

## Предикторы успеха экстракорпорального оплодотворения с криопереносом у пациенток с хроническим эндометритом по данным лазерного конверсионного тестирования

© А.А. СУХАНОВ<sup>1,2</sup>, Г.Б. ДИККЕ<sup>3</sup>, В.В. ОСТРОМЕНСКИЙ<sup>3</sup>, И.И. КУКАРСКАЯ<sup>1,2</sup>, Н.В. ШИЛОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Тюменской области «Перинатальный центр», Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>3</sup>ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Федора Ивановича Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Ген-Лаб», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

При использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) рецидивирующие неудачи имплантации у пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) наблюдаются в 7,7—67,5% случаев. Избежать высоких временных издержек на диагностику и лечение, а также негативного влияния на эмоциональное состояние супружеской пары и финансовых потерь можно, имея информацию о предполагаемом успехе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) перед его выполнением.

**Цель исследования.** Определить предикторы успеха в достижении беременности и живорождения у женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, после комплексного лечения в прегравидарном периоде на этапе отбора в программы ЭКО с криопереносом с помощью технологии лазерного конверсионного тестирования (ЛКТ).

**Материал и методы.** Для анализа использована база данных, содержащая сведения о пациентках ( $n=600$ ), которым выполнено ЭКО. Учитывали также результаты комплексного обследования пациенток, в том числе ЛКТ с применением медицинского спектрометра ФОТОН-БИО («ФОТОН-БИО», Россия). Лечение пациенток 1-й группы ( $n=300$ ) включало антибактериальную и локальную иммуномодулирующую терапию, пациенток 2-й группы ( $n=300$ ) — только антибактериальную терапию (1 курс). Пациентки обеих групп получали гестаген во 2-й фазе цикла.

**Результаты.** Частота наступления беременности в результате ЭКО составила 57,0% (171 из 300) и 38,7% (116 из 300) в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p<0,001$ ), показатель живорождения — 45,3% (135 из 300) и 20,7% (62 из 300) соответственно ( $p<0,0001$ ). Вероятность наступления беременности и живорождения в циклах ЭКО была выше у пациенток с продолжительностью бесплодия менее 5 лет и разрешением ХЭ в результате лечения. Для прогноза наступления беременности и живорождения информативными оказались три показателя, полученные методом ЛКТ: индекс оксигенации, индекс пролиферативной активности и в меньшей степени — индекс структурированности, что подтверждено графиками ROC-кривых с AUC от 0,665 до 0,748, чувствительностью 80% и точностью прогноза 75%.

**Заключение.** Положительный исход криопереноса у пациенток с маточной формой бесплодия зависит от продолжительности бесплодия и разрешения хронического эндометрита. Результат значительно отличается в лучшую сторону у женщин, получавших на прегравидарном этапе комплексное лечение, в состав которого включен препарат с иммуномодулирующим действием. Персонализированный прогноз на основании нескольких предикторов, полученных методом лазерного конверсионного тестирования с помощью спектрометра ФОТОН-БИО, позволяет определить готовность эндометрия к имплантации яйцеклетки и вероятность наступления беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения с криопереносом с высокой точностью (75%).

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, репродуктивная функция, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, иммунитет, цитокины.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суханов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Дикке Г.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Остроменский В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>

Кукарская И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>

Шилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>

**Автор, ответственный за переписку:** Суханов А.А. — e-mail: such-anton@yandex.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Суханов А.А., Дикке Г.Б., Остроменский В.В., Кукарская И.И., Шилова Н.В. Предикторы успеха экстракорпорального оплодотворения с криопереносом у пациенток с хроническим эндометритом по данным лазерного конверсионного тестирования. *Проблемы репродукции*. 2024;30(2):63–74. <https://doi.org/10.17116/repro20243002163>

## Predictors of success of in vitro fertilization with cryotransfer in patients with chronic endometritis according to laser conversion testing

© А.А. SUKHANOV<sup>1,2</sup>, G.B. DIKKE<sup>3</sup>, V.V. OSTROMENSKY<sup>3</sup>, I.I. KUKARSKAYA<sup>1,2</sup>, N.V. SHILOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Perinatal Center of the Tyumen region, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>3</sup>Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Gen-lab Ltd, Moscow, Russia

**ABSTRACT**

When using assisted reproductive technologies (ART), recurrent implantation failures in patients with chronic endometritis (CE) are observed in 7.7—67.5% of patients. You can avoid high time costs for diagnosis and treatment, the impact on the emotional state of the couple and financial losses by having information about the expected success of IVF before it is performed.

**Objective.** To determine predictors of success in achieving pregnancy and live birth in women with uterine infertility caused by cholecystectomy after complex treatment in the pregravid period at the stage of selection into IVF programs with cryotransfer using laser conversion testing technology.

**Material and methods.** Design — secondary analysis of the results of the randomized controlled trial TULPAN 2. A database containing information about patients ( $n=600$ ) who underwent IVF was used for the analysis. The results of a comprehensive examination of patients were used, including laser conversion testing (FOTON-BIO device, Russia). In group I ( $n=300$ ) treatment included antibacterial (AB) and local immunomodulatory therapy, in group II ( $n=300$ ) — only AB therapy (1 course), in both groups with the use of gestagen in phase 2 of the cycle.

**Results.** The pregnancy rate as a result of IVF was 57.0% (171/300) versus 38.7% (116/300) in groups I and II, respectively,  $p<0.001$ , the live birth rate was 45.3% (135/300) and 20.7% (62/300), respectively,  $p<0.0001$ . The likelihood of pregnancy and live birth in IVF cycles was higher in patients with a duration of infertility of less than 5 years and resolution of cholecystectomy as a result of treatment. For the prediction of pregnancy and live birth, three indicators turned out to be informative: indices of oxygenation, proliferative activity and, to a lesser extent, the structure index, obtained by LCT using the FOTON-BIO apparatus, which was confirmed by graphs of ROC curves with AUC from 0.665 to 0.748 with a sensitivity 80% and forecast accuracy of 75%.

**Conclusion.** The positive outcome of cryotransfer in patients with uterine infertility depends on the duration of infertility and the resolution of cholecystectomy, while it differs significantly for the better in those who received complex treatment at the preconceptional stage, which included the immunomodulatory drug Superlymph. A personalized forecast based on several predictors obtained by LCT using a FOTON-BIO spectrometer allows one to determine the readiness of the endometrium for egg implantation and the probability of pregnancy and live birth in IVF programs with cryotransfer with high accuracy (75%).

**Keywords:** chronic endometritis, reproductive function, infertility, in vitro fertilization, immunity, cytokines.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

Sukhanov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9092-9136>

Dikke G.B. — <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Ostromensky V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8290-5767>

Kukarskaya I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>

Shilova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>

**Corresponding author:** Sukhanov A.A. — e-mail: such-anton@yandex.ru

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Sukhanov AA, Dikke GB, Ostromensky VV, Kukarskaya II, Shilova NV. Predictors of success of in vitro fertilization with cryotransfer in patients with chronic endometritis according to laser conversion testing. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(2):63–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20243002163>

**ВВЕДЕНИЕ**

Рецидивирующие неудачи имплантации при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) наблюдаются у 7,7—67,5% пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) [1, 2]. По данным Общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART), в клиниках разных стран количество живорождений при использовании криопереноса у пациенток в возрасте до 35 лет составляет 41,4%, в 38—40 лет — в 2 раза ниже — 22,3% [3].

Процесс диагностики причин бесплодия, лечения и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имеет высокие временные издержки, влияет на эмоциональное состояние супружеской пары и является финансово обременительным. Вероятно, избежать этих потерь можно, имея информацию о предполагаемом успехе ЭКО перед его выполнением [4]. Изучаются индивидуальные предикторы, которые могут повысить точность прогнозирования исхода при переносе эмбрионов, однако поиск надежного инструмента для определения таких предикторов пока не дал результатов, а уже разработанные модели не нашли широкого применения в рутинной клинической практи-

ке, что связано с их ограниченной прогностической точностью и клинической полезностью.

В настоящее время для прогнозирования живорождения после одного-трех циклов ЭКО используются две модели: SART Patient Predictor и Univfy PreIVF Report [5]. Результаты предыдущих исследований, в которых оценивалась индивидуальная или комбинированная прогностическая ценность ряда переменных, показали ограниченную точность прогноза — AUC (англ.: Area Under Curve — площадь под кривой) менее 60% [6—8]. Заслуживают внимания исследования В. Choi и соавт. (2013), оценивших возможность предсказать вероятность живорождения в первом цикле ЭКО на основании независимого набора данных до его выполнения (PreIVF-D) [9], D.J. McLernon и соавт. (2016), определивших предикторы живорождения в шести последовательных циклах ЭКО [10], К.К. Vaegter и соавт. (2017), разработавших модель прогнозирования живорождения в программах ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) на основании 100 переменных [11], Т. Хи и соавт. (2022), представивших предикторы наступления беременности с использо-

ванием электронной медицинской карты eIVF после первого цикла ЭКО и переноса свежего эмбриона [12]. Систематический обзор, выполненный в 2020 г., показал исчерпывающую картину качества 35 моделей клинического прогнозирования ЭКО [13]. Большинство описанных прогностических моделей основаны на современных алгоритмах, таких как алгоритмы ранжирования, байесовские сети и нейронные сети, которые начинают активно внедрять в медицинскую практику, но пока не доступны для широкой клинической практики.

Научный и практический интерес относительно предикторов беременности/живорождения у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, остается неудовлетворенным. В предыдущие годы диагностика ХЭ была затруднена, поэтому в литературе все еще можно встретить термин «бесплодие неясного генеза», распространенность которого составляет от 2,8 до 56,8%, что связано с отсутствием четких критериев для верификации диагноза [14, 15]. Изменение рецептивности эндометрия, вызванное ХЭ, является причиной снижения фертильности, что, согласно МКБ-10, трактуется как дефект имплантации яйцеклетки. При этом естественное зачатие остается возможным для пар с «необъяснимым бесплодием», но в большинстве случаев выжидательный подход является мало приемлемым.

Некоторые исследования указывают на значение таких предикторов как причина бесплодия (маточный фактор или трубное бесплодие) и толщина эндометрия [11, 13]. Однако в упомянутом выше исследовании D.J. McLernon и соавт. наличие необъяснимого бесплодия оказало незначительное влияние (ОШ 1,06, 95% ДИ 1,03—1,10,  $p < 0,001$ ) [10]. Выявление множественных факторов, связанных с рецептивностью эндометрия, путем применения неинвазивных, воспроизводимых мультимодальных ультразвуковых методов в сочетании с клиническими данными выполнено Q. Zhang и соавт. (2022), которые на этом основании создали практическую модель (номограмму) прогнозирования ранних клинических результатов при криопереносе с показателем статистической точности 70% [16].

Однако текущие руководства по необъяснимому бесплодию не дают никаких рекомендаций для пар, планирующих зачатие с помощью ЭКО, в плане прогноза, а исследования по поиску предикторов успеха этого вмешательства после лечения ХЭ не проводились.

Таким образом, необходимость поиска предикторов успешности ЭКО для пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, является актуальным вопросом современной репродуктивной медицины.

В настоящее время в клинической практике применяется метод лазерного конверсионного тестирования (ЛКТ), позволяющий объективно выяв-

лять и клинически оценивать состояние эндометрия и его готовность к имплантации яйцеклетки у пациенток с ХЭ [17, 18]. Исследование выполняется с помощью медицинского спектрометра ФОТОН-БИО (ООО «ФОТОН-БИО», Россия) и занимает 2—3 мин. Физической основой метода является спектральный анализ. С помощью специальной оптической насадки толщиной 0,5 мм через тройной световод эндометрий облучается от источника белого света и полупроводникового лазера с длиной волны 637 нм по двум отдельным оптическим волокнам. Затем через третий световод рассеянный свет собирается и поступает на вход монохроматора Черни—Тернера, который регистрирует спектральные характеристики отраженного излучения и выдает результаты в виде цифровых значений. Состояние эндометрия описывается с помощью четырех параметров — индексов оксигенации, пролиферативной активности, структурированности и патологии, представляющие среднее значение, полученное в трех точках измерения (дно матки, середина полости матки и область внутреннего зева). Для контроля служат две точки — на коже внутренней поверхности бедра и большого пальца.

Индекс оксигенации (ИО) оценивает насыщение эндометрия кислородом, выражается в процентах (нормальное значение — 81—250%) и является наиболее важным параметром, характеризующим фертильность. Наступление беременности возможно при снижении ИО на 15—20%, но нередко происходит гибель эмбриона в сроке 5—6 нед. Индекс пролиферативной активности (ИПА) отражает морфологию эндометрия и демонстрирует прямую зависимость от фертильности (нормальное значение — от 0,47 до 0,63 у.е. на 8—12-й день цикла). Нарушение пролиферации эндометрия и сдвиг ИПА в ту или другую сторону (смещение окна имплантации) на 7 и более дней, как правило, не приводит к беременности, на 3—5 дней — приводит к неразвивающейся беременности. Индекс структурированности (ИС) характеризует различия спектров в трех точках внутри матки, при возрастании различий этот показатель снижается (нормальное значение — более 2). Снижение структурированности эндометрия может привести к аномальному (низкому) прикреплению эмбриона, в дальнейшем — к низкой плацентации. Индекс патологии (ИП) показывает отклонения спектральных характеристик от нормы при наличии изменений воспалительного характера (нормальное значение — ниже 1,5 у.е.) [17, 18].

В исследовании, проведенном В.М. Зуевым и соавт., целью которого было изучить особенности спектральных характеристик эндометрия в норме и при ХЭ, авторы обратили внимание на несоответствие показателей отдельных методик: гистологическое подтверждение ХЭ получено только у 79,3% женщин, а при гистероскопии у 20,6% женщин никаких изменений не найдено. Рассчитана чувствительность

метода ЛКТ (по отношению к исследуемому комплексу морфологических и метаболических показателей), которая составила 99%, а специфичность — 89% [18].

Цель исследования — определить предикторы успеха в достижении беременности и живорождения у женщин с маточной формой бесплодия, обусловленной ХЭ, после комплексного лечения в прегравидарном периоде на этапе отбора в программы ЭКО с криопереносом с помощью технологии ЛКТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Исследуемая популяция.** Для анализа использовали электронную базу данных [19], содержащую сведения о пациентках ( $n=600$ ) с диагнозом женское бесплодие маточного происхождения, дефект имплантации яйцеклетки (N97.2), хроническая воспалительная болезнь матки (N71.1), подтвержденным гистологическим и иммуногистохимическим методами исследования. Всем пациенткам выполнена процедура ЭКО (криоперенос) после лечения ХЭ в период прегравидарной подготовки с сентября 2019 по июнь 2023 г. на базе женской консультации ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень). Пациентки с гипопластическим вариантом ХЭ (М-эхо 7 мм и менее) в исследование не включались.

**Вмешательство и методы исследования.** Лечение пациенток 1-й группы ( $n=300$ ) включало антибактериальную и локальную иммуномодулирующую терапию (ИМПЛ), пациенток 2-й группы ( $n=300$ ) — только антибактериальную терапию (1 курс). Пациентки обеих групп получали гестаген во 2-й фазе цикла.

После окончания первого курса проводили контроль готовности эндометрия к ЭКО путем гистологического и иммуногистохимического исследований, а также с учетом результатов ЛКТ, полученных с помощью спектрометра «ФОТОН-БИО». При неудовлетворительных показателях пациенткам 1-й группы проводили еще 1—2 курса приема препарата ИМПЛ, продолжая прием гестагена (но не более 6 мес). Перед криопереносом пациенткам обеих групп выполнялась подготовка (праймирование) эндометрия согласно протоколу. Качество эмбрионов в день переноса по классификации D. Gardner — от 3AA и выше. Осуществляли перенос только одного эмбриона.

**Оцениваемые результаты.** Предикторы наступления клинической беременности и живорождения у женщин, прошедших один полный цикл ЭКО с криопереносом. Учитывались клиничко-анамнестические данные пациенток (возраст, продолжительность бесплодия, первичное/вторичное бесплодие, предыдущий статус беременности, ЭКО в анамнезе), полученное лечение (1-я, 2-я группы) и показатели ЛКТ.

**Статистический анализ.** Использовали программу «Statistica for Windows 10.0» (StatSoft Inc., США). Оценивали распределение признаков (критерий Колмогорова—Смирнова). При нормальном распределе-

нии количественных переменных их выражали в виде средних величин ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ), в противном случае — в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного диапазона ( $Q1—Q3$ ). Качественные признаки указывали в абсолютных значениях ( $n$ ), а их доли — в относительных (%). Анализ различий проводили с помощью  $U$ -критерия Манна—Уитни в независимых выборках или критерия  $\chi^2$  для качественных признаков. Различия при  $p < 0,05$  считали значимыми (уровни ошибки первого  $\alpha=5\%$ , второго рода  $\beta=20\%$ ). Зависимость вмешательства и исхода определяли путем расчета относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов использовали для анализа взаимосвязи между одним признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством других количественных и качественных признаков. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии и достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента. Использовали методы нелинейного оценивания при построении логит-регрессионных моделей и ROC-кривых с целью выявления ассоциаций и точности прогноза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Сведения о пациентках и анализируемых параметрах.** Возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет, средний —  $Me$  36 (33—38) лет, в возрасте 35 лет и старше было 87,4% (202 из 300) и 63,0% (189 из 300) в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p=0,27$ ). Характеристики пациенток по социальным и клиническим параметрам, а также по данным общего осмотра и соматического статуса статистически значимо не различались между группами. Сведения об анализируемых параметрах представлены в **табл. 1**.

Получили 1 курс лечения с использованием ИМПЛ 21 (7,0%) человек, 2 курса — 142 (47,3%), 3 курса — 100 (33,3%) и 4 курса — 37 (12,3%) пациенток 1-й группы.

Интервал от витрификации до переноса эмбриона составлял от 1 до 6 мес, у пациенток 1-й и 2-й групп соответственно: 1 мес — у 2,3 и 4,0% ( $p=0,23$ ), 2 мес — у 22,0 и 19,7% ( $p=0,48$ ), 3 мес — 35,3 и 28,0% ( $p=0,05$ ), 4 мес — 16,7 и 17,0% ( $p=0,91$ ), 5 мес — 14,7 и 15,7% ( $p=0,73$ ), 6 мес — 9,0 и 15,7% ( $p=0,01$ ). Интервал был статистически значимо более продолжительным (6 мес) у пациенток 2-й группы, остальные сроки криопереноса (от 1 до 5 мес) не различались.

**Сведения об исходах ЭКО.** Общая частота наступления беременности в результате криопереноса у пациенток, получивших лечение в прегравидарном периоде, составила 57,0% (171 из 300) и 38,7% (116 из 300) в 1-й и 2-й группах соответственно,

Таблица 1. Параметры, включенные в анализ

Table 1. Parameters included in the analysis

Показатели	1-я группа (n=300)	2-я группа (n=300)	p
Репродуктивная функция пациенток, n (%)			
Возраст			
до 35 лет	98 (32,6)	111 (37,0)	0,30
35 лет и более	202 (87,4)	189 (63,0)	
Бесплодие			
первичное	177 (59,0)	171 (57,0)	0,62
вторичное	123 (41,0)	129 (43,0)	
Роды в анамнезе	123 (41,0)	129 (43,0)	0,12
Самопроизвольный выкидыш	36 (12,0)	22 (7,3)	0,07
Артифициальный аборт	103 (34,3)	106 (35,3)	0,80
Продолжительность бесплодия			
до 5 лет	122 (40,7)	135 (45,0)	0,32
5 лет и более	178 (59,3)	165 (55,0)	
Неудачная попытка ЭКО в анамнезе	67 (22,3)	59 (19,7)	0,42
Показатели разрешения хронического эндометрита после его лечения, n (%)			
гистологические (отсутствие лимфоидных инфильтратов)	153 (51,0)	72 (24,0)	<0,001
иммуногистохимические:			
отсутствие CD138	153 (51,0)	72 (24,0)	<0,001
отсутствие CD8	153 (51,0)	74 (24,7)	<0,001
отсутствие CD56	173 (57,7)	66 (22,0)	<0,001
Показатели готовности эндометрия по данным спектрометрии			
Индекс оксигенации, %	88,0 (84,0—92,0)	79,0 (76,0—82,0)	<0,001
Индекс пролиферативной активности, у.е.	0,50 (0,46—0,53)	1,50 (1,30—1,50)	<0,001
Индекс структурированности, у.е.	1,90 (1,80—1,90)	1,70 (1,70—1,80)	<0,001
Индекс патологии эндометрия, у.е.	1,30 (1,30—1,40)	1,70 (1,60—1,80)	<0,001

Примечание. Разность показателей оценивалась по критерию  $\chi^2$ . N (норма, референсные значения): индекс оксигенации ( $N \geq 80\%$ ), индекс пролиферативной активности ( $N = 0,47 - 0,63$  на 8—12 д.ц.), индекс структурированности ( $N \geq 2$ ), индекс патологии эндометрия ( $N < 1,5$ ).

Таблица 2. Частота наступления беременности и живорождений в зависимости от разрешения хронического эндометрита в результате лечения

Table 2. Pregnancy and live birth rates depending on the resolution of chronic endometritis as a result of treatment

Показатель	Всего (n=600)	Разрешение ХЭ (n=390)	Персистенция ХЭ (n=210)	ОР (95% ДИ)	p
Клиническая беременность, n (%)	287 (47,8)	274 (70,3)	13 (6,2)	11,35 (6,68—10,29)	<0,0001
Живорождение, n (%)	208 (34,7)	203 (52,1)	5 (2,4)	21,86 (9,15—52,25)	<0,0001

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: ХЭ — хронический эндометрит.

$p < 0,001$ . Использование препарата ИМПЛ в комплексной терапии ХЭ способствовало увеличению шансов наступления беременности в 1,5 раза (ОР 1,47; 95% ДИ 1,24—1,75) по сравнению с терапией без него. Показатель живорождения составил 45,3% (135 из 300) и 20,7% (62 из 300) соответственно ( $p < 0,0001$ ) с увеличением шансов на рождение живого ребенка более чем в 2 раза у пациенток 1-й группы, получавших ИМПЛ (ОР 2,19; 95% ДИ 1,70—2,83).

Помимо самого факта получения лечения для элиминации возбудителей инфекции, нормализации локального иммунного статуса и восстановления рецептивности эндометрия, более важным на наш взгляд является результат этого лечения — разрешение ХЭ. Результаты ЭКО в зависимости от разрешения ХЭ представлены в табл. 2.

Разрешение ХЭ после проведенного лечения наблюдалось у 390 (65,0%) пациенток обеих групп, при этом у 70,3% (274 из 390) пациенток наступила клиническая беременность и у 52,1% (203 из 390) — живорождение. При разрешении ХЭ шансы на беременность увеличились в 11 раз по сравнению с пациентками, у которых сохранялась персистенция ХЭ, несмотря на проведенное лечение (ОР 11,35; 95% ДИ 6,68—19,29,  $p < 0,001$ ), шансы на живорождение были выше в 22 раза среди пациенток с разрешением ХЭ, чем у пациенток с персистирующим ХЭ (ОР 21,86; 95% ДИ 9,15—52,25,  $p < 0,001$ ).

Частота разрешения/персистенции ХЭ зависела от полученного лечения (применяли/не применяли ИМПЛ) (табл. 3). Из табл. 3 видно, что при использовании ИМПЛ в составе комплексного лечения ве-

Таблица 3. Частота разрешения хронического эндометрита в зависимости от варианта полученного лечения

Table 3. Frequency of resolution of chronic endometritis depending on the treatment option received

Показатель	Всего (n=600)	1-я группа (n=300)	2-я группа (n=300)	ОР (95% ДИ)	p
Разрешение ХЭ, n (%)	390 (65,0)	238 (79,3)	152 (50,7)	1,57 (1,38—1,78)	<0,0001
Персистенция ХЭ, n (%)	210 (35,0)	62 (20,7)	148 (49,3)	0,42 (0,33—0,54)	<0,0001
ОР (95% ДИ), p	1,86 (1,64-2,10), <0,0001	3,84 (3,05—4,83), <0,0001	1,03 (0,88—1,21), 0,81	—	

роятность разрешения ХЭ увеличивалась в 1,5 раза по сравнению с применением только антибактериальной терапии и гестагена (ОР 1,57, 95% ДИ 1,38—1,78,  $p < 0,0001$ ). При этом у пациенток 1-й группы шансы на излечение ХЭ были в 4 раза выше (ОР 3,84, 95% ДИ 3,05—4,83,  $p < 0,0001$ ), а 2-й — одинаковыми (ОР 1,03, 95% ДИ 0,88—1,21,  $p = 0,81$ ).

Наступление беременности у пациенток в возрасте 35 и более лет наблюдалось в 1,5 раза чаще в 1-й группе — 65,4% (132 из 202), чем во 2-й — 40,7% (77 из 189),  $p < 0,001$  (ОР 1,60, 95% ДИ 1,31—1,96), и в 2,5 раза лучше был показатель живорождений — 48,5% (98 из 202) и 18,5 (35 из 189) соответственно,  $p < 0,001$  (ОР 2,62, 95% ДИ 1,887—3,65). Статистически значимой разницы между группами в частоте этих показателей у пациенток в возрасте менее 35 лет не было ( $p = 0,41$ ).

Существенное влияние на показатели успеха ЭКО оказывала продолжительность бесплодия 5 лет и более — частота наступления беременности у этих пациенток была в 1,5 раза выше в 1-й группе — 65,8% (150 из 228) и 46,1% (76 из 165) во 2-й,  $p < 0,001$  (ОР 1,43, 95% ДИ 1,18—1,73), а частота живорождений в 2,8 раза выше — 50,9% (116 из 228) против 18,8% (31 из 165),  $p < 0,001$  (ОР 2,76, 95% ДИ 1,96—3,88). Статистически значимой разницы между этими показателями у пациенток с продолжительностью бесплодия менее 5 лет не было ( $p = 0,94$ ).

Таким образом, препарат ИМПЛ в составе комплексной преграavidарной терапии ХЭ способствовал повышению вероятности наступления беременности в программах ЭКО с криопереносом в 1,5 раза и рождения живого ребенка у пациенток с доношенной беременностью — в 2 раза, в том числе у пациенток с продолжительностью бесплодия 5 лет и более — в 1,5 и 2,8 раза соответственно.

**Основные результаты.** Для выявления клинико-анамнестических предикторов успешного ЭКО проведен анализ с помощью логистической регрессии, результаты которого представлены в табл. 4—6.

Продолжительность бесплодия 5 лет и более, а также самопроизвольные выкидыши в анамнезе способствовали уменьшению шансов на наступление клинической беременности в 1,2 раза, на живорождение — в 1,5 раза. Излечение ХЭ перед проведением ЭКО увеличивало вероятность наступления клинической беременности в 1,5 раза, живорождения — в 3,4 раза.

Все перечисленные параметры, кроме разрешения ХЭ, являются немодифицируемыми и могут быть ис-

пользованы только для информирования пациенток о возможном шансе на успех ЭКО.

Наиболее важным, на наш взгляд, является выбор показателей, свидетельствующих о разрешении ХЭ, которые могут быть предикторами успешных исходов ЭКО. Результаты логистического регрессионного анализа излеченности ХЭ представлены в табл. 5, 6.

Из табл. 5 видно, что наступление беременности и живорождений зависят от показателей излеченности ХЭ — отсутствия лимфоидных инфильтратов при гистологическом исследовании эндометрия и отсутствия CD138 — при иммуногистохимическом.

Анализ данных табл. 6 показал, что три из четырех показателей ЛКТ оказались значимыми для прогноза наступления беременности и живорождений, но в большей степени — ИО и ИПА (ОР  $\geq 2,0$ ).

Логистические регрессионные модели и ROC-кривые их прогностической способности для показателей, полученных методом ЛКТ, представлены на рис. 1, 2.

Логит-регрессионная модель для ИО (см. рис. 1, а) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 98% и 50-процентную — при достижении 93%. Как показывает график ROC-кривой (см. рис. 2, б), предложенная модель обладает средним качеством прогноза (AUC=0,669), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИО 97,7%.

Логит-регрессионная модель для ИПА (см. рис. 1, в) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 55 у.е. и 50-процентную — при достижении 45 у.е. Согласно графику ROC-кривой (см. рис. 2, г), предложенная модель обладает средним, ближе к хорошему, качеством прогноза (AUC=0,679), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИПА 0,64 у.е.

Логит-регрессионная модель для ИС (см. рис. 1, д) демонстрирует 80-процентную вероятность наступления беременности при достижении данного показателя 1,95 у.е. и 50-процентную — при достижении 1,78 у.е. График ROC-кривой показывает, что данная модель имеет среднее качество прогноза (AUC=0,665), и вероятность наступления беременности близка к 100% при достижении значения ИС 2,2 у.е.

Все три модели имеют высокую чувствительность — более 80%.

**Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа показателей, влияющих на частоту наступления клинической беременности и живорождений**

**Table 4. Results of logistic regression analysis of indicators influencing the frequency of clinical pregnancy and live births**

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Наступление клинической беременности			
Возраст (старше/младше 35 лет)	1,0	0,95—1,17	0,99
Тип бесплодия (первичное/вторичное)	1,0	0,89—1,13	0,96
Продолжительность бесплодия (более/менее 5 лет)	0,70	0,50—0,98	0,04
Роды в анамнезе (есть/нет)	1,0	0,92—1,17	0,53
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе (есть/нет)	0,82	0,70—0,97	0,02
Артифициальный аборт в анамнезе (есть/нет)	0,96	0,68—1,34	0,80
Неудачи ЭКО в анамнезе (есть/нет)	1,10	0,91—1,34	0,34
ХЭ (разрешение/персистенция)	1,45	1,15—1,83	0,001
Живорождение			
Возраст (старше/младше 35 лет)	0,95	0,08—1,01	0,41
Тип бесплодия (первичное/вторичное)	1,0	0,88—1,22	0,96
Продолжительность бесплодия (более/менее 5 лет)	0,69	0,48—0,99	0,04
Роды в анамнезе (есть/нет)	1,0	0,87—1,19	0,81
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе (есть/нет)	0,69	0,54—0,88	0,002
Артифициальный аборт в анамнезе (есть/нет)	0,84	0,59—1,19	0,36
Неудачи ЭКО в анамнезе (есть/нет)	1,0	0,78—1,35	0,78
ХЭ (разрешение/персистенция)	3,36	2,15—5,20	<0,001

**Таблица 5. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи показателей излеченности хронического эндометрита и наступления беременности и живорождений**

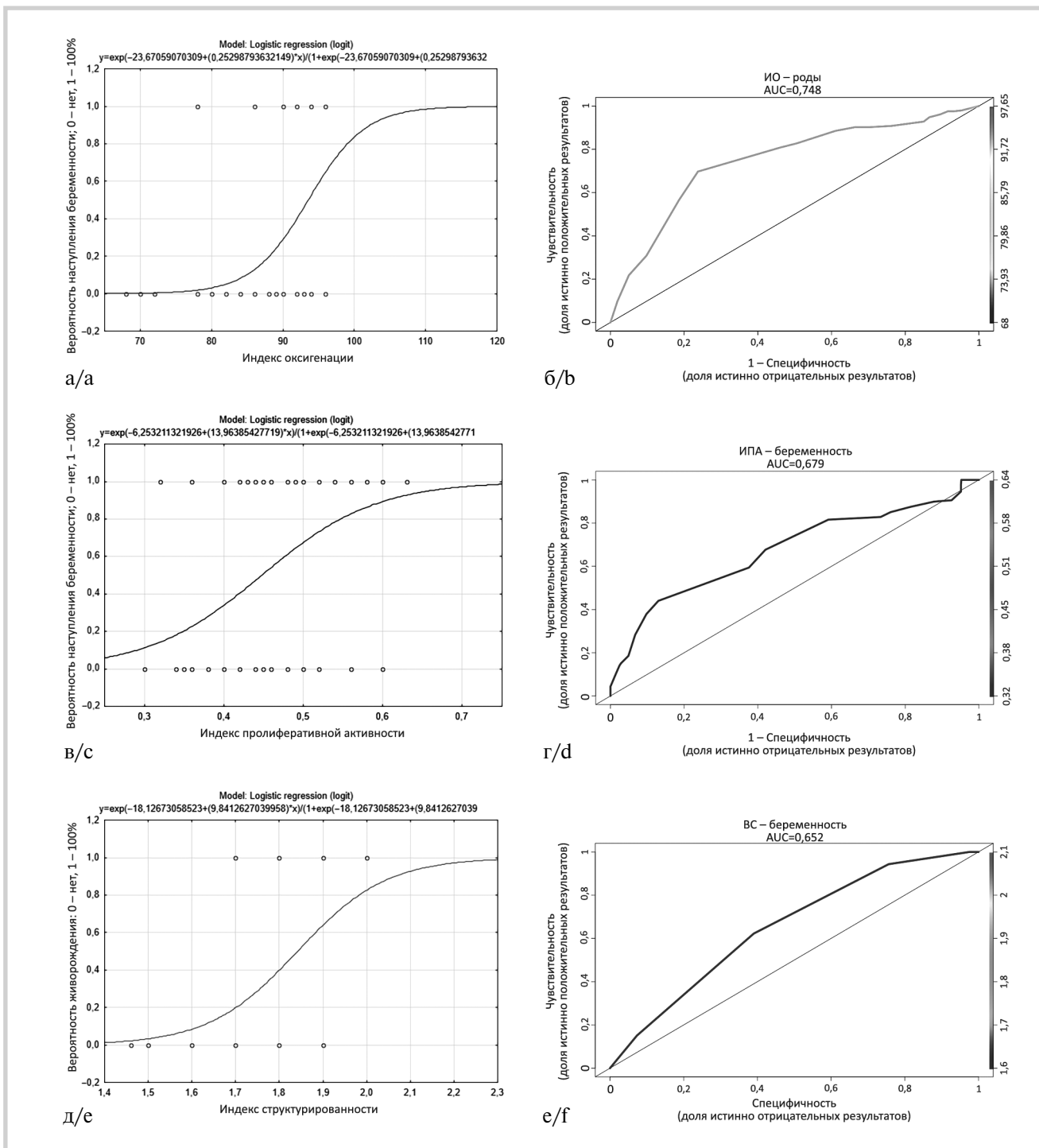
**Table 5. Results of logistic regression analysis of the relationship between the cure rates of chronic endometritis and the onset of pregnancy and live births**

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Показатели наступления клинической беременности			
гистологические (отсутствие лимфоидных инфильтратов)	7,40	1,91—28,63	<0,001
иммуногистохимические			
отсутствие CD138	7,40	1,91—8,63	<0,001
отсутствие CD8	3,66	0,14—92,50	0,79
отсутствие CD56	4,90	0,95—25,26	0,10
Показатели живорождения			
гистологические (отсутствие лимфоидных инфильтратов)	40,83	2,35—709,43	<0,001
иммуногистохимические			
отсутствие CD138	40,83	2,35—709,43	<0,001
отсутствие CD8	2,59	0,23—29,75	0,36
отсутствие CD56	3,85	0,15—97,26	0,26

**Таблица 6. Результаты логистического регрессионного анализа взаимосвязи показателей лазерного конверсионного тестирования и наступления беременности и живорождений**

**Table 6. Results of logistic regression analysis of the relationship between laser conversion testing and pregnancy and live births**

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Наступление клинической беременности			
Индекс оксигенации	2,9	1,00— 8,62	0,05
Индекс пролиферативной активности	3,2	1,04—10,00	0,04
Индекс структурированности	1,3	0,96—1,64	0,05
Индекс патологии	1,0	0,97—1,11	0,42
Живорождение			
Индекс оксигенации	2,0	1,01—3,36	0,02
Индекс пролиферативной активности	2,2	1,33—3,73	0,02
Индекс структурированности	1,6	1,01—2,55	0,01
Индекс патологии	1,3	0,64—2,68	0,06



**Рис. 1.** Логистические регрессионные модели и ROC-кривые их прогностической способности в отношении наступления беременности.

a, б — для индекса оксигенации; в, г — для пролиферативной активности; д, е — для структурированности.

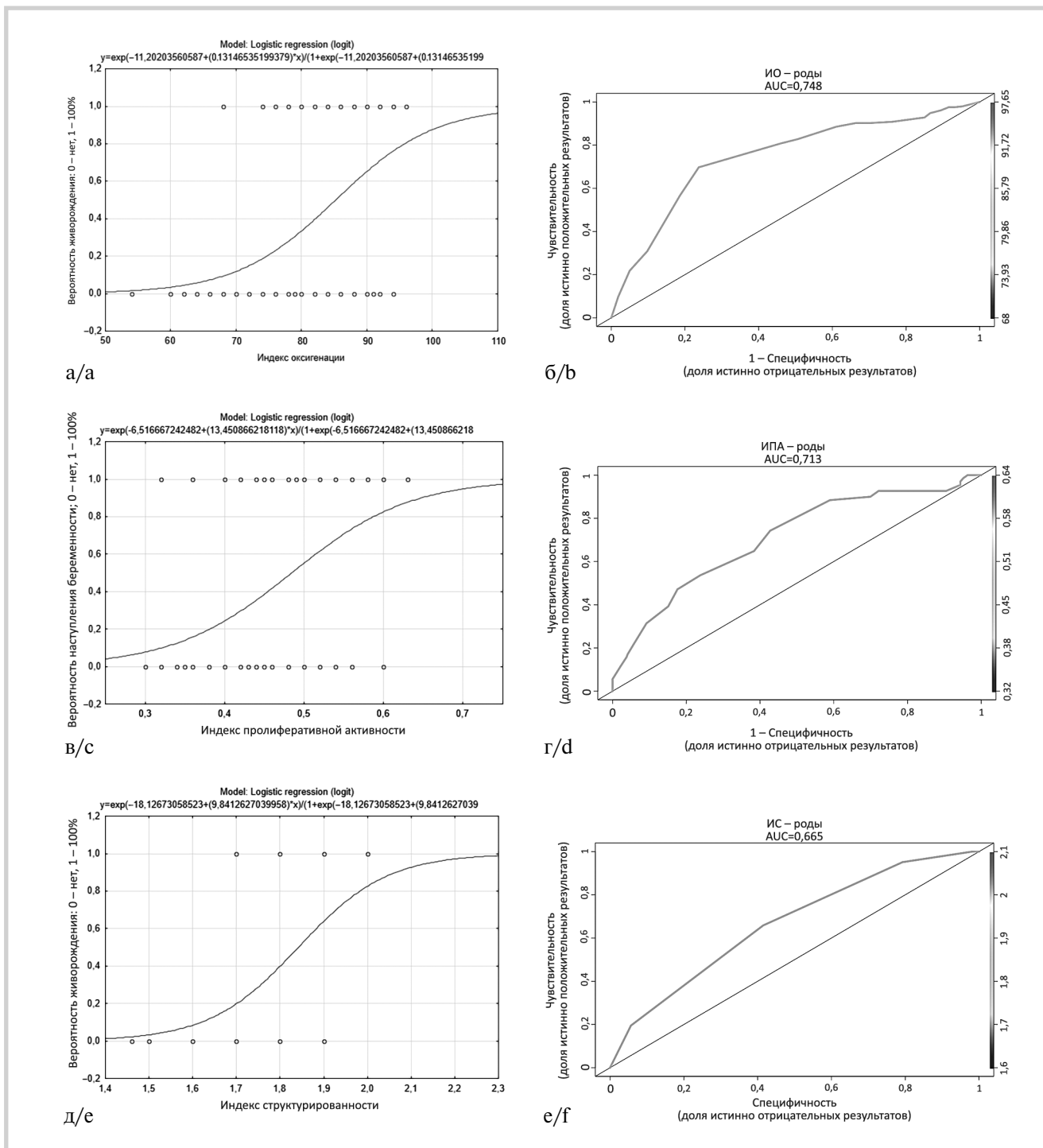
**Fig. 1.** Logistic regression models and ROC curves of their predictive ability for pregnancy.

a, b — for the oxygenation index; c, d — for proliferative activity; d, f — for structure.

В отношении живорождения логит-регрессионная модель для ИО (см. рис. 2, а) демонстрирует 50-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя 85%, что практически соответ-

ствует нижнему уровню референсных значений оксигенации эндометрия (референсные значения ИО — 80—250%). Предсказать живорождение с 80-процентной вероятностью возможно при ИО 95% и более.





**Рис. 2.** Логистические регрессионные модели и ROC-кривые их прогностической способности в отношении живорождения.

а, б — для индекса оксигенации; в, г — для пролиферативной активности; д, е — для структурированности.

**Fig. 2.** Logistic regression models and ROC curves of their predictive ability for live births.

а, б — for the oxygenation index; в, г — for proliferative activity; д, е — for structure.

Предложенная модель обладает хорошим качеством прогноза (AUC=0,748), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИО 97,7%.

Логит-регрессионная модель для ИПА (см. рис. 2, в) демонстрирует 80-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя верхнего уровня референсных значений (0,59 у.е.)

и 50-процентную — при достижении нижнего уровня (0,47 у.е.) на 8–12-й день менструального цикла. Как показывает график ROC-кривой (см. рис. 2, г), предложенная модель обладает хорошим качеством прогноза ( $AUC=0,713$ ), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИПА, равного 0,64 у.е.

Логит-регрессионная модель для ИС (см. рис. 2, д) демонстрирует 80-процентную вероятность живорождения при достижении данного показателя 1,98 и 50-процентную — при достижении 1,85 у.е. Как показывает график ROC-кривой (см. рис. 2, е), предложенная модель обладает средним качеством прогноза ( $AUC=0,665$ ), и вероятность рождения живого ребенка близка к 100% при достижении значения ИС 2,2 у.е.

Все три модели имеют чувствительность и специфичность 75%.

Таким образом, предикторами для наступления беременности и живорождения в программах ЭКО с криопереносом являются разрешение ХЭ, продолжительность бесплодия менее 5 лет, отсутствие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, показатели ЛКТ по данным спектрометрии, полученные с помощью спектрометра ФОТОН-БИО, ИО, ИПА и ИС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании Т. Хи и соавт. (2022) представлены информативные предикторы наступления беременности после первого цикла ЭКО и переноса свежего эмбриона, полученные из электронной медицинской карты eIVF [9]. В этом исследовании при использовании всех доступных переменных (анамнестические и в цикле ЭКО) прогностическая модель достигла 68%, при этом наиболее информативными из них оказались возраст, количество извлеченных и криоконсервированных ооцитов. Однако эта модель, определяющая важные прогностические переменные, связанные с исходом, пока не предназначена для клинического применения.

D.J. McLernon и соавт. (2016) определяли предикторы живорождения, среди которых значимыми оказались возраст женщины (31 год по сравнению с возрастом 37 лет) и продолжительность бесплодия (3 года по сравнению с длительностью 6 лет), количество извлеченных яйцеклеток (13 по сравнению с 5), криоконсервация эмбрионов и стадия переноса эмбрионов (двойная бластоциста по сравнению с двойным дроблением) с показателем  $AUC$  72% [10]. Однако в данной модели использованы предикторы, полученные непосредственно в цикле ЭКО.

Удачной можно назвать модель, предложенную V.Choi и соавт. (2013), в которой авторы на основании независимого набора данных, полученных до выполнения ЭКО, оценили возможность предсказать и персонализировать вероятность живорождения в первом цикле (PreIVF-D) [11]. Факторами, предсказываю-

щими кумулятивные шансы живорождения в течение максимум 6 полных циклов (в многовариантной модели), были возраст женщины, продолжительность бесплодия, тип лечения, трубное бесплодие, мужской фактор бесплодия, бесплодие неясной этиологии, ановуляция и предшествующая беременность, при этом возраст объяснял 85% общей вариации, связанной со всеми факторами. Однако в моделях настоящего исследования возраст пациенток не играл столь значимой роли, возможно из-за небольшого возрастного диапазона включенных в исследование пациенток (Me 36 (33–38) лет). Кроме того, в модели PreIVF-D однофакторная связь с живорождением определена для всех выбранных переменных, за исключением необъяснимого бесплодия.

Еще одна модель прогнозирования живорождения в программах ЭКО/ИКСИ на основании 100 переменных позволяла сделать это в диапазоне от <10% до >40% [12], что малопривлекательно для практических целей.

Показатели ЛКТ, полученные в настоящем исследовании с помощью спектрометра ФОТОН-БИО, являются высокоинформативными предикторами наступления беременности и живорождения в программах ЭКО с криопереносом. Точность прогноза с их использованием (80%) превосходит все известные модели прогноза, разработанные ранее (68–72%). Информация о готовности эндометрия к имплантации яйцеклетки перед выполнением ЭКО позволяет принять решение о проведении данной процедуры с высоким показателем успеха либо о необходимости проведения повторных курсов лечения для достижения полного разрешения ХЭ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, положительный исход криопереноса у пациенток с маточной формой бесплодия зависит от таких клинико-анамнестических предикторов, как продолжительность бесплодия менее 5 лет и разрешение хронического эндометрита, при этом значительно отличается в лучшую сторону у пациенток, получавших на прегравидарном этапе комплексное лечение. Персонализированный прогноз у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом, на основании нескольких предикторов, полученных методом лазерного конвексионного тестирования с помощью спектрометра ФОТОН-БИО, позволяет определить готовность эндометрия к имплантации яйцеклетки. Вероятность наступления беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения с криопереносом близка к 99% при достижении значения индекса оксигенации 97,7%, индекса пролиферативной активности — 0,64 у.е., индекса структурированности — 2,2 у.е. с чувствительностью 80 и 75% соответственно.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основываясь на нашем опыте, считаем, что профилирование специфических цитокинов у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом, может быть предложено в качестве прогностических биомаркеров успешности экстракорпорального оплодотворения до переноса эмбрионов и должно быть изучено в дальнейших исследованиях. Модель прогноза наступления беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения с криопереносом, разработанная с помощью нейросетевой технологии, вероятно, позволит еще больше улучшить возможности прогнозирования, а программа для онлайн-калькулятора успеха экстра-

корпорального оплодотворения, разработанная на ее основе, позволит использовать ее в рутинной клинической практике, что является предметом нашей дальнейшей работы.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Остроменский В.В., Дикке Г.Б.

Сбор и обработка материала — Суханов А.А., Дикке Г.Б.

Статистический анализ данных — Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И., Шилова Н.В.

Написание текста — Суханов А.А., Дикке Г.Б.

Редактирование — Суханов А.А., Дикке Г.Б.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(5):951-960. <https://doi.org/10.1111/jog.13937>
- Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and Sterility*. 2018;109(5):832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.022>
- The SART Clinic Summary Report*. The Society for Assisted Reproductive Technology (SART); 2018. Accessed February 11, 2024. <https://www.sartcorsonline.com/>
- van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PM, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *Journal of Advanced Research*. 2014;5(3):295-301. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.05.002>
- Society for Assisted Reproductive Technology. *What are my chances with ART?* Accessed February 11, 2024. <https://www.ivfpredict.com/index-1.html>
- Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IMPOST study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human Reproduction Update*. 2013;19(1):26-36. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms041>
- Lukaszuk K, Kunicki M, Liss J, Lukaszuk M, Jakiel G. Use of ovarian reserve parameters for predicting live births in women undergoing in vitro fertilization. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2013;168(2):173-177. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.01.013>
- Bjercke S, Fedorcsak P, Abyholm T, Storeng R, Ertzeid G, Oldereid N, Omland A, Tanbo T. IVF/ICSI outcome and serum LH concentration on day 1 of ovarian stimulation with recombinant FSH under pituitary suppression. *Human Reproduction*. 2005;20(9):2441-2447. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei101>
- Choi B, Bosch E, Lannon BM, Leveille MC, Wong WH, Leader A, Pellicer A, Penzias AS, Yao MW. Personalized prediction of first-cycle in vitro fertilization success. *Fertility and Sterility*. 2013;99(7):1905-1911. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.016>
- McLernon DJ, Steyerberg EW, Te Velde ER, Lee AJ, Bhattacharya S. Predicting the chances of a live birth after one or more complete cycles of in vitro fertilisation: population based study of linked cycle data from 113 873 women. *BMJ*. 2016;355:i5735. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5735>
- Vaegter KK, Lalic TG, Olovsson M, Berglund L, Brodin T, Holte J. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertility and Sterility*. 2017;107(3):641-648.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.005>
- Xu T, de Figueiredo Veiga A, Hammer KC, Paschalidis IC, Mahalingaiah S. Informative predictors of pregnancy after first IVF cycle using eIVF practice highway electronic health records. *Scientific Reports*. 2022;12(1):839. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-04814-x>
- Ratna MB, Bhattacharya S, Abdulrahim B, McLernon DJ. A systematic review of the quality of clinical prediction models in in vitro fertilisation. *Human Reproduction*. 2020;35(1):100-116. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez258>
- Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, Resta L, de Ziegler D. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertility and Sterility*. 2017;108(2):289-95.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.016>
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2016;105(1):106-110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>
- Zhang Q, Wang X, Zhang Y, Lu H, Yu Y. Nomogram prediction for the prediction of clinical pregnancy in Freeze-thawed Embryo Transfer. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04958-8>

17. Осипова А.Д., Флорова В.С., Кукушкин В.И., Ищенко А.И., Монтанино М.О., Джибладзе Т.А., Хохлова И.Д. Современные аспекты и новые технологии экспресс-диагностики заболеваний эндометрия у женщин в перименопаузе на основе оптической спектроскопии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;4:52-58.  
Osipova AD, Florova VS, Kukushkin VI, Ishchenko AI, Montanino MO, Dzhibladze TA, Khokhlova ID. Modern aspects and new technologies for rapid diagnosis of endometrial diseases in perimenopausal women based on optical spectroscopy. *Voprosy' ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;4:52-58. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-52-58>
18. Зуев В.М., Александров М.Т., Хомерики Т.А., Чернышов Г., Метревели Б.Г., Попов С.Н., Ибойан И.И. Клиническое значение лазерного конверсионного тестирования в диагностике и лечении хронического эндометрита. *Вестник Российской государственной академии дружбы народов. Серия Медицина*. 2012; 6:95-101.  
Zuev VM, Aleksandrov MT, Khomeriki TA, Chernyshov G, Metreveli BG, Popov SN, Iboyan II. Clinical significance of laser conversion testing in the diagnosis and treatment of chronic endometritis. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby' narodov. Seriya Medicina*. 2012;6:95-101. (In Russ.).
19. Суханов А.А., Дикке Г.Б., Кукарская И.И. Лазерное конверсионное тестирование в диагностике хронического эндометрита. Свидетельство о регистрации базы данных №2023625027 от 26.12.2023 г.  
Sukhanov AA, Dikke GB, Kukarskaya II. *Lazernoe konversionnoe testirovanie v diagnostike xronicheskogo e'ndometrita*. Svidetel'stvo o registracii bazy' danny'x №2023625027 от 26.12.2023 g. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18565/aig.2023.190>

Поступила 07.02.2024

Received 07.02.2024

Принята к печати 24.02.2024

Accepted 24.02.2024