

Горбачева Т.И., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Востриков В.В.
Алтайский государственный медицинский университет,
Сибирский институт репродукции и генетики человека,
г. Барнаул

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РОДОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Цель исследования – оценить эффективность ЭКО/ИКСИ у инфертильных пациенток с хроническим эндометритом в зависимости от количества попыток переноса эмбрионов и выявить факторы, взаимосвязанные с ней.

Материалы исследования. В статье дан анализ клинических предикторов родов, определена суммарная частота родов после ЭКО/ИКСИ у 267 пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ). Дизайн исследования: проспективное когортное исследование. Критерии включения: наличие морфологически подтвержденного диагноза хронического эндометрита, планирование ЭКО/ИКСИ. Критерий исключения: использование программ донации ооцитов и спермы.

Результаты. Суммарная частота родов после ЭКО/ИКСИ у пациенток с ХЭ составила 64,2 %. Негативными предикторами родов были первичный характер бесплодия, мужской фактор бесплодия, наличие экстрагенитальных очагов хронической инфекции (пиелонефрит, тонзиллит, бронхит), некоторые варианты патологии матки (гипоплазия и аномалии развития матки, синехии, аденомиоз). Трубно́й фактор бесплодия являлся позитивным предиктором родов после ЭКО/ИКСИ. Данные о различном влиянии выявленных предикторов в зависимости от количества переноса эмбрионов представлены в виде кривых Каплана-Майера.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит; предикторы родов; перенос эмбрионов; репродуктивные технологии.

Gorbacheva T.I., Vostrikov V.V., Markova E.F., Kuznetsova T.A.

*Altay State Medical University,
Siberian Institute of Human Reproduction and Genetics, Barnaul*

CLINICAL PREDICTORS OF CUMULATIVE LIVE BIRTH RATE AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Research objective – to estimate efficiency of EKO/IKSI at infertily patients with chronic endometritises depending on number of attempts of transfer of embryos and to reveal the factors interconnected with it.

Research materials. The study identified clinical predictors of live birth, revealed cumulative live birth rate in 276 patients with chronic endometritis. Study design: prospective cohort study. Entry criteria: morphologically confirmed chronic endometritis. Exclusion criteria: oocyte and sperm donation programme.

Results. Cumulative live birth rate after IVF/ICSI in patients with chronic endometritis was 64,2 %. Male factor, primary infertility, some chronic inflammatory diseases (pyelonephritis, tonsillitis, bronchitis) and some types of uterine pathology (uterine anomalies and hypoplasia, synechia, adenomyosis) were negative predictors of live birth after IVF/ICSI. Tubal infertility factor was a positive predictor. Differences in live birth rate in patient groups with and without revealed predictors over the number of embryotransfers was shown graphically by Kaplan-Meier curves.

KEY WORDS: chronic endometritis; predictors of childbirth; transfer of embryos; reproductive technologies.

Частота бесплодных браков в разных регионах России составляет 15-19%. При увеличении этого показателя до 15% неблагоприятную демографическую ситуацию можно рассматривать как серьезную проблему для здравоохранения, общества и государства [1]. Вспомогательные репро-

дуктивные технологии (ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение, ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) дают сегодня возможность преодолеть бесплодие в тех ситуациях, когда традиционные методы лечения неэффективны (отсутствие и непроходимость маточных труб,

тяжелые нарушения сперматогенеза). Однако частота наступления беременности после ЭКО/ИКСИ по данным Российской ассоциации репродукции человека составляет не более 30-40 % из расчета на перенос эмбрионов, а частота родов 19-21%, и эти показатели не имеют стойкой тенденции к изменению [2]. В связи с этим изучение факторов, влияющих на результативность программ ЭКО/ИКСИ, является одной из главных целей многочисленных отечественных и зарубежных исследований в области репродуктологии [3-6].

Хронический эндометрит (ХЭ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у пациенток, планирующих циклы ЭКО/ИКСИ, его частота по данным разных авторов составляет 30-86% [7-9]. Данные литературы о влиянии хронического эндометрита на эффективность ЭКО немногочисленны и противоречивы. Есть сообщение о возможности наступления и успешного вынашивания беременности при морфологически подтвержденном хроническом эндометрите без лечения [10]. Другие авторы сообщают о значительном снижении частоты имплантации в циклах ЭКО при этой патологии и повышении эффективности ЭКО после проведения курса эмпирической антибактериальной терапии [11]. Kasius J.C. отрицает негативное влияние ХЭ на исходы ЭКО, в то же время большинство пациенток в этом исследовании получали антибактериальную терапию [12]. В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о суммарной частоте родов и возможных предикторах наступления беременности и родов после ЭКО/ИКСИ у пациенток с ХЭ.

Цель исследования – оценить эффективность ЭКО/ИКСИ у инфертильных пациенток с хроническими эндометритами в зависимости от количества попыток переноса эмбрионов и выявить факторы, взаимосвязанные с ней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проспективное когортное исследование включены двести шестьдесят семь инфертильных пациенток с морфологически верифицированным диагнозом хронического эндометрита (ХЭ), которым было показано проведение ВРТ.

Всем пациенткам проведены стандартное общеклиническое обследование и дополнительные методы исследования: бактериологические, гормональные, ультразвуковые, эндоскопические и гистологические исследования. При выявлении ИППП на амбулаторном этапе проводилось соответствующее лечение с последующим его контролем. Жидкостная гистероскопия проводилась на 6-8 день цикла с биопсией эндометрия. Гистологическое исследование эндометрия

проводилось по стандартной методике формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки с изготовлением срезов толщиной 6-8 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Морфологический диагноз хронического эндометрита основывался на выявлении очаговой и/или диффузной лимфоцитарной инфильтрации и фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия [12]. В зависимости от выявленной патологии во время клиничко-лабораторного и эндоскопического обследования проводилась соответствующая коррекция с последующей комплексной прегравидарной подготовкой. Антибактериальную терапию назначали по показаниям, при выявлении этиологического фактора.

Количество переносов эмбрионов после ЭКО/ИКСИ у одной пациентки составило от одного до шести. Каждой пациентке проводили подсадку от одного до трех эмбрионов высокого и хорошего качества (Grade I-II по Gardner и Schoolcraft). Всего у 267 пациенток проведено 537 переносов эмбрионов, в том числе 64 криопереноса (11,9 %).

С целью выявления факторов прогноза наступления беременности и родов среди обследованных пациенток выделены три группы: основная группа – 83 пациентки с наступившей после ЭКО/ИКСИ после первой или второй попытки переноса эмбрионов беременностью, которая закончилась рождением живого ребёнка. Первая группа сравнения группа сравнения – 41 пациентка с беременностью после ЭКО/ИКСИ, закончившаяся самопроизвольным абортom раннего срока один и более раз при отсутствии родов на момент проведения исследования. Вторая группа сравнения – 72 пациентки, имевших две и более неудачных попытки ЭКО/ИКСИ. Из исследования исключены пациентки, которым проводились донорские программы. Определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия χ^2 , точноного двустороннего критерия Фишера для качественных переменных и U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных. Для сравнения долей трех групп применяли многопольные таблицы сопряженности [13].

Для наглядного представления общей частоты родов живым плодом в зависимости от количества переносов эмбрионов (включая криоперенос) использован метод Каплана-Майера. Метод Каплана-Майера первоначально предложен как метод анализа выживаемости, однако в широком смысле – это анализ времени до наступления какого-либо события (в данном случае – роды живыми детьми после ЭКО/ИКСИ), включающий в себя оценку вероятности того, что некоторое событие произойдет в тот или иной момент времени [14, 15]. В контексте данного исследования таким моментом времени может считаться эмбриотрансфер, т.к. беременность и роды у пациенток в исследуемой группе могут наступить только после переноса эмбрионов. Кривая Каплана-Майера является ступенчатой функцией, которая показывает выраженное долю пациенток, которые родили жизнеспособных детей в те моменты, которые соответс-

Корреспонденцию адресовать:

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна,
656031, г. Барнаул, пр. Красноармейский, д. 111, кв. 7.
Тел.: 8 (3852) 36-85-87; +7-906-944-52-15.
E-mail: tg72@bk.ru

твуют основным точкам деления временной оси (порядковый номер переноса эмбрионов). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05 [14]. Расчеты выполнены при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics v.19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее количество переносов эмбрионов у 267 пациенток составило 537, в результате которых наступило 148 беременностей (27,7%). Из 148 наступивших клинических беременностей только 95 закончились родами живыми детьми (64,2%). Таким образом, репродуктивные потери составили 35,8%, преимущественно за счет невынашивания беременности в первом триместре (29,9%). Эктопическая беременность наступила в 7 случаях (4,6%).

Учитывая, что невынашивание беременности у пациенток с ХЭ значительно снижает конечную результативность программ ВРТ, важно выявить факторы, взаимосвязанные с этими осложнениями, и определить, совпадают ли эти факторы с причинами многократных неудач ЭКО/ИКСИ.

Для решения этой задачи проведен сравнительный анализ выделенных трех групп по 200 параметрам, отражающих клинические и параклинические характеристики пациенток.

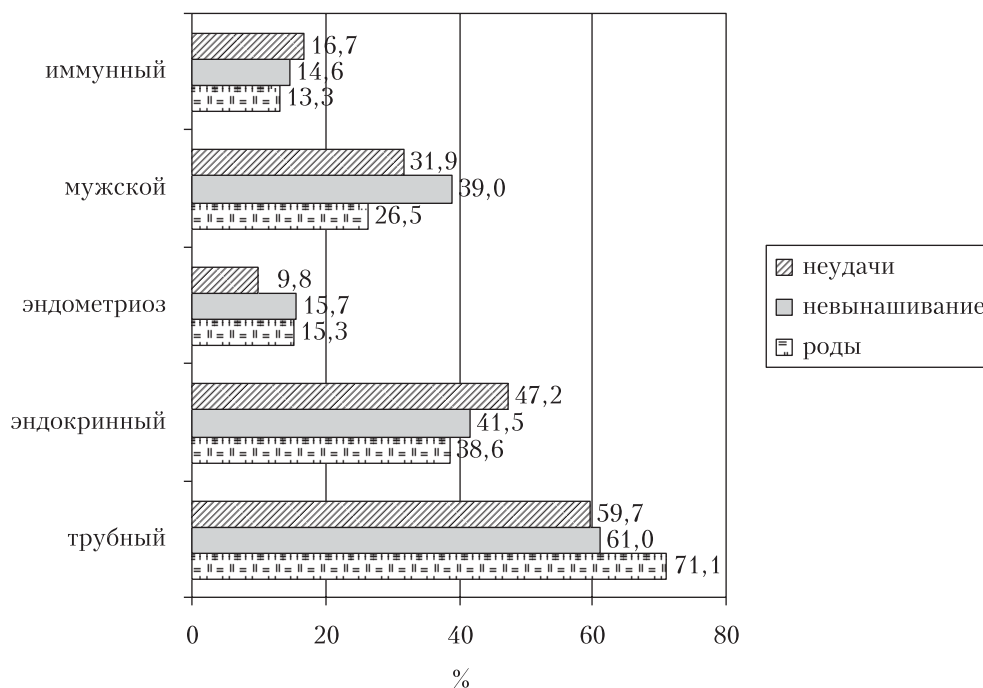
При анализе социального статуса выявлено, что каждая пятая женщина в группе с невынашиванием являлась индивидуальным предпринимателем (19,5%), тогда как среди родивших детей и пациенток с неудачами ЭКО/ИКСИ только 7,2% и 4,2%, соответственно ($\chi^2 = 8,15$; $p = 0,017$; $df = 2$).

Пациентки трех групп были идентичны по возрасту, характеристикам менструальной функции, возрасту начала половой жизни.

Длительность бесплодия в исследуемых группах была идентичной. Как показано на рисунке 1, в структуре факторов бесплодия у пациенток с неудачами и невынашиванием после ЭКО/ИКСИ имелась тенденция к преобладанию мужского фактора, а женщины, родившие детей с первой или второй попытки, несколько чаще страдали трубным бесплодием. Различия статистически незначимы. Закономерно, что наибольшая частота эндокринного фактора бесплодия отмечена в группе пациенток с невынашиванием после ЭКО.

Рисунок 1

Структура факторов бесплодия у пациенток с ХЭ в зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ



Сведения об авторах:

ГОРБАЧЕВА Татьяна Ивановна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии №1, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: tg72@bk.ru

ВОСТРИКОВ Вячеслав Валерьевич, канд. мед. наук, медицинский директор, Сибирский институт репродукции и генетики человека, г. Барнаул, Россия. E-mail: wkostar@mail.ru

МАРКОВА Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: markelena2010@yandex.ru

КУЗНЕЦОВА Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

Первичный характер бесплодия отмечен более, чем у половины пациенток с неудачами ЭКО/ИКСИ – 59,7 %, и лишь у каждой третьей женщины среди родивших или страдающих невынашиванием беременности – 34,9 % и 34,1 %, соответственно ($\chi^2 = 12,74$; $p = 0,002$; $df = 2$).

При анализе соматической патологии выявлено, что пациентки с невынашиванием чаще страдали заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта и реже – ожирением и избыточной массой тела. У родивших женщин реже, чем у пациенток с невынашиванием и неудачами ЭКО/ИКСИ встречались заболевания легких, ЛОР-органов и мочевыделительной системы. Различия статистически значимы только в отношении заболеваний легких (рис. 2).

При этом такие экстрагенитальные воспалительные заболевания, как хронический пиелонефрит, тонзиллит, бронхит, вдвое чаще встречались у пациенток с неудачами ЭКО/ИКСИ и невынашиванием (38,9 % и 46,3 %, соответственно), чем у родивших женщин (14,5 %; $\chi^2 = 17,4$; $p < 0,001$; $df = 2$).

Различные варианты гормональных нарушений (рис. 3) в целом в два раза чаще выявлялись у паци-

енток с невынашиванием после ЭКО/ИКСИ (36,6 %), чем у женщин с неудачами и родами (15,3 % и 14,5 %, соответственно, $\chi^2 = 9,8$; $p = 0,007$; $df = 2$).

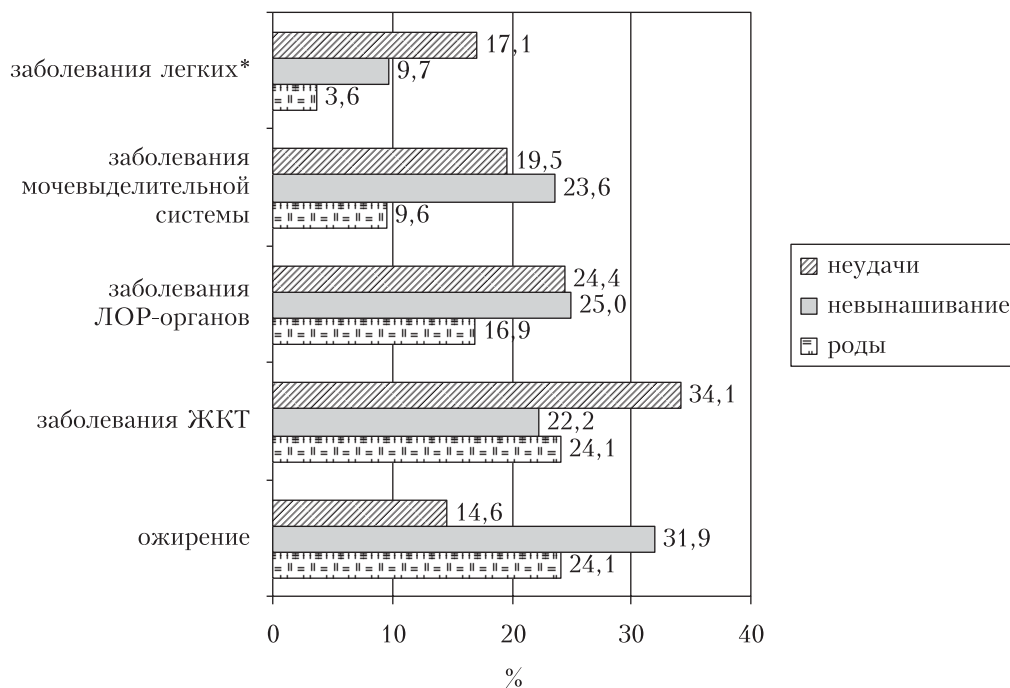
Отмечена четкая тенденция к большей частоте аденомиоза, аномалий развития и гипоплазии матки, синехиями среди пациенток с невынашиванием после ЭКО/ИКСИ (рис. 4).

В целом, такие варианты патологии матки, как гипоплазия и аномалии развития матки, аденомиоз, синехии, встречались у 8,4% родивших женщин, у 18,1% пациенток с неудачами ЭКО/ИКСИ и в 43,9% случаев в группе с невынашиванием беременности ($\chi^2 = 22,2$; $p < 0,001$; $df = 2$). Доля пациенток с миомой матки и полипами эндометрия в исследуемых группах была одинаковой, с тенденцией к более частому выявлению полипов эндометрия в группе женщин с неудачами ЭКО/ИКСИ.

При анализе частоты родов после ЭКО/ИКСИ важна не простая констатация фактов, но и выяснение факторов, которые, возможно, оказывают на это влияние. Для решения этой задачи, описанные выше состояния, взаимосвязанные с меньшей вероятностью родов после ЭКО/ИКСИ, оценены при по-

Рисунок 2

Соматическая патология пациенток с ХЭ в зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ

Примечание: * $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,040$; $df = 2$.**Information about authors:**

GORBACHEVA Tatyana Ivanovna, postgraduate student, chair of obstetrics and gynecology N 1, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tg72@bk.ru

VOSTRIKOV Vyacheslav Valeryevich, candidate of medical sciences, medical director, Siberian institute of a reproduction and genetics of the person, Barnaul, Russia. E-mail: wkostar@mail.ru

MARKOVA Elena Aleksandrovna, candidate of medical sciences, docent, chair of obstetrics and gynecology N 1, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: markelena2010@yandex.ru

KUZNETSOVA Tatyana Aleksandrovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of obstetrics and gynecology N 1, Altay State Medical University, Barnaul, Russia.

Рисунок 3
Гормональные нарушения у пациенток с ХЭ в зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ

Примечание: * $\chi^2 = 8,7$; $p = 0,012$; $df = 2$.

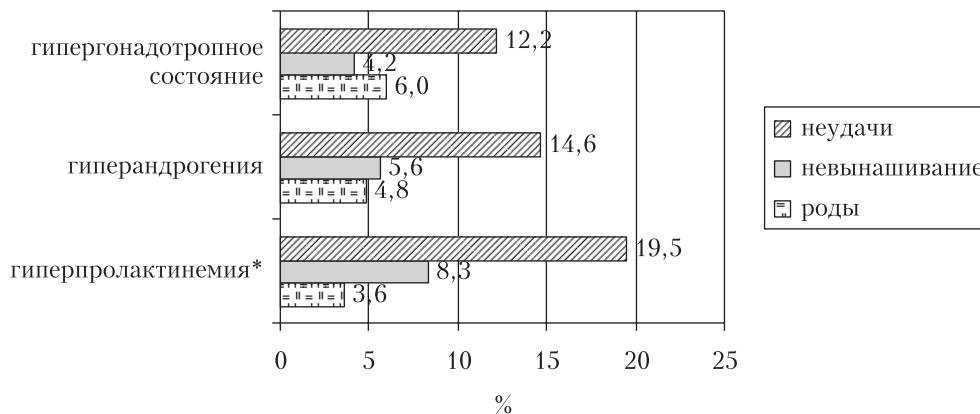
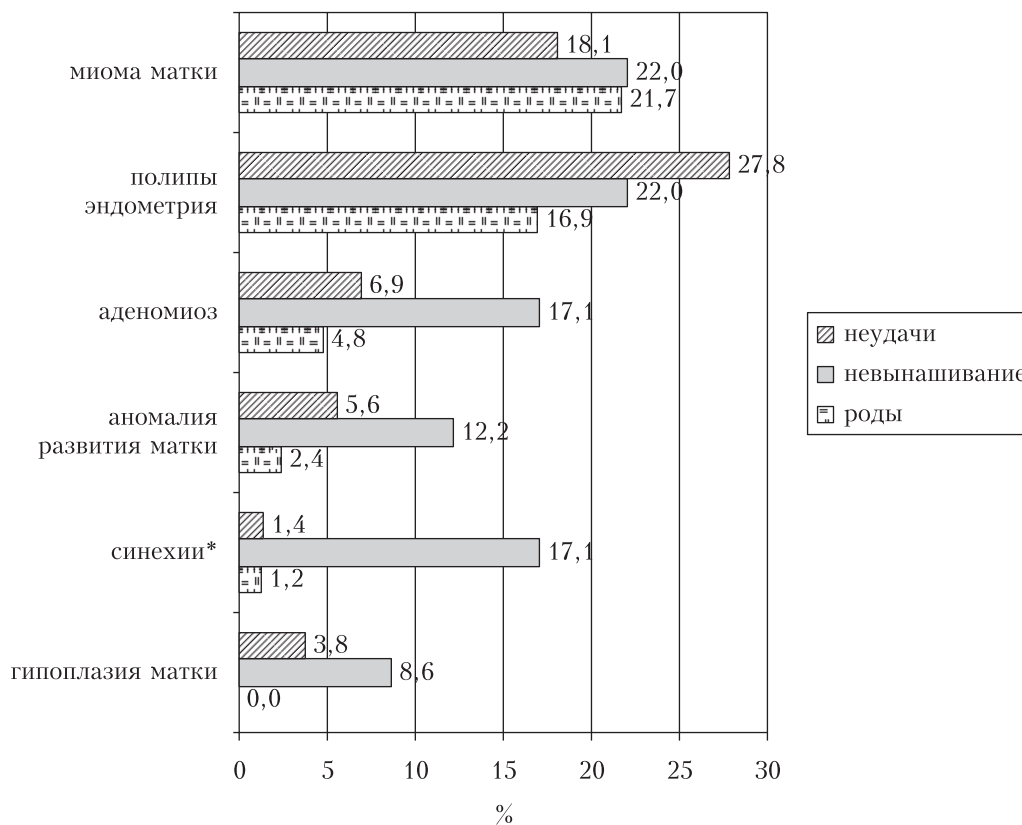


Рисунок 4
Маточный фактор у пациенток с ХЭ в зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ

Примечание: * $\chi^2 = 18,4$; $p < 0,001$; $df = 2$.



мощи лог-рангового критерия Мантеля-Кокса (χ^2). Количество пациенток с ХЭ и вероятность рождения живого ребенка в зависимости от порядкового номера переноса эмбрионов представлены в таблице.

Одной из характеристик кривых Каплана-Мейера является медиана, что в данном случае обозначает количество переносов эмбрионов, в результате которого половина пациенток родит живых детей. Ме-

диана количества переносов у женщин с вторичным бесплодием равна трем, тогда как определить данный показатель для пациенток с первичным бесплодием невозможно, поскольку суммарная частота родов в этой группе при имеющемся количестве переносов эмбрионов (шесть) не достигает 50%. Таким образом, суммарная частота родов после ЭКО/ИКСИ при вторичном бесплодии выше, чем при первичном, различие статистически значимо ($\chi^2 = 5,66$; $p = 0,017$).

Таблица

Сводка оценок Каплана–Майера для выборки из 267 пациенток

Перенос эмбриона (порядковый номер)	Количество пациенток на данном этапе лечения	Количество пациенток, родивших живых детей	Количество цензурированных (выбывших)	Вероятность рождения живого ребенка на данном этапе лечения
1	267	55	59	0,20
2	153	21	56	0,36
3	76	13	30	0,50
4	33	5	17	0,60
5	11	1	3	0,64
6	7	0	7	0,64

При наличии мужского фактора бесплодия у пациенток исследуемой группы общая частота родов после ЭКО/ИКСИ не превышала 30 %, даже с учетом повторных переносов эмбриона ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,038$).

Тогда как наличие трубного фактора бесплодия было прогностически благоприятным, по сравнению с другими этиологическими факторами бесплодия ($\chi^2 = 5,24$; $p = 0,022$).

Статистически значимыми негативными предикторами родов являлись хронические воспалительные заболевания — хронический пиелонефрит, тонзиллит, бронхит ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,001$) и такие варианты патологии матки, как гипоплазия и аномалии развития матки, аденомиоз, синехии ($\chi^2 = 8,0$; $p = 0,005$). Наличие очагов хронической инфекции или вышеуказанной патологии матки уже при первом переносе эмбрионов уменьшало частоту родов в два раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Главной целью лечения бесплодия, в том числе методами ВРТ, является рождение ребенка. Доля родов живыми детьми после первой попытки переноса эмбрионов составляет в России не более 19–21 % [2]. Однако неудача первой попытки не означает полной неэффективности программ ВРТ, беременность может наступить после криопереноса или при переносе вновь полученных эмбрионов в следующем цикле стимуляции. Так, у пациенток с ХЭ только 20 % пациенток родили жизнеспособных детей после первой попытки, после второй — 36 %, после третьей — 50 %, после четвертой — 60 %, после пятой — 64 %. Таким образом, общая частота родов живыми детьми у данной категории пациенток составила 64 %.

Неэффективность ВРТ в буквальном смысле, т.е. отсутствие родов живым ребенком, обусловлены как неудачами имплантации, так и встречающимся при каждой третьей беременности после ЭКО/ИКСИ невынашиванием, предикторы которых не являются абсолютно идентичными. И на имплантацию, и на формирование плаценты, негативно влияют, повышая риск невынашивания, экстрагенитальные очаги хронической инфекции (пиелонефрит, тонзиллит, воспалительные заболевания легких). В патогенезе этих заболеваний, а также хронического эндометрита, имеет значение нарушение защитных механизмов на уровне

иммунной системы слизистых оболочек, обеспечивающих быструю локализацию инфекционного процесса и снижающих повреждение тканей при развитии воспалительных реакций. Экстрагенитальные хронические воспалительные заболевания выявлялись почти у половины пациенток с невынашиванием беременности (46,3 %), у каждой третьей — при неудачах имплантации (38,9 %), и лишь у 14,5 % женщин, родивших детей после первого или второго переноса эмбрионов ($\chi^2 = 17,4$; $p < 0,001$; $df = 2$).

Мужской фактор бесплодия также можно рассматривать как общий предиктор неудач имплантации и невынашивания, а первичное бесплодие ассоциировано преимущественно с неудачами имплантации. Данные факторы, возможно, взаимосвязаны скорее с генетическими, чем с эпигенетическими, особенностями половых клеток, оплодотворения, имплантационных характеристик эндометрия, полиэтиологичны по своей природе, менее изучены, и в настоящее время наиболее сложно поддаются коррекции.

Такие варианты патологии матки, как гипоплазия и аномалии развития матки, аденомиоз, синехии, являются негативными предикторами родов после ЭКО/ИКСИ вследствие их высокой частоты (43,9 %) у пациенток с невынашиванием беременности и минимальной (8,4 %) в группе женщин, родивших детей после первого и второго переноса эмбрионов. Терапевтические подходы в отношении данных заболеваний на современном этапе в разной степени разработаны, продолжают исследования наиболее эффективных способов их коррекции у пациенток, планирующих программы ВРТ.

Примечателен также тот факт, что гормональные нарушения (гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипергонадотропное состояние) встречались у каждой третьей пациентки (36,6 %) с невынашиванием беременности, тогда как при неудачах имплантации и у родивших женщин — лишь в 15,3 % и 14,5 %, соответственно. Меньшая частота этих нарушений при неудачах имплантации, идентичная с таковой у женщин, беременность которых завершилась родами, чем при невынашивании, может говорить о том, что гормональные нарушения мало препятствуют получению зрелых ооцитов в результате медикаментозной стимуляции и даже эмбрионов, способных к имплантации. Однако, нарушение формирования желтого тела, инвазии трофобласта с формированием полноценной плаценты на последующих этапах приводят к отторжению плодного яйца. Влияние социального статуса и особенностей образа жизни на эффективность лечения бесплодия, в том числе методами ВРТ, является мало изученной проблемой. При анализе рода профессиональной деятельности в исследуемой группе выявлена более высокая частота индивидуальных предпринимателей среди пациенток с невынашиванием. Можно предположить, что данная социальная группа наиболее подвержена хроническому психо-эмоциональному стрессу, механизм влияния которого на репродуктивную функцию также

в значительной степени реализуется через эндокринные механизмы.

Таким образом, изучение предикторов родов и возможных механизмов их действия является важным для консультирования пациенток, вступающих в программы ВРТ, и для выработки наиболее оптимальной стратегии прегравидарной подготовки врачами репродуктологами.

ВЫВОДЫ:

1. Общая частота родов живыми детьми в результате шести попыток переноса эмбрионов в про-

раммах ЭКО/ИКСИ у пациенток с хроническим эндометритом составляет 64,2 %, доля пациенток, донсивших беременность до родов живым ребенком — 61,2 %.

2. Негативные предикторы родов после ЭКО/ИКСИ: первичное бесплодие, мужской фактор бесплодия, патология матки (гипоплазия и аномалии развития матки, аденомиоз, синехии), экстрагенитальные хронические воспалительные заболевания (хронический пиелонефрит, тонзиллит, бронхит).
3. Трубный фактор бесплодия является позитивным предиктором родов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кулаков, В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению /под ред. В.И. Кулакова. — М., 2005. — 616 с.
2. Регистр центров ВРТ России: отчет за 2009 год /В.С. Корсак. — М., 2011. — 32 с.
3. Вартамян, Э.В. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) /Э.В. Вартамян, И.В. Айзикович, А.Р. Антонов //Пробл. репрод. — 2010. — № 3. — С. 57-61.
4. Аморова, А.А. Факторы, влияющие на исход ЭКО (обзор литературы) /А.А. Аморова, Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева //Пробл. репрод. — 2010. — № 1. — С. 68-74.
5. Van Loendersloot, L.L. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis /Van Loendersloot L.L., Van Wely M., Limpens J., Bossuyt P.M., Repping S., Van der Veen F. //Hum. Reprod. Update. — 2010. — V. 16(6). — P. 577-589.
6. Cakmak, H. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment /Cakmak H., Taylor H.S. //Hum. Reprod. Update. — 2011. — V. 17(2). — P. 242-253.
7. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization /Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. //Fertil. Steril. — 2010. — V. 93(2). — P. 437-441.
8. Гистероскопия, биопсия эндометрия и результаты ЭКО у больных с трубным бесплодием /В.С. Корсак, О.И. Забелкина, Э.В. Исакова и др. //Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра: тез. XVI междунар. конф. РАРЧ. — Ростов-н/Д., 2007. — С. 127-128.
9. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий /Е.Б. Рудакова, Е.В. Полторака, А.А. Лужин и др. //Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2009. — Т. 7, вып. 2. — С. 20-25.
10. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis /Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Amercyck L. et al. //Fertil. Steril. — 2009. — V. 91(4). — P. 1293-1311.
11. Romero, R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? /Romero R., Espinoza J., Mazor M. //Fertil. Steril. — 2004. — V. 82(4). — P. 799-804.
12. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний /О.К. Хмельницкий. — СПб., 1994. — 480 с.
13. Мамаев, А.Н. Анализ качественных значений в медицинских исследованиях /А.Н. Мамаев. — Барнаул, 2006. — 52 с.
14. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. /Плавинский С.Л. — СПб., 2005. — 560 с.
15. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов /Т.А. Ланг, М. Сесик. — М., 2011. — 480 с.

REFERENCES:

1. Kulakov V.I. Fruitless marriage. Modern approaches to diagnostics and treatment. Moskva, 2005; 616 (In Russian).
2. Korsak V.S. Registr tsentrov VRT Rossii: otchet za 2009 god. Moskva, 2011; 32 (In Russian).
3. Vartanyan E.V., Ayzikovich I.V., Antonov A.R. Reasons of failures of EKO (literature review). Problemy reproduksii. 2010; 3: 57-61 (In Russian).
4. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. The factors influencing an outcome of EKO (the literature review). Problemy reproduksii. 2010; 1: 68-74 (In Russian).
5. Van Loendersloot L.L., Van Wely M., Limpens J., Bossuyt P.M., Repping S., Van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2010; 16(6): 577-589.
6. Cakmak H., Taylor H.S. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(2): 242-253.
7. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2010; 93(2): 437-441.
8. Korsak V.S., Zabelkina O.I., Isakova E.V., Kirsanov V.A., Popov E.N. Hysteroscopy, biopsy an endometriya and results of EKO at patients with tube infertility. Vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii segodnya i zavtra: tezisy XVI mezhdunar. konf. RARCh. Rostov-na-Donu, 2007; 127-128 (In Russian).
9. Rudakova E.B., Poltoraka E.V., Luzin A.A., Pilipenko M.A., Loboda O.A., Burova O.M. Possibilities of increase of productivity of auxiliary reproductive technologies. Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2009; 7, vyip. 2: 20-25 (In Russian).
10. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Amercyck L., Bourgain C., Fauser B., Devroey P. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. Fertil. Steril. 2009; 91(4): 1293-1311.
11. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil. Steril. 2004; 82(4): 799-804.
12. Hmelnitskiy O.K. Patomorfologicheskyy diagnostics of gynecologic diseases. Sankt-Peterburg: Sotis, 1994; 480 (In Russian).
13. Mamaev A.N. The analysis of qualitative values in medical researches. Barnaul, 2006; 52 (In Russian).
14. Plavinskiy S.L. Biostatistics: planning, processing and representation of results of biomedical researches by means of SAS system. Sankt-Peterburg, 2005; 560 (In Russian).
15. Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine: the annotated management for authors, editors and reviewers: the lane with English. Moskva, 2011; 480 (In Russian).

