

- ческая лекция). М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2013. 48 с.
14. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Календжян А. С. Держим оборону. Коррекция нарушений биоценоза влагалища // *StatusPraesens*. 2011. № 2 (5). С. 70–74.
 15. Рамзина Т. Н., Евка А. А. Применение препарата «Депантол» после лазерных операций на шейке матки и лабиопластики // *Новые технологии в акушерстве и гинекологии*: сб. науч. трудов Дальневосточной регион. науч.-практ. конференции. Хабаровск, 2011. С. 195–197.
 16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.
 17. Роговская С. И., Бадалова Л. А., Гончаревская З. Л. Клинико-экономические аспекты выявления CIN в амбулаторных условиях // *Мать и дитя: мат-лы IV Регион. науч. форума*. М., 2010. С. 373–374.
 18. Роговская С. И., Минкина Г. Н. Кольпоскопическая классификация // *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей* / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 46–52.
 19. Соколова Е. А., Рамзина Т. Н. Опыт лечения обширных лейкоплакий шейки матки с использованием высокочастотной радиоволновой хирургии // *Новые технологии в акушерстве и гинекологии*: сб. науч. трудов Дальневосточной регион. науч.-практ. конференции. Хабаровск, 2011. С. 156–158.
 20. Токтар Л. Р. Хирургическая коррекция тазового дна после акушерской травмы промежности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.
 21. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // *Вестн. РУДН*. 2011. № 5. С. 280–283.
 22. Узденова З. Х., Шогенова Ф. М., Шаваева В. А., Гилясова З. М. Радиохирургическое лечение патологии шейки матки аппаратом «Сургитрон» // *Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума*. М., 2010. С. 535.
 23. Фофанова И. Ю. Роль генитальной условно-патогенной микрофлоры в акушерстве и гинекологии // *Гинекология*. 2008. Т. 10. № 2. С. 52–58.
 24. Хамадьянов У. Р., Гайнутдинов Ф. М., Тихонова Т. Ф., Муллагалина А. З. Современные принципы лечения дисбиозов влагалища и толстой кишки у больных хроническим неспецифическим язвенным колитом // *Мат-лы IV съезда акушеров-гинекологов России*. М., 2008. С. 510–511.
 25. Хамошина М. Б., Радзинский В. Е., Календжян А. С., Рубцова А. Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.
 26. Щербань М. Р. Иммунодефицитные состояния с вирусным синдромом в патологии шейки матки // *Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума*. М., 2010. С. 565–566.
 27. De Vuyst H., Clifford G. M., Nascimento M. C., Madeleine M. M. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta analysis // *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124. N 7. P. 1626–1636.
 28. Krauss-Silva L., Moreira M. E. L., Alves M. B., Braga A. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // *Trials*. 2011. Vol. 12. N 1. P. 239.
 29. Petersen E. E., Magnani P. Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomized, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. N 1. P. 70–75. ■

Библиографическая ссылка:

Календжян А. С., Хамошина М. Б., Шеленина Л. И., Петрова В. Д. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 12–20.

Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции

М. И. Базина¹, А. Т. Егорова¹, Н. А. Ходорович², С. А. Сыромятникова³, А. К. Кириченко^{1, 4}, В. А. Хоржевский⁵

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

³ Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца», г. Красноярск

⁴ Дорожная клиническая больница, г. Красноярск

⁵ Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро

Цель исследования: выявить патогенетические особенности формирования хронического эндометрита (ХЭ) у женщин с трубным бесплодием (ТБ) или невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследованная группа была сформирована из числа 283 женщин, планировавших беременность. Все обследованные были стратифицированы на три группы. В первую вошли 100 женщин с ТБ и верифицированным ХЭ; во вторую — 100 пациенток с НБ в анамнезе и верифицированным ХЭ; в группу контроля — 83 женщины, которые не имели нарушений репродуктивного здоровья. В ходе исследования был проведен подробный клинико-анамнестический анализ, в том числе результатов обследования на урогенитальные инфекции, изучены причины ТБ и НБ, факторы риска развития ХЭ. При эхографии и гистероскопии выделяли три макротипа ХЭ — гиперпластическую, гипопластическую формы и ХЭ без гипер- и гипоплазии; при морфологическом исследовании — полную и неполную формы ХЭ. Иммуногистохимическими методами исследовали рецептивность эндометрия. Период прекоцептивного наблюдения составил 18 месяцев.

Результаты. Установлена частота ХЭ у пациенток с ТБ и НБ (64,5% и 71,4% соответственно, $p < 0,05$). По результатам проведенного исследования представлена модель формирования патологического процесса в эндометрии при хронизации воспаления. Выявлен феномен недостаточной регенерации эндометрия. На основании данных корреляционного анализа показано, что нарастание цитогенности эндометрия запускает каскад структурных изменений во всех компонентах ткани. Полученные данные позволили индивидуализи-

ровать тактику ведения пациенток на этапе прекоцепции. В первой группе у 46% женщин беременность наступила после проведения ЭКО и переноса эмбриона; во второй группе беременность наступила естественным путем в 97% наблюдений; в группе контроля беременность наступила естественным путем в 80 (96,4%) наблюдениях.

Заключение. Отличительной патогенетической особенностью ХЭ у женщин с ТБ и НБ в анамнезе является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла. Формирование данного феномена обусловлено нарастанием цитогенности. Нарушение рецептивности эндометрия вызвано значительным снижением экспрессии рецепторов к эстрогену и ранней гиперэкспрессией рецепторов к прогестерону, что приводит к формированию дисхроноза эпителия желез и ухудшает адгезивные способности ткани. Происходит фиброзирование стромы эндометрия, запускается сложная цепочка патологического ангиогенеза, что вызывает ишемию ткани и усугубляет процессы активации фибробластов и нарушения рецептивности эндометрия. Полученные сведения позволяют расширить представления о патогенезе ХЭ у женщин с ТБ или НБ в анамнезе, оптимизировать систему лечебно-оздоровительных мероприятий на прегравидарном этапе, что способствует реализации репродуктивной функции в исследованной когорте женщин.

Ключевые слова: хронический эндометрит, патогенез, репродукция, причины бесплодия, невынашивание беременности, прегравидарная подготовка.

Chronic Endometritis: Hidden Threat to Reproduction

M. I. Bazina¹, A. T. Egorova¹, N. A. Khodorovich², S. A. Syromyatnikova³, A. K. Kirichenko^{1, 4}, V. A. Khorzhevsky⁵

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³ Three Hearts, Medical Center for Gynecological Endocrinology and Reproduction, Krasnoyarsk

⁴ Road Clinical Hospital, Krasnoyarsk

⁵ Krasnoyarsk Territorial Pathology Autopsy Service

Study Objective: To identify the specific pathogenetic features in the development of chronic endometritis (CE) in women with a history of tubal infertility (TI) or miscarriage.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: The study included 283 women who were planning to become pregnant. All women underwent examination and were stratified into three groups: Group I included 100 women with TI and confirmed CE; Group II included 100 women with a history of miscarriage and confirmed CE; and the control group consisted of 83 women who did not have any reproductive disorders. The study included a comprehensive analysis of clinical and medical-history data, including the results of tests for urogenital infections, and an investigation of the causes leading to TI and miscarriage, as well as risk factors of CE. The following three major types of CE were identified based on ultrasound and hysteroscopy findings: hyperplastic CE, hypoplastic CE, and CE with no hyper- or hypoplasia.

Based on morphology data, we identified complete and incomplete forms of CE. Immunohistochemistry techniques were used to evaluate endometrial receptivity. A pre-conception follow up lasted 18 months.

Results: The study revealed the following frequency of CE: 64.5% in patients with TI and 71.4% in patients who had miscarried ($p < 0.05$). Based on study results, the authors created a model of the pathogenic process in the endometrium in the presence of chronic inflammation. The study showed an incomplete regeneration of the endometrium. Correlation-analysis data showed that an increase in the number of cells in the endometrium triggers a cascade of structural changes in all tissue components. The study findings helped individualize preconception care provided to these patients. In Group I, 46% of women became pregnant following an IVF procedure with embryo transfer. In Group II, 97% of women became pregnant naturally. In the control group, 80 women (96.4%) became pregnant naturally.

Conclusion: A mismatch between the menstrual phase and endometrial morphology is a specific pathogenic feature of CE in women with a history of TI or miscarriage. This phenomenon is caused by an increase in the number of cells in the endometrium. Defects in endometrial receptivity is caused by a considerable reduction in estrogen-receptor expression and an early hyperexpression of progesterone receptors. These changes affect the biological rhythms of glandular epithelium and tissue adhesive properties. Fibrosis develops in the endometrial stroma, and a complicated cascade of abnormal angiogenesis is triggered, resulting in tissue ischemia, enhanced fibroblast activation, and more severe defects in endometrial receptivity.

This information enhanced current knowledge about the pathogenesis of CE in women with a history of TI or miscarriage. It also assisted in improving the system of pre-conception therapeutic and health-restoration measures, which helped study participants restore their reproduction function and, in some cases, have babies.

Keywords: chronic endometritis, pathogenesis, reproduction, causes of infertility, miscarriage, pre-conception care.

Многочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в популяции женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления варьирует от 2,5% до 85%. Именно ХЭ при крайней скудности клинической симптоматики приводит к тяжелым последствиям — невынашиванию беременности (НБ), неразвивающейся беременности, бесплодию, неудачам имплантации в программах ВРТ,

акушерским осложнениям [6, 8–10, 13, 15]. Отсутствие тенденции к снижению распространенности ХЭ многие исследователи объясняют неизменно высокой частотой прерывания беременности путем кюретажа, необоснованными повторными хирургическими вмешательствами в полости матки и неполноценной реабилитацией травмированного эндометрия. В стране с «абортным менталитетом» особую актуальность приобретают реабилитация женщин, перенес-

Базина Марина Ивановна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660034, г. Красноярск, пр-т Красноярский Рабочий, д. 170. E-mail: sonya189@mail.ru

Егорова Антонина Тимофеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660034, г. Красноярск, пр-т Красноярский Рабочий, д. 170. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru (Окончание на с. 22.)

ших хирургический аборт или потерю желанной беременности, и их прегравидарная подготовка к каждой последующей беременности [1, 2, 4, 5, 12].

В настоящее время доказано, что вмешательства в полость матки могут провоцировать деструктивное воздействие иммунокомпетентных клеток на ткани эндометрия и развитие хронического аутоиммунного процесса. Существует понятие рецептивности эндометрия, ее определяют как комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и возможность вынашивания беременности [6, 9].

Однако все еще отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, раскрывающая механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии, что препятствует стандартизации терапии и усугубляет имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне [3, 7, 11, 17, 18, 20, 21].

Анализ литературы последних лет показал, что авторы не акцентируют внимание на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, которые определяют рост распространенности ХЭ. Совершенствование комплекса диагностических и лечебных мероприятий возможно на основе расширения существующих представлений о механизмах развития изучаемого заболевания [14, 16, 19].

Цель исследования: выявить патогенетические особенности ХЭ у женщин с трубным бесплодием (ТБ) или НБ в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период 2012–2014 гг. на клиникских базах кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (зав. кафедрой — д. м. н., профессор А. Т. Егорова), Медицинского центра гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца» (директор — С. А. Сыромятникова), патолого-анатомического отделения Дорожной клинической больницы г. Красноярск (зав. отделением — д. м. н., профессор А. К. Кириченко). В исследовании на этапе прегравидарной подготовки приняли участие 385 женщин в возрасте 19–42 лет, планировавших беременность. Методом дискриминантного анализа когорты исследованных была разделена на три группы: 155 женщин с бесплодием; 140 женщин с НБ в анамнезе; 90 женщин без нарушений репродуктивного здоровья, которые составили группу контроля.

Критерием включения в исследование было морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение ХЭ.

Критерии исключения: тяжелые экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказаниями для наступления

и пролонгирования беременности; генетические и приобретенные значимые тромбофилии; аномалии развития матки; миома матки и эндометриоз; туберкулез и острые инфекционные заболевания.

В группе пациенток с бесплодием из исследования были исключены 55 женщин, из группы НБ — 40, частота выявления ХЭ в данных группах составила 64,5% и 71,4% соответственно ($p < 0,05$).

Далее сформировали группы исследования: *первая группа* — 100 женщин, готовившихся к ЭКО, с ТБ и ХЭ; *вторая группа* — 100 женщин с НБ в анамнезе и ХЭ.

В группе контроля из 90 пациенток из исследования исключили 7: у 2 (2,2%) были выявлены аномалии развития матки, у 5 (5,6%) отмечали эхографические признаки ХЭ.

Группу контроля в итоге составили 83 женщины, не имевшие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и заболеваний репродуктивной системы.

У всех участниц было получено информированное согласие на проведение комплексного обследования и лечения.

В изучаемой когорте пациенток применен комплексный подход к диагностике ХЭ и заболеваний полости матки, включавший неинвазивное эхографическое исследование в сочетании с доплерометрической оценкой маточной гемодинамики, гистероскопию, морфологическое и иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия, взятых на 7–11-й день менструального цикла путем вакуум-аспирации из полости матки, а также аспиратов эндометрия, полученных в ходе гистероскопии. При эхографии и гистероскопии были выделены три макротипа ХЭ: гиперпластическая, гипопластическая формы и ХЭ без гипер- и гипоплазии [9, 11].

Иммуногистохимическое окрашивание производили с использованием панели моноклональных антител, представленных в *таблице 1*, согласно протоколу с применением двухшаговой полимерной системы визуализации EnVision + Dual Link System-HRP (Dako Cytomation, Дания). Уровень экспрессии выражали полуколичественно («слабая», «умеренная», «выраженная») в соответствующем морфологическом элементе.

После прегравидарной подготовки в течение трех менструальных циклов были спланированы фертильные циклы.

Подготовка включала:

- удаление патологических образований эндометрия при гистероскопии под оптическим контролем; антибактериальное лечение по показаниям;
- назначение ЦОГ-2-селективных НПВП;
- коррекцию метаболических и иммунологических нарушений полимерным иммуномодулятором, действующим на фагоцитарное и гуморальное звенья иммунитета, с антиоксидантной активностью (свечи азоксимера бромид 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней);
- реабилитационную терапию антисептиками с учетом обсемененности генитального тракта патогенными инфекциями;

Кириченко Андрей Константинович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии им. П. Г. Подзолкова ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующий патолого-анатомическим отделением НУЗ ДКБ на станции Красноярск ОАО РЖД. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 16. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Сыромятникова Светлана Анатольевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, директор ООО «МЦГЭиР “Три сердца”». 660072, г. Красноярск, ул. 60 Лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

Ходорович Надежда Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: nkhdorovich@mail.ru

Хоржевский Владимир Алексеевич — к. м. н., заместитель начальника по патолого-анатомической работе КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3. E-mail: vladpatholog@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 21.)

- восстановление и сохранение нормальной микрофлоры влагалища (эубиотики *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* в составе препаратов для перорального применения по 1 капсуле 1 раз сутки 7–14 дней или для вагинального использования по 1 таблетке 7 дней);
- гормональную терапию (17β-эстрадиол 1–2–4 мг, дидрогестерон 20–40 мг),
- физиотерапию, магнитотерапию (ПОЛИМАГ, Россия).

Пациенткам первой группы проведены программа ЭКО и перенос эмбрионов с индукцией суперовуляции по короткому протоколу с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (фоллитропина альфа) и антагониста ГнРГ цетрореликса. Эффективность прегравидарных оздоровительных мероприятий определяли по результатам программ ВРТ и естественных фертильных циклов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 5.5. Использовали дескриптивную статистику, анализ связей и различий. Для оценки достоверности различий количественных признаков с распределением, близким к нормальному (по критерию Колмогорова — Смирнова), применяли критерии t Стьюдента и F Фишера, при анализе более двух групп — поправку Бонферрони для множественного сравнения, для ненормально распределенных величин — критерий U Манна — Уитни. Анализ сопряженности изучаемых признаков произведен с помощью критерия Пирсона с поправкой Йетса на численность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки связей между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для ряда факторов рассчитывали показатели ОР по Mantel — Haensel способом, принятым при эпидемиологических исследованиях по методу «случай — контроль».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин колебался от 19 до 42 лет. Средний возраст пациенток с ТБ составил $33,17 \pm 0,42$ года, с НБ — $31,95 \pm 0,45$ года ($p < 0,05$), контрольной группы — $28,30 \pm 0,71$ года ($p < 0,001$ для отличия от первой группы, $p < 0,01$ для отличия от второй). Доля женщин позднего репродуктивного возраста в исследованных группах — 39%, 22% и 4,8% соответственно. Значимые различия по возрасту женщин обследованных групп объясняются тем, что пациентки с ТБ и НБ имели отягощенный репродуктивный анамнез, бесплодие, потери беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности), переносили длительное лечение ВЗОМТ и хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы.

В первой группе продолжительность бесплодия колебалась от 2 до 15 лет и в среднем к моменту проведения исследования и программ ВРТ составила $7,15 \pm 0,44$ года. Доля первичного бесплодия — 26,0%, вторичного — 74,0% ($p < 0,001$). У 33 (44,6%) пациенток с вторичным ТБ в анамнезе имели место срочные роды, эктопическая беременность была также у 44,6% женщин. Медицинские аборт перенесли 37 (50,0%) участниц с вторичным бесплодием. По поводу неразвивающейся беременности (8,1%) и самопроизвольного выкидыша (9,5%) женщинам с вторичным бесплодием было проведено выскабливание стенок полости матки.

Среди пациенток второй группы первичные потери беременности имели место у 58,0%, вторичное невынашивание — у 42,0%. Срочные роды ранее произошли у 42% женщин, преждевременные — у 14%. Частота неразвивающейся беременности составила 71,0%, превысив таковую в первой группе почти в 9 раз ($p < 0,001$). Самопроизвольный выкидыш наблюдался более чем в 5 раз чаще, его частота составила 51,0% ($p < 0,001$). Различий по частоте медицинских абортов не было ($p > 0,05$). Эктопическая беременность имела место в 5,0% случаев ($p < 0,001$).

Таблица 1

Панель моноклональных специфических антител, использованных в исследовании

Антитело	Клон	Тип	Изотип	Разведение	pH	Специфичность
Anti-Human FLT-1/VEGFR1*	поликлональные	RbAb	IgG	RTU	6,0	рецептор 1-го типа фактора роста эндотелия сосудов
Anti-Human FLK-1/KDR/VEGFR2*	поликлональные	RbAb	IgG	RTU	9,0	рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов
Anti-Human VEGF**	VG1	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	фактор роста эндотелия сосудов
CD31 (PECAM-1)**	JC70A	MoAb	IgG1, kappa	1 : 30	6,0	эндотелий сосудов, мегакариоциты, плазматические клетки костного мозга, Т-, В-лимфоциты зоны мантии
CD20**	L26	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	пан-В-клеточный антиген
CD138**	–	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	плазматические клетки (исключая зрелые В-лимфоциты)
CD4**	1F6	MoAb	IgG1, kappa	RTU	9,0	субпопуляция Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы)
ERα**	1D5	MoAb	IgG1, kappa	1 : 250	6,0	рецептор к эстрогену
PR**	PgR636	MoAb	IgG1, kappa	1 : 100	6,0	рецептор к прогестерону

* Производитель — Spring Bioscience (США).

** Производитель — DAKO Cytomation (Дания).

Примечание. MoAb — мышинные моноклональные антитела, RbAb — кроличьи поликлональные антитела, RTU — раствор, готовый к использованию.

У 18 (21,7%) женщин контрольной группы в анамнезе были первые физиологические роды, у 8 (9,6%) первая беременность была прервана медикаментозным абортom без осложнений, что не привело к развитию заболеваний репродуктивной системы. Среднее число беременностей на одну пациентку в группах составило $1,6 \pm 0,020$; $2,3 \pm 0,020$ и $0,3 \pm 0,003$ соответственно ($p < 0,05$ для отличий от первой группы, $p < 0,001$ для отличий от второй группы).

Анализ факторов риска развития ХЭ с определением ОР и силы связи был проведен в объединенной когорте пациенток первой и второй групп (табл. 2). Показано, что клиничко-анамнестическими факторами риска развития ХЭ являются острый послеабортный эндометрит (ОР = 1,439) и послеоперационный перитонит, обусловленный осложнениями аппендэктомии (ОР = 1,430). В то же время ДИ с высокой вариабельностью значений и выявленная сила связи не показали значимого влияния воспалительных заболеваний придатков (ОР = 45,132; ДИ: 6,151–331,167) и хламидийной инфекции (ОР = 2,646; ДИ: 0,987–7,093) на возникновение ХЭ, но они явились значимыми факторами риска развития ТБ (ОР = 1,539; ДИ: 1,325–1,545). Полученные нами данные не отличались от ранее представленных исследований, изучавших вопросы эпи-

демиологии и структуры бесплодия и причины его развития [7, 9–11].

Анализ репродуктивных неудач как факторов риска ХЭ у женщин с ТБ и НБ показал значимый ОР при преждевременных родах в анамнезе (ОР = 1,44; $p = 0,039$), повторных абортах (ОР = 1,503; $p < 0,001$), самопроизвольном выкидыше (ОР = 1,572; $p = 0,001$), неразвивающейся беременности (ОР = 1,597; $p = 0,001$) (табл. 3). Результаты аналогичны данным ранее представленных работ, в которых авторы рассматривали неразвивающуюся беременность как проявление недиагностированного ХЭ [6, 10].

По результатам эхографии и гистероскопии была проведена стратификация по макротипам ХЭ. В группе с ТБ преобладающим явился гиперпластический макротип ХЭ (42,5%), при НБ — ХЭ без признаков гипер- и гипоплазии (58,2%). Для гипопластического макротипа были характерны очаговый фиброз эндометрия и внутриматочные синехии. По совокупности гистероскопических признаков диагноз ХЭ был правомочен у 80,0% пациенток с ТБ и у 81,1% с НБ.

Морфологическое подтверждение ХЭ в группах с репродуктивными неудачами показало ряд различий между пациентками с бесплодием и НБ. Совокупность известных морфологических критериев позволила констатировать, что

Таблица 2

Оценка риска развития хронического эндометрита при воспалительных заболеваниях органов малого таза у обследованных женщин

Признаки	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 200)		Группа контроля (n = 83)		Относительный риск [95%-й доверительный интервал]	Сила связи
	абс.	%	абс.	%		
Острый послеабортный эндометрит	11	5,5	0	0	1,439 [1,330–1,557]	0,130 ($p = 0,029$)
Воспалительные заболевания придатков матки	71	35,5	0	0	45,132 [6,151–331,167]	0,358 ($p = 0,001$)
Послеоперационный перитонит	7	3,5	0	0	1,430 [1,324–1,545]	0,103 ($p = 0,084$)
Хламидийная инфекция	29	14,5	5	6,0	2,646 [0,987–7,093]	0,119 ($p = 0,046$)
Уреаплазменная инфекция	45	22,5	4	4,8	5,734 [1,991–6,515]	0,213 ($p < 0,0001$)
Микоплазменная инфекция	31	15,5	12	14,5	1,085 [0,527–2,234]	0,013 ($p = 0,824$)

Таблица 3

Оценка факторов риска развития хронического эндометрита, связанных с репродуктивным анамнезом обследованных женщин

Факторы риска	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 200)		Группа контроля (n = 83)		Относительный риск [95%-й доверительный интервал]	Сила связи
	абс.	%	абс.	%		
Срочные роды	68	34,0	19	22,9	1,735 [0,962–3,130]	0,110 ($p = 0,065$)
Преждевременные роды	13	6,5	0	0	1,440 [1,330–1,560]	0,141 ($p = 0,017$)
Артифициальный аборт	73	36,5	0	0	0,990 [0,591–1,659]	0,450 ($p = 0,001$)
Медикаментозный аборт	0	0	9	10,8	–	–
Первый аборт	29	14,5	7	8,4	1,841 [0,773–4,388]	0,083 ($p = 0,163$)
Повторные аборты	35	17,5	0	0	1,503 [1,376–1,642]	0,242 ($p = 0,001$)
Самопроизвольный выкидыш	55	27,5	0	0	1,572 [1,425–1,735]	0,316 ($p = 0,001$)
Неразвивающаяся беременность	61	30,5	0	0	1,597 [1,443–1,768]	0,338 ($p = 0,001$)

Примечание. Относительный риск не вычисляется, так как хронический эндометрит является константой b.

в группе ТБ преобладала неполная морфологическая форма ХЭ (81,0%), в группе НБ — полная (68,0%) ($p < 0,05$). В группе контроля сочетаний признаков, характерных для ХЭ, не отмечено.

Корреляционный анализ показал, что независимо от макротипа между основными морфологическими признаками ХЭ существует корреляционная зависимость, при которой вслед за повышением уровня инфильтрации лимфоидными элементами стромы эндометрия формируется неблагоприятное микроокружение — фибротическая реакция стромы, обусловленная формирующимся профибротическим цитокиновым каскадом при ХЭ (выявлена умеренная положительная корреляция: $r = 0,69$; $p < 0,05$).

У пациенток с неполной морфологической формой ХЭ диагностическая ценность метода возрастает при иммуногистохимическом определении субпопуляций лимфоцитов эндометрия — плазматических клеток с фенотипом CD138, Т-лимфоцитов CD4, В-лимфоцитов CD20. Специфическим

иммуногистохимическим признаком ХЭ в когортах женщин с ТБ и НБ явилось увеличение численной плотности данных субпопуляций лимфоцитов в множественных перигландулярных и периваскулярных лимфоплазматических воспалительных инфильтратах. Это несколько отличается от результатов ранее представленных исследований, в которых более детально рассмотрено влияние плазматических клеток на развитие ХЭ [14–17].

Показана роль дисбаланса уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) и его рецепторов 1-го и 2-го типов (VEGFR-1, VEGFR-2) в различных компонентах эндометрия и CD31 в эндотелии сосудов стромы эндометрия всех типов (артерии, вены, лимфатические сосуды) в формировании патологического эндометриального ангиогенеза (табл. 4):

- значительное снижение уровня экспрессии VEGF в цитоплазме эпителия желез и в цитоплазме стромаль-

Таблица 4

Иммуногистохимические показатели факторов ангиогенеза у обследованных пациенток на 7–11-й день менструального цикла (50-й процентиль, min — max)

Показатели		Первая группа, n = 30 (1)	Вторая группа, n = 30 (2)	Группа контроля, n = 30 (3)	P
CD31	эндотелий сосудов стромы	24 21–30	45 21–45	22,5 15–24	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
Фактор роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	110 0–160	0 0–180	180 150–180	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,001$
	цитоплазма стромальных клеток	200 45–210	20 20–210	180 150–210	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
	эндотелий сосудов стромы	14 5–14	14 10–20	14 10–15	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Рецептор 1-го типа фактора роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	30 0–140	10 0–160	16 0–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	цитоплазма стромальных клеток	38 0–80	16 0–160	78 16–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
	эндотелий сосудов стромы	10 0–10	10 0–14	10 10–14	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	35 0–70	35 0–140	70 0–140	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
	цитоплазма стромальных клеток	35 0–80	140 0–160	70 0–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
	эндотелий сосудов стромы	6,5 0–16	16 3–45	3 0–10	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$

Примечания.

1. Первая группа — 100 женщин с трубной формой бесплодия (ТБ) и хроническим эндометритом (ХЭ), вторая группа — 100 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и ХЭ, группа контроля — 83 женщины, не имевшие нарушений репродуктивного здоровья.

2. Иммуногистохимическое исследование проведено примерно у каждой третьей пациентки исследованных групп.

ных клеток сопровождается склеротические изменения стенок спиральных артерий;

- повышение уровня экспрессии VEGFR-2 во всех компонентах эндометрия способствует формированию сосудов стромы, а низкий уровень экспрессии VEGFR-1 не обеспечивает ремоделирование сосудов и приводит к патологическому ангиогенезу в эндометрии;
- высокий уровень экспрессии CD31 при ХЭ вызывает выраженный ангиогенез в строме эндометрия.

Корреляционный анализ между уровнями экспрессии VEGF и CD31, определяющими степень васкуляризации эндометрия, показал минимально выраженную положительную корреляцию в группе контроля. При ТБ выявлена значимая ($p < 0,05$) умеренная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,38$) между уровнем экспрессии VEGF и степенью васкуляризации эндометрия CD31. В группе НБ между исследованными параметрами имела место более выраженная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что хронический воспалительный процесс в эндометрии оказывает альтеративное влияние на сосуды стромы, способствует снижению уровня экспрессии VEGF (пускового фактора ангиогенеза) и ограничивает развитие нормальной сосудистой сети в эндометрии пациенток с НБ и, в меньшей мере, у женщин с ТБ. В ряде ранее представленных работ показано влияние на ангиогенез эндометрия менее специфичного маркера эндотелия сосудов CD34 [18–21].

Отличительной особенностью ХЭ при репродуктивных неудачах является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла (дисхроноз пролиферации железистого эпителия), которое обнаруживали при ТБ в 66,0% случаев, при НБ — в 94,0% и у 20,0% пациенток группы контроля с медикаментозным прерыванием предшествующей беременности. Формирование данного морфологического признака обусловлено закономерными изменениями:

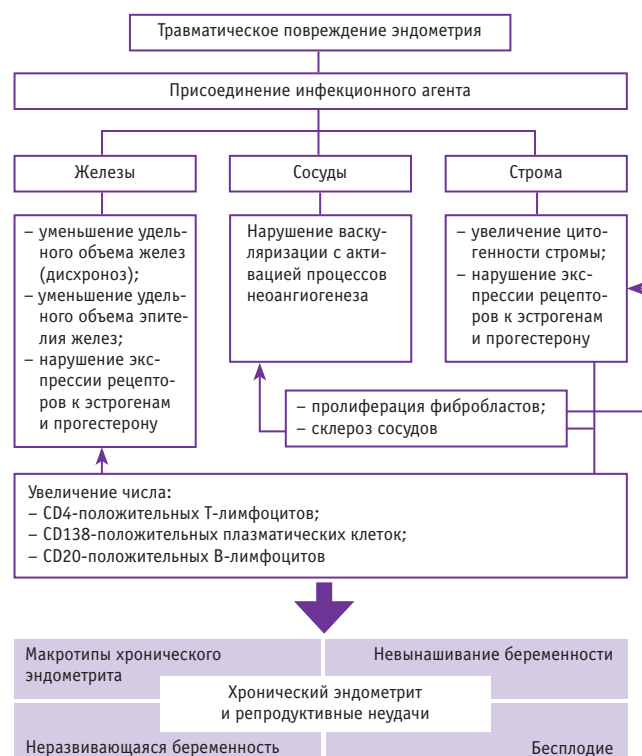
- умеренно выраженной отрицательной корреляционной связью ($r = -0,4$; $p < 0,05$) между уровнем экспрессии рецепторов к эстрогену желез и выраженностью лимфоплазматичной инфильтрации эндометрия;
- общей тенденцией среди пациенток с ТБ и НБ — снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез при нарастании степени инфильтрации эндометрия лимфоидными элементами, в том числе с плазматоидными чертами дифференцировки, которые обеспечивают реализацию иммунного ответа по гуморальному типу.

Сопоставление уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и степени фиброза стромы эндометрия позволило прояснить патологическую цепочку образования гипопластического макротипа ХЭ:

- корреляционный анализ показателей уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и фиброза стромы эндометрия выявил умеренно выраженную отрицательную связь ($r = -0,24$; $p < 0,05$);
- нарастание фиброза стромы приводит к снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и к торможению процессов пролиферации эндометрия;
- полученные данные позволяют предположить, что посттравматическое фиброзирование стромы эндометрия более значимо влияет на снижение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез, чем воспалительные инфильтраты.

На основании проведенного исследования нами представлена концептуальная модель формирования патологи-

Рис. Модель патогенеза хронического эндометрита при репродуктивных потерях



ческого процесса в эндометрии при хронизации воспаленной (рис.).

Полученные результаты позволили унифицировать и апробировать комплекс оздоровительных мероприятий в когортах пациенток с учетом репродуктивных неудач в прекоцепционном периоде и с высокой эффективностью спланировать проведение программ ВРТ при ТБ и фертильных циклов после НБ. Частота наступления беременности на эмбриоперенос при определении уровня хорионического гонадотропина составила 48,0%, маточная беременность подтверждена у 46,0% женщин. У пациенток второй группы беременность наступила естественным путем в 97,0% наблюдений, в группе контроля — в 96,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного исследования можно заключить, что комплексный подход к диагностике хронического эндометрита (ХЭ) при репродуктивных неудачах должен быть основан на стратификации ХЭ по морфо- и макротипам в сочетании с иммуногистохимической детализацией рецептивности эндометрия.


Отличительной патогенетической особенностью ХЭ у женщин с трубным бесплодием (ТБ) и невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла (дисхроноз пролиферации железистого эпителия). Формирование данного феномена обусловлено снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез при нарастании уровня инфильтрации эндометрия лимфоидными элементами и процессов фиброирования стромы. Ранняя гиперэкспрессия рецепторов к прогестерону желез и стромы эндометрия обуславливает нарушения механизмов нормальной пролиферации ткани и способствует развитию гиперпластических процессов. Нарастание цитогенности эндометрия

запускает каскад структурных изменений в железистом, стромальном и сосудистом компонентах ткани. Нарушение рецептивности эндометрия связано со значительным снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и ранней гиперэкспрессией рецепторов к прогестерону в железах и строме, что ведет к формированию дисхроноза эпителия желез и нарушает адгезивные способности ткани. Происходит фиброзирование стромы эндометрия

и запускается сложная цепочка патологического ангиогенеза, что вызывает ишемию ткани и усугубляет процессы активации фибробластов, нарушает рецептивность эндометрия.

Полученные данные позволили расширить представления о патогенезе ХЭ у женщин с ТБ или НБ в анамнезе, оптимизировать систему лечебно-оздоровительных мероприятий на прегравидарном этапе, что способствовало реализации репродуктивной функции в исследованной когорте женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Э. В., Самойлов М. В., Серебренникова К. Г., Цатурова К. А. Особенности экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам у пациенток с бесплодием // *Вестн. НГУ. Серия: Биология, клин. медицина.* 2010. Т. 8. № 4. С. 52–56.
2. Герилевич Л. А., Салмина А. Б., Егорова А. Т., Базина М. И. и др. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Пробл. репродукции.* 2013. № 5. С. 60–63.
3. Дюжева Е. В., Коган Е. А., Калинина Е. А., Кузьмичев Л. Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 7–2. С. 39–45.
4. Казачков Е. Л., Воропаева Е. В., Коваленко В. Л., Казачкова Э. А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // *Арх. патологии.* 2010. № 1. С. 23–26.
5. Овчарук Э. А., Хадарцева К. А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // *Вестн. новых мед. технологий.* 2010. Т. XVII. № 1. С. 181–182.
6. Радзинский В. Е., Запертова Е. Ю., Полина М. Л. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит // *StatusPraesens.* 2011. Т. 5. № 2. С. 30–35.
7. Серебренникова К. Г., Лапшихин А. А., Кузнецова Е. П., Самойлов М. В. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: мат-лы XXI междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека.* СПб., 2011. С. 65–67.
8. Слепнева Г. З., Хоменко Н. В., Елизарьева Т. Ю., Глинская Т. Г. Развитие службы материнства и детства. Организация акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае: информ. письмо. Красноярск, 2013. 62 с.
9. Сухих Г. Т., Шуршалова А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
10. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // *Вестн. РУДН.* 2011. № 5. С. 280–283.
11. Феоктистов А. А., Овсянникова Т. В., Камилова Д. П. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения // *Гинекология.* 2009. Т. 11. № 3. С. 31–34.
12. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // *Гинекология.* 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
13. Fatemi H. M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L., Bourgain C. et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. N 4. P. 1293.e9–1293.e11.
14. Gargett C. E., Healy D. L. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2011. Vol. 4. N 1. P. 49–52.
15. Johnston-Macananny E. B., Hartnett J., Engmann L. L., Nulsen J. C. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 93. N 2. P. 437–441.
16. Lash G. E., Naruse K., Robson A., Innes B. A. et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. N 9. P. 2289–2295.
17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 61. N 5. P. 322–329.
18. Okada H., Tsutsumi A., Imai M., Nakajima T. et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators regulate vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in human endometrial stromal cells // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. N 8. P. 2680–2686.
19. Piltonen T., Puurunen J., Hedberg P., Ruokonen A. et al. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 10. P. 3046–3056.
20. Tang A. W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. N 8. P. 1971–1980.
21. Vacca P., Vitale C., Montaldo E., Conte R. et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells // *PNAS.* 2011. Vol. 108. N 6. P. 2402–2407. 

Библиографическая ссылка:

Базина М. И., Егорова А. Т., Ходорович Н. А., Сыромятникова С. А. и др. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 14 (115). С. 20–27.