
23. Цыгурдаева Н. Д., Коган И. Ю., Савичева А. М., Толибова Г. Х. Особенности микробиотопы эндометрия у пациенток с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения в анамнезе и хроническим эндометритом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65: 27–28.
24. Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Юпатов Е. Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6: 26–30.



Деринат®

Улучшает результаты
прегравидарной подготовки
при **ВЗОМТ (эндометритах)**,
нарушении **рецептивности**,
"тонком" эндометрии

Восстановление
репродуктивной функции
после аборта, гистероскопии
и др. оперативных
вмешательств

