

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОЛМЫК  
Вера Александровна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН  
С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ  
АНАМНЕЗОМ

14.03.02 — патологическая анатомия

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Насыров Р.А.

доктор медицинских наук, профессор Кутушева Г.Ф.

Санкт-Петербург — 2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Современной взгляд на проблему хронического эндометрита.....	11
1.2 Рецептивность эндометрия.....	20
1.3 Диагностика хронического эндометрита.....	22
1.4 Ультразвуковое исследование в диагностике хронического эндометрита.....	24
1.5 Морфологическое исследование в диагностике хронического эндометрита...	25
1.6 Иммуногистохимическое исследование при хроническом эндометрите.....	30
1.7 Методы лечения хронического эндометрита .....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц .....	39
2.2 Характеристика базы исследования .....	40
2.3 Методы исследования.....	41
2.3.1 Методы специальных и лабораторных исследований .....	42
2.3.2 Клиническое исследование .....	42
2.3.3 Лабораторные методы исследования .....	43
2.3.4 Дополнительные клинические исследования .....	49
2.4 Методики статистической обработки материала.....	50
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	52
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	60
4.1 Бактериоскопическое исследование.....	60
4.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции.....	61
4.3 Ультразвуковое исследование .....	61
4.4 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования .....	63
4.5 Гистологическое исследование.....	63

4.6 Иммуногистохимическое исследование .....	67
4.6.1 Иммуногистохимическая оценка маркеров местного иммунитета .....	71
4.6.2 Исследование на выявление в эндометрии антигенов вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса .....	74
4.7 Хромато-масс-спектрометрия .....	77
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	83
5.1 Бактериоскопическое исследование.....	84
5.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции.....	86
5.3 Ультразвуковое исследование .....	86
5.4 Морфологическое исследование .....	89
5.5 Иммуногистохимическое исследование .....	91
5.5.1 Экспрессия прогестерона и эстрогена .....	91
5.5.2 Антигены вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса в эндометрии до и после курса лечения .....	95
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ .....	97
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	111
ВЫВОДЫ .....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Одной из наиболее важных причин снижения рождаемости и ранних репродуктивных потерь являются инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов. Большое внимание в последнее десятилетие приковано к проблеме хронического эндометрита (ХЭ) [105, 126]. По данным зарубежных и отечественных авторов, частота встречаемости данной нозологии от 3 до 73% [33, 101, 116, 126, 174, 228]. Важность данной нозологии заключается в том, что большую часть (до 97,6%) составляют женщины фертильного возраста, и этот факт подчеркивает особую значимость ХЭ с точки зрения влияния на возможности деторождения [17, 74, 126]. В большинстве случаев ХЭ протекает латентно и не имеет клинических проявлений инфекции) [64, 154]. Сложности диагностики ХЭ связаны с необходимостью морфологического подтверждения диагноза [76, 139, 140]. Следует отметить, что в литературе данные о роли вирусных агентов в этиологии ХЭ фрагментарны, так же фрагментарно представлены данные о характере морфологических изменений при верифицированной вирусной инфекции. Важным представляется вопрос применения расширенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования по определению параметров местного иммунитета, выявления антигенов вирусов, экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену в диагностике ХЭ. В настоящее время большое значение уделяется использованию хромато-масс-спектрометрии (ХМСМ) в исследовании ХЭ. Отсутствие обобщенных представлений об этиологии и характере морфологических изменений при данной нозологии влечет за собой отсутствие патогенетически обоснованной тактики восстановления репродуктивной функции у пациенток с ХЭ.

## Степень разработанности темы исследования

В качестве методологической и теоретической базы диссертационного исследования использовались работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные проблеме диагностики и лечения хронического эндометрита [3, 7, 87, 101, 105, 153, 222]. По мнению ряда авторов, на сегодняшний день большое количество ХЭ протекает с отсутствием классических гистологических признаков) [13, 23, 48, 76, 77, 139]. Это связано с широким применением антибактериальных препаратов в повседневной практике врачей [50, 130]. В современной литературе встречаются данные, указывающие на вероятную взаимосвязь гиперплазии эндометрия и наличия вирусной инфекции, однако эти данные единичны и требуют дальнейшего уточнения [141, 173]. В исследованиях, проведенных за последние 10 лет, показано, что, несмотря на применение современных диагностических методов, у пациенток с ХЭ в одной трети случаев выявляются стерильный посевы эндометрия, и это еще раз подчеркивает значимость вирусной инфекции в этиологии ХЭ [25, 79, 87, 89, 141]. Особое внимание при верификации ХЭ уделяется ИГХ-исследованию эндометрия [195, 207, 208, 211, 220, 221, 236]. ИГХ является высокоспецифичным и высокочувствительным методом исследования и позволяет не только верифицировать этиологию, но и судить о морфогенезе инфекционного процесса [106], что немаловажно при выборе лечения с целью восстановления репродуктивной функции пациенток. Тем не менее в современной литературе отсутствуют данные о верификации вирусного поражения эндометрия с использованием данной методики. Существует необходимость дальнейшего изучения характера гистологических изменений при ХЭ, что несомненно влияет на частоту выявления данной нозологии [90, 140, 157]. Отсутствуют четкие единые алгоритмы по восстановлению репродуктивной функции и предгравидарной подготовки женщин, основанные на особенностях этиопатогенеза ХЭ [132, 134]. Отсутствуют данные о роли вирусной инфекции, как этиологического фактора ХЭ. Все вышеперечисленные факты и доводы определили цель данной работы.

## Цель исследования

Изучить клинико-морфологические и иммуногистохимические проявления хронического эндометрита с целью разработки тактики восстановления репродуктивной функции у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

## Задачи исследования

1. Уточнить клинико-анамнестические особенности нарушений репродуктивной функции пациенток с ХЭ.

2. Оценить состояние эндометрия по данным гистологического и иммуногистохимического исследований у женщин при ХЭ с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

3. Изучить экспрессию в эндометрии маркеров плазмоцитов (CD138), маркеров местного иммунитета (CD56, CD16, HLA-DR (II)), рецепторов к эстрогену и прогестерону при ХЭ.

4. Провести ИГХ-исследование эндометрия на определение антигенов вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) при хроническом эндометрите.

5. Сравнить результаты хромато-масс-спектрометрии и иммуногистохимического исследования при определении этиологического фактора ХЭ у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

6. Оценить эффективность разработанной тактики восстановления репродуктивного статуса при ХЭ у пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

## Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка результатов гистологического, расширенного иммуногистохимического и клинико-лабораторных исследований хронического эндометрита у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Впервые выявлена частота экспрессии антигенов ВПГ, ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр в эндометрии у пациенток с данной патологией.

Определен характер морфологических изменений при эндометрите у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Выявлена взаимосвязь этих изменений с экспрессией антигенов вирусов и маркеров местного иммунитета.

Разработан способ диагностики вирусной инфекции при эндометрите (патент на изобретение № 2657436).

Впервые при диагностике вирусной инфекции у пациенток с ХЭ проведено сопоставление результатов ИГХ-исследования и ХМСМ-анализа.

По совокупности результатов гистологического, ИГХ и клинико-лабораторного исследований предложена тактика восстановления репродуктивной функции у женщин с отягощенным анамнезом.

## Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные исследования расширяют представления о патогенезе повреждения эндометрия у женщин с ХЭ, которые могут быть использованы в клинической практике при проведении клинико-морфологических сопоставлений. Разработанный в ходе проведенного исследования способ диагностики вирусной инфекции при эндометрите может быть использован как для выявления вирусного антигена, так и для изучения морфогенеза данной патологии, что, в свою очередь,

важно при выборе тактики лечения. Полученные результаты позволяют более детально определить характер морфологических и ИГХ-проявлений хронического эндометрита у пациенток с верифицированной вирусной инфекцией. Данные исследования определили новые подходы к мероприятиям, обеспечивающим сохранение и восстановление репродуктивного статуса женщин с ХЭ.

## Методология и методы исследования

В проведенном исследовании использовались следующие методы: клинический, гистологический, иммуногистохимический, масс-спектрометрический, микробиологический, молекулярно-генетический (полимеразной цепной реакции, ПЦР) и статистический. На проведение работы получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ. Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями статьи № 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 № 390н после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и способами, указанными в п. 1, 3 ст. 3, ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных».

## Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с верифицированным хроническим эндометритом, основным клиническим проявлением которого является невынашивание беременности, в эндометрии определяется экспрессия антигенов ВПГ, ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр (43,5% в группе I и в 58% в группе II).

2. Наличие вирусной инфекции по данным гистологического исследования, как правило, сопровождается отеком стромы (56,5% в группе I и 70% в группе II), воспалительной инфильтрацией стромы (62,2% в группе I и 78,6% в группе II), фиброзом стромы (30,4% в группе I и 33,3% в группе II).

3. Наличие воспалительной инфильтрации, фиброза стромы и отека стромы сочетается с диагностически значимой экспрессией маркера естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в 47% случаев у пациенток группы I и в 69% случаев в группе II и диагностически значимой экспрессией маркера плазматических клеток (CD138) во всех случаях.

4. Для диагностики вирусной инфекции и с целью проведения патогенетического лечения ХЭ и восстановления репродуктивной функции у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом необходимо использовать ИГХ- и ХМСМ-методы в сочетании с клинико-лабораторными и гистологическим исследованиями.

### Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточной по объему выборкой и применением современных методов диагностики. Использованные методы статистического анализа полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Сформулированные на основании проведенной работы положения и рекомендации аргументированы и вытекают из результатов выполненных разноплановых исследований. Материалы диссертационного исследования доложены на II Научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные знания как основа клинической неонатологии и педиатрии» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XIII научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости» (Санкт-Петербург, 2018 г.). Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры патологической анатомии с курсом

судебной медицины и кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 20 декабря 2018 г.

### Публикации по результатам проведенного исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано научных 10 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также получен патент на изобретение (№ 2657436).

### Личный вклад автора

Автором выполнен детальный анализ материалов по изучаемой проблеме, представленных в доступных литературных источниках как отечественных, так и зарубежных авторов, а также разработан дизайн исследования. Непосредственно автором выполнялись: морфологическое и ИГХ-исследования, анализ историй болезни, интерпретация полученных в ходе исследования данных.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 27 рисунками. Библиография включает 245 источников, из которых 158 — отечественных авторов и 87 — иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современный взгляд на проблему хронического эндометрита

Безусловно, к одной из ведущих причин снижения рождаемости следует отнести инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (ИВЗОМТ). Эти болезни поражают органы и ткани, относящиеся к репродуктивной системе, оказывая непосредственное влияние на воспроизводство и продолжение рода [59, 67, 165, 167, 205]. В современной литературе все чаще используется термин «репродуктивные потери». Под ним принято считать бесплодие (первичное и вторичное), неудачи в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий, невынашивание, неразвивающуюся беременность [8, 146]. По данным многих исследований прослеживается четкая параллель между репродуктивными потерями и хроническим эндометритом [5, 131, 142].

Согласно признанному определению, «хронический эндометрит — клинико-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепторный аппарат слизистой оболочки тела матки» [126]. В качестве отдельной нозологической единицы хронический эндометрит был выделен в 1975 г. в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра. Предшествующая длительная дискуссия о наличии хронического воспаления в ткани, испытывающей циклическую трансформацию с ежемесячной десквамацией функционального слоя, была разрешена благодаря Б. И. Железнову (1977) [35]. Именно он доказал, что воспалительный процесс затрагивает также и базальный слой эндометрия. Окончательно понятие хронического эндометрита было утверждено в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра

(МКБ-10): «N71 Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки: эндо(мио)метрит, метрит, миометрит, пиометрит, абсцесс матки» [70]:

- N71.1 Острые;
- N71.2 Хронические;
- N71.9 Неуточненные.

Особую значимость этой нозологии определяет тот факт, что до 97,6% составляют пациентки фертильного возраста [17, 152, 153, 170, 179, 186, 214]. По данным зарубежных и отечественных авторов, частота встречаемости ХЭ колеблется 0,2 до 66,3%, и составляет в среднем 14%. Такие разноречивые данные, вероятнее всего, связаны с отсутствием каких-либо патогномоничных симптомов данной нозологии, значительными трудностями в диагностике и большой частотой диагностических ошибок [33, 41, 100, 116, 117, 129, 145, 149, 222].

По данным различных авторов, у 7,8–24% женщин с бесплодием диагностируется ХЭ. При наиболее распространенном факторе женского бесплодия — трубно-перитонеальном факторе (37,5–37,7%) ХЭ выявляется в 12–68% случаев [13, 22, 41, 57, 115, 216, 229, 153, 155]. Частота выявления ХЭ у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов достигает 60% и более, у пациенток с привычным невынашиванием беременности — 60,5–86,7% [1, 25, 39, 61, 103, 126, 143, 144]. Такая корреляция между привычным невынашиванием беременности и ХЭ не могла остаться незамеченной. По результатам Всемирного конгресса акушеров-гинекологов, который состоялся в Куала-Лумпуре (Малайзия, 2006 г.), единогласно было принято решение всех женщин с невынашиванием беременности рассматривать как пациенток с ХЭ во всех случаях без исключения [87].

По данным статистики, каждый 4–5-й хирургический аборт имеет осложнения в виде гнойно-воспалительного процесса. По мнению В. Е. Радзинского, проблема абортов в современном государстве недооценивается и достигает национальных масштабов: 60% беременностей заканчиваются

прерыванием (40% — искусственно, 20% — самопроизвольно), также искусственным прерыванием заканчивается 30% первых беременностей. Зачастую не проводится реабилитация женщин, перенесших прерывание беременности, что в свою очередь приводит к неизбежным последующим репродуктивным потерям [99, 102–105].

На сегодняшний день отсутствуют четкие единые алгоритмы по восстановлению репродуктивной функции и предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Данная категория пациенток является большим резервом для повышения фертильности и улучшения перинатальных исходов у женщин с репродуктивными потерями [90, 132].

В группу риска по развитию ХЭ следует относить всех пациенток с инвазивными вмешательствами в полость матки (гистероскопия, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, выскабливание полости матки и др.), инфекционно-воспалительные осложнения после беременностей и родов, внутриматочная контрацепция, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), бактериальный вагиноз, деформации полости матки [127, 145, 154, 158]. Также возможна первичная хронизация воспалительного процесса в эндометрии у пациенток с нарушением фактов локальной резистентности на фоне вторичных иммунодефицитных состояний [11, 28].

Как свидетельствуют данные литературы, ХЭ — это инфекционный или реактивный процесс множественной этиологии [87, 111, 140, 154, 158, 164, 218, 222]. В подавляющем количестве случаев ХЭ развивается непосредственно в эндометрии из-за внедрения экзогенных микроорганизмов и является первичным заболеванием. Возбудители ХЭ могут как передаваться половым путем при отсутствии барьерного метода контрацепции, так и будучи условно-патогенной микрофлорой попадать в полость матки во время различных инвазивных манипуляций [85, 109]. До сих пор среди ученых различных стран отсутствуют обобщенные представления об этиологии ХЭ. Пока не разработан единый алгоритм обследования и лечения женщин с ХЭ [101].

По этиологическому фактору выделяют специфический (специфическая флора в эндометрии не выявляется) и неспецифический эндометрит (хламидийный, бактериальный, вирусный, грибковый, протозойный, паразитарный) [139, 165, 166, 200, 202, 208, 215, 231].

По мнению ряда авторов, значимую роль в развитии ХЭ сегодня отводят облигатно-анаэробным микроорганизмам — бактероидам, пептострептококкам в совокупности с микоплазмами и гарднереллами и факультативно-анаэробным микроорганизмам (эшерихии, стрептококки группы В, энтерококки) [13, 20, 134, 145]. Так, по данным исследования, проведенного О. В. Бурменской в 2014 г., было сделано заключение, что основную роль в развитии ХЭ играют микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенным (*Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella* spp./*Porphyromonas* spp., *Enterobacteriaceae*) [16].

Данные исследований, проведенных за последние 10 лет, демонстрируют, что, несмотря на активное развитие микробиологии, у пациенток с ХЭ частота выявления микробных возбудителей в эндометрии сократилась с 71 до 37% [87]. Некоторые ученые считают, что это связано с недостаточной детекцией возбудителей, особенно в случае вирусной инвазии [126]. По результатам исследования, проведенного в 2012 г. А. Л. Унанян, при невынашивании беременности, связанном с ХЭ, чисто бактериальная контаминация полости матки была в 12,3% случаев, бактериально-вирусная — 55,6%, моновиральная контаминация — 31,9% [134]. Также часть авторов отводят вирусам главную роль в неудачных попытках ЭКО и переноса эмбрионов [152, 188].

На сегодняшний день уже доказана прямая взаимосвязь между дисбиотическими изменениями во влагалище и ХЭ. В исследовании, проведенном Л. И. Мальцевой, было обследовано 176 женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. Производили микроскопическое и культуральное исследование отделяемого из влагалища и сопоставление его с полученным у этих же пациенток аспирином из полости матки. У 36% женщин с бактериальным вагинозом из влагалища выделены *Gardnerella vaginalis* в высоком титре, у 20% — грибы *Candida*, у 66% — *M. hominis* и *U. urealiticum*. В эндометрии,

полученном путем аспиратов из полости матки, было выявлено значительное микробное обсеменение, схожее с данными, полученными из влагалищного отделяемого [66]. По данным, полученным Н. А. Гомболевской и соавт. (2016), бактериальный вагиноз во влагалище выявляется у 70% женщин с наличием условно-патогенной микрофлоры в посевах из полости матки [25]. Значимую роль в этиологии ХЭ отводят *Chlamydia trachomatis*, хотя данный патоген все реже выделяется в посевах эндометрия. По данным разных авторов, частота детекции *Chlamydia trachomatis* в эндометрии составляет 2,3–70,6% [40, 165, 167, 216, 229]. Наиболее часто *Chlamydia trachomatis* выявляется у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Результаты исследования, проведенного в 2016 г. Ю. А. Петров, говорят о том, что для ХЭ, как правило, свойственна полимикробность, которая формируется за счет прогрессивно усугубляющегося иммунного статуса. Таким образом, за счет нарушенной иммунорезистентности формируются условия для вовлечения в воспалительный процесс новых видов микроорганизмов [89].

Данные о роли вирусной инфекции в этиологии ХЭ на сегодняшний день противоречивы. Это связано в первую очередь с большими трудностями в диагностике. Хотя некоторые авторы большое значение в этиологии ХЭ отводят ВПГ и ЦМВ [9, 81, 176], особое место в развитии ХЭ принадлежит герпетической инфекции. Ее распространенность среди всего населения достигает 90%, однако поражение вирусной инфекцией активно нарастает, начиная с юношеского и молодого возраста. Ухудшение экологической обстановки, рост стрессовых ситуаций, нерациональное назначение лекарственных препаратов приводят к увеличению частоты иммунодефицитных состояний, на фоне которых происходят активация и генерализация персистирующей герпетической инфекции [172]. В своем исследовании Л. А. Марченко показала, что у 66% пациенток с диагностированным ХЭ выявлялся антиген ВПГ, при этом в 1/3 случаев это был единственный инфекционный агент [68]. Герпетический эндометрит зачастую возникает у пациентов с атипичными и бессимптомными формами генитального

герпеса, и, как правило, до 80% эндометритов, вызванных ВПГ, имеют атипичное и бессимптомное течение [65, 68, 150]. Длительная персистенция вирусного агента в полости матки способствует развитию местного иммунодефицита. На фоне местного иммуносупрессивного состояния происходит вторичная активация вирусной инфекции, далее вслед за вирусной инфекцией активизируется бактериальная флора. Таким образом, запускается аутоиммунный механизм воспалительной реакции, который, даже в случае элиминаций инфекционного агента, играет основную роль в формировании маточного фактора бесплодия [56].

Не менее интересно мнение ряда авторов, которые, опираясь на низкую частоту выявления обсемененности полости матки микробами, полагают, что роль бактериального фактора в развитии ХЭ незначительна. Главную роль в развитии ХЭ они отводят травмирующему фактору [115, 127, 136, 142].

Большое количество исследований, посвященных ХЭ, несомненно, обусловлено попыткой повлиять на механизмы, ведущие к нарушению физиологических процессов в эндометрии, который служит «колыбелью» для nidации плодного яйца. Воспаление является защитной и в то же время приспособительной реакцией организма на произвольное местное повреждение, которая состоит из нескольких стадий: альтерация, расстройство микроциркуляции и пролиферация. Каждая из стадий направлена на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего фактора и дальнейшее восстановление [85]. Главенствующую роль в восстановлении отводят макрофагам, поскольку именно они берут на себя функцию продукции фактора роста фибробластов и индуцируют образование микрососудов. За пролиферативной стадией следует стадия регенерации, которая включает в себя разрастание соединительной ткани и новообразование кровеносных сосудов [25, 44, 65, 82]. Воспалительный процесс, длящийся 2 мес и более, расценивается как хронический. Для хронического воспалительного процесса характерно нарушение эрадикации повреждающего агента. В отличие от острого воспалительного процесса, когда в поврежденной ткани скапливаются полиморфно-ядерные лейкоциты, при хроническом воспалительном процессе в ткани обнаруживаются

моноциты и лейкоциты, которые в свою очередь и формируют мононуклеарные инфильтраты [25, 82].

Ряд авторов придерживаются мнения, что главенствующую роль в патогенезе ХЭ играет такой классический стимулятор, как бактериальный эндотоксин [95, 222]. По механизму развития ХЭ относится к хроническому продуктивному интерстициальному воспалению [85], для которого характерно формирование клеточного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток с исходом в формирование склероза. Для склеротических изменений при ХЭ, как правило, характерна обратимость, поскольку отмечается преобладание коллагена III типа, который деградирует под воздействием коллагеназ III типа [126].

Персистенция микроорганизмов в эндометрии приводит к активации медиаторов воспаления. После активации медиаторов воспаления происходят следующие явления: начинается хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, нарушается микроциркуляция, активируются нейтрофилы, макрофаги [85, 168, 177]. Для патогенеза ХЭ характерно волнообразное течение. Макрофаги в очаге воспаления синтезируют цитокины (интерлейкины IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )). Цитокины, в свою очередь, активируют лимфоциты и факторы роста (TNF- $\alpha$ , VEGF, EGF, IGFs, IGF-1,2, FGFs, KGF), способствующие клеточной пролиферации Т- и В-лимфоцитов, тромбоцитов. Они отвечают за рост капилляров, способствуют процессам ангиогенеза, образуя проангиогенные факторы, влияющие на пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток [85, 204]. В зоне воспалительного процесса активированные макрофаги синтезируют ферменты и активные формы кислорода и перекиси водорода. Таким образом, запускается процесс, который ведет к повреждению клеточных мембран и внеклеточного матрикса. Из-за этих процессов развивается сосудистая сеть и посредством антиангиогенных факторов, таких как тромбоспондин-1 (TSP-1) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), начинается апоптоз эндотелиальных клеток [126, 190, 203]. Как следствие воспаления в эндометрии происходит деструкция с последующим

изменением структуры и нормальной циклической трансформации поврежденной ткани [85, 168, 177]. TNF- $\alpha$  — медиатор воспаления и клеточного иммунитета. Он способствует активации гранулоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток. Также он способствует пролиферации и дифференцировке фибробластов, нейтрофилов, гемопоэтических клеток, эндотелиальных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Будучи модулятором активации и пролиферации оказывает значимое влияние на регуляцию воспалительного процесса, стимулирующее влияние на продукцию IL-1, IL-6 [85]. Как следствие выброса провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО IL-1), происходит стимуляция лимфоцитов (CD56, CD16) [63], макрофагов (CD-68 или альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ)) [128], плазматических клеток (CD138 или syndecan-1 (синдекан-1)) [230], фибробластов, высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления [72, 84, 92, 128, 160]. К еще одной немаловажной функции макрофагов относят синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). VEGF считается одним из самых важных регуляторов ангиогенеза в эндометрии. Основная его функция — повышение пролиферативной активности клеток эндотелия сосудов в эндометрии. Активация ангиогенеза происходит только при регенерации после повреждения ткани. Помимо макрофагов VEGF синтезируется клетками железистого эпителия и стромы эндометрия. Максимальная экспрессия фактора отмечена в период наибольшей пролиферативной активности (секреторная фаза) [152, 160, 203].

Некоторые авторы расценивают хронический воспалительный процесс в полости матки как аутоиммунный, инициированный инфекцией и протекающий как самостоятельный патологический процесс [85, 138]. Влияние иммунной системы на развитие и поддержание инфекционно-воспалительных процессов органов малого таза рассматривается относительно недавно [90, 137]. Дестабилизированная иммунная система на фоне вторичного иммунного дефицита является одной из ведущих причин развития и течения ХЭ [95, 117]. Под действием токсических факторов возникают подавление фагоцитарной активности лейкоцитов и фагоцитоз полиморфноядерными лейкоцитами по типу

незавершенной реакции [122]. Также происходит поликлональная Т-клеточная активация, которая провоцирует экспрессию в эпителиальных клетках антигенов системы тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens, HLA). Изначально активированные лимфоциты приводят к развитию заболевания. Далее, даже после элиминации инфекционного агента, аутоантигены способствуют поддержанию воспалительного процесса [6].

Ряд открытий, произведенных за последние несколько лет, позволили несколько иначе взглянуть на хронический воспалительный процесс и в целом на ХЭ. Этому способствовало открытие новых фигурантов воспалительной реакции — инфламмосомы [87]. Инфламмосома представляет собой мультибелковый комплекс, который, как оказалось, способствует закреплению и поддержанию воспалительной реакции [235]. Сборка инфламмосомы происходит в дендроцитах, которые в свою очередь являются «инспекторами» иммунной системы. При распознавании чужеродного микроорганизма дендроциты начинают внутри себя сборку инфламмосом. После результативного иммунного ответа на патоген происходит «демонтаж» инфламмосом. Таким образом, в основе хронизации воспалительного процесса лежит нарушение сборки или «демонтажа» инфламмосом. Недезинтегрированные комплексы инфламмосом постоянно провоцируют воспалительную реакцию, стимулируя образование провоспалительных цитокинов [87].

Для неспецифического ХЭ, в развитии которого основную роль играет аутоиммунный синдром, главными маркерами являются инфильтрация эндометрия CD16, CD56, NK, HLA-DR и нарушение рецепторного аппарата эндометрия [72]. В исследовании Х. Б. Ахметова [7] было показано, что одним из самых важных морфологических признаков ХЭ с аутоиммунным характером воспалительной реакции является наличие «лимфоидных фолликулов», представляющих собой очаговое скопление лимфоцитов, фиброз и атрофия стромы эндометрия.

Таким образом, обобщая все вышесказанное, можно выделить следующие причины развития и течения хронического воспалительного процесса в полости

матки: продолжительная стимуляция иммунокомпетентных клеток, обусловленная длительным существованием в половом тракте инфекционных агентов; повышенная выработка провоспалительных цитокинов; сбой в работе местного и общего иммунитетов; активация в эндометрии фиброза и склероза на фоне нарушения тканевого гомеостаза [25].

## 1.2 Рецептивность эндометрия

Эндометрий — это орган-мишень для половых гормонов. Чувствительность к половым гормонам осуществляется благодаря специфическим рецепторам. Адекватная реакция рецепторного аппарата эндометрия на половые гормоны является важной и неотъемлемой частью для наступления беременности. Еще в 1945 г. Р. Viganò и соавт. пришли к мнению, что оплодотворенная яйцеклетка может прикрепиться в любом месте человеческого организма за исключением нерецептивного эндометрия [55]. Согласно Е. А. Коган, под рецептивностью эндометрия следует подразумевать комплекс его структурно-функциональных характеристик с четкими временными и пространственными промежутками, определяющих способность к имплантации [48]. Имплантация — сложный процесс, контролируемый гормонами, цитокинами и факторами роста. Залогом успешной имплантации является наличие рецептивного эндометрия и полноценного взаимодействия между ним и зародышем [83, 84, 187]. Основным фактором, определяющим адекватную реакцию эндометрия на половые гормоны, является его гистологическая структура в «окно имплантации», соответствующая началу средней секреторной фазе цикла [155]. В этот период на апикальной поверхности эпителиоцитов формируются «пиноподии» — ультраструктурные выросты цитоплазмы [55, 77]. Выделяют четыре стадии развития пиноподий — начальные, развивающиеся, развитые и регрессирующие. Начальная стадия развития пиноподий появляется уже на 6 день после пика лютеинизирующего

гормона, далее формируются развивающиеся пиноподии в виде тонких и гладких выростов. После исчезновения тонких выростов на апикальной поверхности мембраны эпителиоцитов формируются выпячивания, напоминающие лепестки роз — развитые пиноподии, которые существуют 48 ч и подвергаются обратному развитию [55, 77, 156]. Для ХЭ характерна неполноценность «окна имплантации», что проявляется либо в практически полном отсутствии пиноподий, либо в отсутствии пиноподий в развитой стадии [160, 217]. На фоне воспалительного процесса происходят патоморфологические изменения структуры эндометрия в виде атрофии либо гиперплазии желез, фиброза стромы, склеротических изменений спиральных артерий, что ведет к нарушению секреторной функции [9, 223, 226].

Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в железах и строме эндометрия различается в зависимости от фазы цикла [84]. Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону (PR) и эстрогену (ER) наблюдается в фазу ранней пролиферации. Максимальная экспрессия рецепторов к PR и ER отмечается в среднюю и позднюю фазы пролиферации, при этом пик экспрессии, как правило, приходится на овуляцию. Далее в раннюю и среднюю фазы секреции происходит резкое снижение экспрессии рецепторов к ER и постепенное, более длительное снижение экспрессии рецепторов к PR [27, 158].

Не вызывает никакого сомнения, что при развитии хронического воспалительного процесса в полости матки нарушается рецепторная функция эндометрия. При хроническом воспалительном процессе в полости матки происходят активное образование фибробластов и активизация апоптоза функционального слоя. Все эти процессы неизбежно приводят к снижению восприимчивости рецепторного аппарата [8, 48, 62, 146, 207, 242]. По данным литературы, у женщин с бесплодием и диагностированным ХЭ определяется смещение пика уровня экспрессии рецепторов к ER и PR в сторону поздней стадии пролиферации. В своем исследовании А. Р. Котиков (2006) [156] показал, что при хроническом воспалительном процессе в полости матки происходит снижение экспрессии рецепторов к ER в меньшей степени по сравнению со

снижением экспрессии рецепторов к PR. Именно нарушение рецепторного аппарата эндометрия объясняет то несоответствие толщины эндометрия к дню менструального цикла, которое очень часто можно диагностировать при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза у пациенток с ХЭ [126].

На сегодняшний день известно более 30 эндометриальных белков, которые оказывают важное влияние на имплантацию [10, 163, 164, 239]. Один из них — гликоделин (альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ), CD68). Гликоделин играет немаловажную роль в развитии эмбриона, локально подавляя иммунный ответ матери [10, 48, 128, 204]. Ряд авторов в своих работах расценивают его как показатель восстановления морфофункционального состояния эндометрия на фоне ХЭ и недостаточности лютеиновой фазы [10]. Интересен факт, что так же имеются описания участия в имплантации syndecan-1 (SDC-1, CD138). Syndecan-1 входит в состав плазматических клеток, которые в свою очередь являются маркером ХЭ [166, 199, 200, 202, 230, 231].

### 1.3 Диагностика хронического эндометрита

Данные о распространенности ХЭ среди женского населения весьма противоречивы. Ряд авторов считают, что ХЭ диагностируется чуть ли не у четверти «здоровых» женщин в России [105]. Трудности в диагностике ХЭ зачастую связаны с его бессимптомным и вялотекущим течением [127]. В настоящее время отсутствуют критерии поэтапной диагностики данного заболевания и программы по восстановлению репродуктивной функции женщин с наличием ХЭ [103]. Тема ХЭ и его влияния на репродуктивную функцию за последние годы привлекла внимание большого количества ученых, так как именно эти женщины являются резервом для повышения фертильности и снижения количества репродуктивных потерь. Несмотря на широкий спектр

клинико-лабораторных и инструментальных методов, доступных в диагностике ХЭ, постановка диагноза ХЭ вызывает значительные трудности [22, 51, 131].

По мнению отечественных исследователей, более чем в 80% случаев у пациенток с ХЭ основными проявлениями заболевания считаются нарушения репродуктивного статуса в виде привычного невынашивания беременности и бесплодия [1, 5, 32, 47, 61, 98, 103, 131]. Однако некоторые ученые к основным клиническим симптомам ХЭ относят перименструальные кровянистые выделения, которые, по их данным, наблюдаются в 93% случаев, и увеличение объема теряемой крови во время менструации, выявляющееся в 60% случаев [8, 146]. Согласно классификации FIGO PALM-COEIN, инфекционная патология эндометрия является одной из причин аномального маточного кровотечения [184]. По мнению других отечественных исследователей, такие клинические признаки, как межменструальные кровянистые выделения, дисменорея, меноррагии, становятся менее специфичными для ХЭ [61, 92]. Эти данные подтверждаются исследованием, проведенным К. Kitaya, Т. Yasuo в 2011 г. [208, 209], по результатам которого у каждой четвертой пациентки с репродуктивными потерями в анамнезе наблюдалось отсутствие каких-либо симптомов. При этом выявлена взаимосвязь между наличием в строме эндометрия плазматических клеток и морфологическим несоответствием эндометрия [208].

Частота выявления ХЭ среди общего количества биопсий эндометрия составляет 2,3–19,2%. Диагностические подходы верификации ХЭ непрерывно видоизменялись на протяжении последних десятилетий [154]. Сегодня диагноз базируется на комплексной оценке целого ряда клинических, морфологических, инструментальных данных. Анализируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что проблемы диагностики ХЭ остаются актуальными и требуют оптимальных решений с учетом современных знаний и диагностических возможностей [126, 240].

Важным этапом алгоритма диагностики ХЭ должен быть детальный анализ жалоб и анамнестических данных. Ключевым моментом при этом является

выявление групп риска. В группу риска следует отнести пациенток с наличием в анамнезе:

- 1) ИППП (особенно вирусной инфекции и хламидиоза), а также воспалительных заболеваний органов половой системы;
- 2) операций на органах малого таза (особенно сопровождавшихся внутриматочными манипуляциями);
- 3) осложнений беременностей и родов;
- 4) длительного ношения внутриматочных спиралей;
- 5) частой смены половых партнеров без применения барьерных методов контрацепции.

#### 1.4 Ультразвуковое исследование в диагностике хронического эндометрита

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относят к неинвазивным методам диагностики ХЭ [118, 169]. С целью диагностики ХЭ ультразвуковое исследование рекомендуется проводить на 5-7-й день менструального цикла. Ультразвуковые критерии ХЭ были сформулированы Н. В. Демидовым в 1993 г. [30, 31]. К основным признакам ХЭ относят:

- 1) изменение толщины эндометрия;
- 2) повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу;
- 3) неоднородная эхоструктура эндометрия;
- 4) атрофия эндометрия при длительно текущем процессе;
- 5) наличие инородного тела в полости матки (внутриматочный контрацептив, фрагменты скелета плода после неполного аборта) как провокатора воспаления;
- 6) неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов;
- 7) расширение вен миометрия более 3 мм и параметрия более 5 мм;

- 8) неровный контур эндометрия;
- 9) диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия;
- 10) синехии в полости матки, определяемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки;
- 11) гиперэхогенные включения в проекции базального слоя;
- 12) газообразные пузырьки в полости матки;
- 13) неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки.

УЗИ в диагностике ХЭ является дополнительным методом исследования, основная задача которого — выявление ультразвуковых признаков наличия хронического воспалительного процесса, соответствия толщины эндометрия с изменениями в яичниках в зависимости от фазы менструального цикла, а также другой патологии органов малого таза [54, 93].

### 1.5 Морфологическое исследование в диагностике хронического эндометрита

Эндометрий является «зеркалом», отражающим патологические процессы, происходящие в органах малого таза при ИВЗОМТ [83]. Сложности диагностики ХЭ связаны с необходимостью морфологического подтверждения диагноза [139, 140]. Несмотря на то что все инвазивные вмешательства в полость матки сами по себе являются предрасполагающим фактором в развитии ХЭ, на сегодняшний день это единственный достоверный способ в постановке диагноза. На смену выскабливанию полости матки, требующему госпитализации в стационар, пришел менее травматичный метод диагностики — аспирационная биопсия эндометрия, которую возможно проводить в амбулаторных условиях. При этом диагностическая точность данного исследования соответствует 85–98% [178].

Данный метод имеет ряд преимуществ над выскабливанием полости матки: возможность проведения в амбулаторных условиях без какого-либо анестезиологического пособия, простота выполнения [153]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ХЭ следует считать морфологическое исследование эндометрия [61, 88, 92, 117, 120, 124, 143, 168, 171, 177, 187, 195, 218]. Для более точной диагностики ХЭ и исключения ошибочных морфологических заключений материал следует забирать на 7–10-й день менструального цикла [2]. По мнению некоторых авторов данный временной диапазон может быть расширен до поздней стадии пролиферации (11-й день менструального цикла) [17, 49, 93]. Исследование в более позднюю фазу, как правило, приводит к ошибочной диагностике ХЭ, так как в этот период наблюдаются физиологический отек стромы, незначительная инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами, что не может рассматриваться как патологический процесс [35, 57].

По мнению ряда авторов, не существует четкого разделения между острым и хроническим воспалением в эндометрии. Это связано с тем, что при морфологическом исследовании воспалительные инфильтраты, как правило, схожи по составу [211, 226]. Также по мнению ряда авторов, на сегодняшний день большое количество ХЭ протекает с отсутствием классических признаков при гистологическом исследовании. Это связано с широким применением антибактериальных препаратов [50, 130].

Сформулированы следующие гистологические признаки ХЭ: наличие воспалительных инфильтратов, располагающихся чаще очагово и имеющих вид «лимфоидных фолликулов», состоящих из лимфоцитов и макрофагов; развивающихся за счет гиперплазии актиновых миофибрилл гладкомышечных клеток, склеротические изменения стенок спиральных артерий, а также очаговый фиброз стромы [56, 61, 90, 117, 124, 133, 139]. Также существует мнение, что в норме «лимфоидные фолликулы» могут выявляться в эндометрии. Таким образом, присутствие в эндометрии только этого маркера не может быть расценено как наличие воспалительного процесса [187, 217, 232].

Довольно часто в гистологическом препарате выявляют лишь один-два признака из вышеперечисленных общепризнанных критериев («неполная морфологическая картина ХЭ»), что вызывает большие трудности в постановке диагноза [153]. Формирование полной или неполной морфологической картины ХЭ зависит от индивидуальных особенностей организма, длительности патологического процесса, свойств инфекционного агента [153]. Однако необходимо учитывать, что такие морфологические признаки, как очаговая лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация, наличие склеротических изменений стенок спиральных артерий, эозинофилов, очагового фиброза стромы, служат лишь косвенными признаками ХЭ. Также важно учитывать, что большое количество иммунокомпетентных клеток (Т-клетки, нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки) в норме могут выявляться в эндометрии, и их количество зависит от фазы менструального цикла [206, 208, 217]. Большая часть морфологов сходится во мнении, что для верификации ХЭ обязательно выявление плазматических клеток, которые не обнаруживаются в здоровой ткани эндометрия [159, 160, 189, 208]. Впервые плазматические клетки в строме эндометрия как признак ХЭ были описаны в 1908 г. [189]. Среди гистологических признаков ХЭ наличие стромального инфильтрата плазматических клеток в эндометрии — самый специфичный и чувствительный признак [207]. В своей работе О. К. Хмельницкий (1996) указывает на большую вероятность гипердиагностики данной нозологии. Это связано с тем, что в строме предменструальной фазой и во время нее часто обнаруживается нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация. Важно учитывать, что в предменструальную и менструальную фазы цикла имеется равномерная инфильтрация стромы полинуклеарами и лимфоцитами, при этом плазматические клетки в инфильтрате отсутствуют. При эндометрите инфильтрат обнаруживается вокруг сосудов и желез [78, 139]. Таким образом, для постановки диагноза ХЭ при увеличении  $\times 400$  достаточно диагностировать в одном поле зрения 5 нейтрофилов и более и одной плазматической клетки при увеличении  $\times 120$  [8, 243]. Плазматические клетки имеют эксцентричное ядро и перинуклеарное гало. Обнаружение

плазматических клеток при обычной световой микроскопии зачастую становится большой проблемой [45, 166]. Это связано с тем, что часть клеток, присутствующих в эндометрии (стромальные фибробласты и мононуклеарные клетки), визуально напоминают плазматические клетки [166, 173]. Последнее время обсуждается еще один критерий ХЭ — обнаружение эозинофилов (CD14) в ткани эндометрия [160]. С диагностической точки зрения эозинофилы имеют ряд преимуществ по сравнению с плазматическими клетками. Они довольно легко обнаруживаются при помощи световой микроскопии в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином [200].

В. П. Сметник (2007) в свою очередь считает, что ХЭ — клинко-анатомическое понятие, и выделяет следующие морфологические варианты:

- атрофический, при котором отмечаются дистрофически-атрофические изменения эндометрия, смешенного — чередование участков дистрофии и фиброза;
- кистозный, характеризующийся сдавлением протоков желез фиброзной тканью; при этом наблюдается сгущение их содержимого, и образуются кисты;
- гипертрофический, сопровождающийся гиперплазией слизистой оболочки [45].

Наряду с апоптозом в ткани параллельно происходит и пролиферация. Тканевой гомеостаз поддерживает баланс между этими двумя разнонаправленными процессами. Как следствие нарушения баланса в ту или иную сторону, формируется атрофия или гиперплазия эндометрия. Также необходимо отметить, что ряд авторов ассоциируют преобладание пролиферации в виде полипов эндометрия и гиперплазии с вирусной инвазией [126]. Так, по данным результатов исследования, проведенного Л. И. Мальцевой (2015), наличие вирусной инфекции в эндометрии всегда сопровождалось очаговой железистой гиперплазией в сочетании с признаками ХЭ. В ходе исследования авторами был сделан вывод, что косвенными признаками наличия вирусной инфекции в эндометрии является очаговая гиперплазия эндометрия [66, 141].

В своей работе В. Ю. Олейник (2016) описывает корреляцию между персистирующим инфекционным агентом в эндометрии и макротипом ХЭ. Таким образом, при наличии диагностически значимых титров кишечной палочки, энтерококка, анаэробов и бактероидов определялся дистрофический макротип ХЭ, при наличии хламидийной инфекции, ВПГ — гиперпластический макротип ХЭ, при наличии микоплазм с ВПГ — смешанный макротип ХЭ [86].

По данным литературы, не смотря на то, что лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фибротическая трансформация эндометрия являются морфологическим признаком ХЭ, отсутствуют сведения о взаимосвязи выраженности данных признаков. Также ряд исследователей утверждают, что прогрессирующе коллагенообразование с последующей атрофией при ХЭ является обратимым процессом [196, 223]. Таким образом, хроническое воспаление в полости матки неразрывно связано со структурными и функциональными перестройками в ткани эндометрия, что способствует развитию разнообразных патогенетических вариантов ХЭ [79, 233]. При любом патогенетическом варианте ХЭ происходят микроциркуляторные и склеротические изменения в ткани эндометрия, что в свою очередь активирует ангиогенез [102, 185, 192, 193]. Одним из основных фигурантов ангиогенеза в эндометрии является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который синтезируется макрофагами и в литературе обозначается как фактор повышения проницаемости сосудов. VEGF отводят важную роль в таком клиническом проявлении ХЭ, как дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) [236, 238, 245]. Е. Ю. Волкова (2014) в своем исследовании, посвященном проблеме «тонкого» эндометрия, говорит, что формирование атрофии эндометрия имеет прямую взаимосвязь с перенесенным и ВЗОМТ, невынашиванием беременности и инвазивными вмешательствами в полость матки и, как следствие, развившимся ХЭ [19].

Интересны данные исследования, проведенного в 2011 г. О. А. Алимовой [3], которые показали, что в зависимости от этиологического фактора наблюдаются морфологические особенности данной нозологии. Для вирусного

поражения эндометрия характерны: повреждения эпителиоцитов и клеток желез а также тромбоваскулит, незначительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы, хронический воспалительный процесс низкой или умеренной степени активности, умеренный фиброз стромы эндометрия. Иммуногистохимически выявлялись повышение интенсивности рецепторов к эстрогенам и незначительное снижение интенсивности рецепторов к прогестерону, что часто выражалось в гиперплазии эндометрия у обследуемых женщин. При бактериальной этиологии ХЭ определялись выраженные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез, а также увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, слабовыраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы эндометрия, значительный фиброз волокнистых структур стромы слизистой оболочки матки, увеличение уровня апоптоза клеток стромы на фоне снижения пролиферативной активности glanduloцитов желез. Иммуногистохимически определялось увеличение выраженности экспрессии рецепторов к эстрогенам и значительным снижением уровня рецепторов к прогестерону, что в свою очередь проявлялось атрофическими изменениями в эндометрии. В случае микст-этиологии ХЭ практически все структурные, морфометрические и иммуногистохимические параметры совпадают с таковыми при бактериальном ХЭ [3].

## 1.6 Иммуногистохимическое исследование при хроническом эндометрите

Сложности, возникающие во время диагностики ХЭ при помощи световой микроскопии, определяют необходимость привлечения ИГХ-метода, что безусловно повышает эффективность диагностики ХЭ [211, 223, 237]. С помощью иммуногистохимии при связывании антигена с мечеными антителами определяется его точная локализация. Впервые меченые флюоресцеином антитела

были получены Albert Coons в 1941 г. Однако длительное время применение этого способа было ограничено в связи со сложностью получения антител и их визуализации [49, 88]. В 1990-х годах было установлено, что нереактивные антигены в тканях, фиксированных с помощью формалина и заключенных в парафин, можно отыскать при их нагреве в буферных растворах. Такой подход расширил возможности метода и увеличил его чувствительность [38]. На сегодняшний день большое внимание в диагностике ХЭ уделяется ИГХ [74, 141]. Несмотря на то что на текущий момент большое внимание уделяется проблеме эндометриальной дисфункции, не разработан единый алгоритм ИГХ-диагностики ХЭ [58].

Эндометрий богат разнообразными иммунокомпетентными клетками. Иммунокомпетентные клетки в эндометрии представлены макрофагами, НК-клетками, нейтрофилами, лейкоцитами и иммуноглобулинпродуцирующими клетками. Субпопуляция лимфоцитов подразделяется на:  $CD3^+$  — Т-лимфоциты;  $CD4^+$  — Т-хелперы;  $CD8^+$  — Т-супрессоры;  $CD14^+$  — моноциты/макрофаги;  $CD16^+$  — естественные киллерные клетки (natural killers, NK);  $CD45$  — лейкоциты;  $CD56$  — НК-клетки, большие гранулярные лимфоциты;  $CD95^+$  — Fas — антиген, маркер апоптоза;  $CD138$  — плазматические клетки, исключая зрелые В-лимфоциты [8, 173].

Немало важную роль в иммунном ответе при ХЭ играют НК-клетки, будучи самой большой популяцией лимфоцитов в эндометрии [146, 210]. Им свойственно усиливать воспалительный ответ при помощи макрофагов и выработки цитокинов и, как следствие, активации цитотоксических Т-лимфоцитов. Также доказано, что при недостаточной работе НК-звена в эндометрии достоверно чаще встречаются эпизоды герпетической инфекции [46, 98]. По данным литературы, для ХЭ характерно увеличение количества моноцитов/макрофагов ( $CD14^+$ ) и НК-клеток ( $CD56^+$ ) в пролиферативную фазу, а также повышение общего числа Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) [49]. В литературе также описано нарушение локальных иммунных взаимоотношений, как следствие ХЭ, при этом в первые 14 дней

менструального цикла Т-супрессоров (CD8) больше, чем Т-хелперов (CD4). Немаловажную роль при наличии хронического воспалительного процесса играет весоное увеличение маркеров апоптоза (CD95<sup>+</sup>) в ткани эндометрия, свидетельствующее о высоком уровне запрограммированной клеточной гибели [66].

Определение при помощи ИГХ-методики маркера плазматической клетки — CD138 (syndecan-1) — значительно упрощает диагностику ХЭ [10, 162, 166, 199, 200, 202, 208, 209, 211, 215, 231]. Syndecan-1 — протеогликан клеточной поверхности, экспрессируемый плазматическими клетками и кератиноцитами. Он используется в диагностике злокачественных новообразований, в проточной цитометрии для обнаружения плазматических клеток [199]. Ряд ученых пришли к мнению, что определение CD138 как маркера плазматической клетки следует считать «золотым стандартом» диагностики ХЭ. Специфичность и чувствительность идентификации плазматических клеток составили 65 и 78% соответственно [211]. По результатам исследования Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалиной (2013) доказано, что при определении ИГХ-методом наличия маркера плазматических клеток (CD138) у пациенток с ХЭ выявляемость составила 100%, в то время как при использовании световой микроскопии 68% [126]. В экспериментальной работе было доказано, что syndecan-1 (CD138), в свою очередь, является кофактором для цитокинов и хемокинов. В работе, выполненной на культуре клеток эндометрия, при нокауте гена syndecan-1 (CD138) было отмечено значительное изменение в цитокиновом профиле клеток [42, 202]. При развитии хронического воспалительного процесса происходит дисбаланс Т-клеточного иммунитета с преобладанием Th1-клона вследствие гиперэкспрессии syndecan-1, что в свою очередь ведет к нарушению иммунологической толерантности к трофобласту [231]. Syndecan-1 относится к семейству гепарансульфатпротеогликанов. При хроническом эндометрите происходит гиперэкспрессия данного гликопротеида, что влечет за собой качественное изменение свойств клеточной стенки и распространение вирусной инфекции. Это обеспечивается слиянием вирусных гликопротеинов с белками

клеточной мембраны стенки хозяина и последующего слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. Таким образом, гиперэкспрессия syndecan-1 способствует развитию ХЭ вирусной этиологии [42, 127].

Существует также методика диагностики ХЭ, базирующаяся на ИГХ-определении параметров местного иммунитета, таких как маркеры естественных киллерных клеток  $CD56^+$ ,  $CD16^+$  и маркеры активации HLA-DR (II)<sup>+</sup> [72]. Помимо ИГХ проводят количественную диагностику иммунокомпетентных клеток. Предложенная методика позволяет оценить степень выраженности воспалительного процесса, что может быть очень полезно при оценке динамики эффекта от назначенной терапии. Данный способ диагностики позволяет выявить аутоиммунный характер воспаления. При диагностике ХЭ в репродуктологии уделяется большое внимание лейкемии-ингибирующему фактору (LIF). Его синтез активируется под действием IL-1, TNF, эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста (TGF) [26, 27].

Вследствие хронического воспалительного процесса в эндометрии происходит нарушение рецептивности эндометрия к стероидным гормонам. Как правило, это выражается в значительном усилении экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (в 2 раза); при этом экспрессия рецепторов к прогестерону более выраженная, чем к эстрогену. Таким образом, при ХЭ соотношение Э2/П в эпителии составляет 0,97 (в норме — 1,42), Э2/П в строме — 0,41 (в норме — 0,58) [49]. Выраженность экспрессии стероидных гормонов в эндометрии оценивают, используя методику подсчета H-score по формуле:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

где  $a$  — доля слабо окрашенных ядер клеток, %;  $b$  — доля умеренно окрашенных ядер клеток, %;  $c$  — доля сильно окрашенных ядер клеток, %.

Степень выраженности экспрессии к эстрогену и прогестерону расценивали так: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 баллов — слабая экспрессия, 101–200 баллов — умеренная экспрессия, 201–300 баллов — выраженная экспрессия.

Для выявления инфекционного агента проводят микробиологическое исследование эндометрия с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. Также необходимо проводить выявление вирусных агентов, поскольку именно для них характерно развитие стертых форм заболевания. Важно отметить, что определение вирусной этиологии ХЭ вызывает большие трудности в связи с волнообразным течением заболевания. В 1/3 случаев при морфологически диагностированном ХЭ выявляются стерильные посевы эндометрия, в остальных 2/3 нет критериев для выявления лидирующего инфекционного агента [61, 92, 152, 201, 220, 234]. Данные факты несомненно свидетельствуют о важной роли условно-патогенной флоры в развитии ХЭ и недостаточной диагностике возбудителя, когда речь идет о вирусной инвазии. Многими исследователями подтвержден тот факт, что полость матки нестерильна. В эндометрии могут обнаруживаться более 20 видов различных организмов. Это микроорганизмы условно-патогенной группы: облигатные анаэробы, микроаэрофилы, факультативные анаэробы. У здорового человека эти микроорганизмы не вызывают никакой реакции иммунной системы [5, 46, 98, 117, 123].

Альтернативой микробиологического метода может считаться хромато-масс-спектрометрический анализ. Метод заключается в определении специфических маркерных молекул, входящих в состав клеточных липидов (жирные кислоты, оксикислоты, альдегиды и стеринны мембран клеток) микроорганизмов. Преимущество данного метода заключается в том, что он позволяет определить более 150 микроорганизмов одновременно в одном анализе, анализ проводится в течении 5 ч, чувствительность клеток в пробе высока, анализ не требует дополнительных сред, посева, праймеров.

Особое внимание при верификации этиологического фактора ХЭ уделяется ИГХ-исследованию эндометрия. Метод широко и успешно применяется в диагностике вирусной инфекции, являясь высокоспецифичным и высокочувствительным, так как позволяет достоверно выявить наличие антигенов к различным вирусным агентам. В своей работе В. В. Голубцов и соавт. (2009)

проводят диагностику герпетической инфекции ИГХ-методом. По результатам исследования авторы приходят к мнению, что ИГХ является наиболее точным и рациональным методом диагностики вирусной инфекции (чувствительность метода — 91%, специфичность — 97%) [24]. Также в своем исследовании Е. И. Филюшкина и соавт. при диагностике этиологического фактора эзофагитов, в частности роли вирусной инфекции в развитии данной патологии, применяли ИГХ-метод. По результатам исследования у 65% пациентов была подтверждена вирусная этиология хронического эзофагита. Полученные данные несомненно демонстрируют целесообразность ИГХ-метода в выявлении вирусной инфекции [106]. Исследование, проведенное И. Д. Ротовой (2007), основной целью которого было изучение цитомегаловирусного поражения аллотрансплантированных почек, продемонстрировало высокую чувствительность ИГХ-метода в диагностике вирусного поражения [107].

## 1.7 Методы лечения хронического эндометрита

Несмотря на большой спектр фармацевтических препаратов, лечение ХЭ представляет значительные трудности и является одним из самых дискутируемых вопросом [73, 75, 80, 95, 113, 117, 127, 148, 149, 151, 164]. Основные сложности в лечении связаны с тем, что: преобладают стертые форм заболевания; хроническое воспаление имеет волнообразно-прогрессирующий характер; имеются сложности в выявлении микробных агентов в эндометрии, в частности при вирусной инвазии; в ходе лечения возможна смена ведущего микробного фактора [126].

Одним из основных спорных моментов является необходимость применения антибактериальной терапии. Некоторые исследователи утверждают, что применение антибиотиков при лечении ХЭ показано лишь в тех случаях, когда выявляется причинно-значимый инфекционный агент [51, 146, 181]. По мнению других авторов, антибактериальную терапию следует назначать при

наличии признаков обострения воспалительного процесса, при этом основой лечения должны быть дифференцированная физиотерапия и циклическая гормональная терапия [123, 151, 206, 209, 242]. Третьи считают, что даже в случаях, когда получают стерильные посевы эндометрия, обязательно проведение эмпирической антибактериальной терапии. При этом предпочтительно назначать антибиотики широкого спектра действия [214]. В своем исследовании L. Eckert (2002) показал, что эмпирическая антибактериальная терапия оправдана в случаях стертого течения заболевания. Полученные данные доказали, что эмпирическая антибиотикотерапия приводит к уменьшению частоты ациклических маточных кровотечений, болезненности матки и развития ХЭ [25]. По результатам исследования J. Espinoza, O. Erez и R. Romero (2006) говорят о необходимости назначения антибактериальной терапии во время предгравидарной подготовки у пациенток с преждевременными родами в анамнезе. Основанием данного заключения послужили трудности в проведении культурального метода исследования эндометрия и изменения вирулентности инфекционного агента во время беременности [181]. Также по результатам исследования, проведенного в Японии, у пациенток с многочисленными неудачными попытками ЭКО после проведенного курса антибактериальной терапии значительно возросла частота наступления беременности в последующих протоколах ЭКО за счет нормализации экспрессии матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов [213].

Другой ряд авторов придерживается промежуточной точки зрения, считая, что в лечении ХЭ необходимо назначать этиотропную антибактериальную терапию, учитывая результаты посевов [126]. При вирусной этиологии ХЭ назначают противовирусную терапию аналогами нуклеозидов. Предпочтение отдают супрессивному режиму, который предотвращает переход вирусов в латентное состояние, способствуя их элиминации [131].

Новый взгляд на развитие хронического воспалительного процесса, в частности непосредственное влияние инфламмасомы, диктует необходимость назначения препаратов, влияющих на активность и способных блокировать сборку инфламмасом. На сегодняшний день к одним из таких лекарственных

средств относится препарат на основе катехоламинов зеленого чая. В исследовании, проведенном под руководством В. И. Радзинского, было доказано, что при комбинировании антибактериальных препаратов с препаратами на основе катехоламинов зеленого чая лечение оказалось более результативным по сравнению с применением одних антибактериальных препаратов [100].

Данные об изменениях в иммунном статусе при ХЭ подтверждают целесообразность применения препаратов, способствующих повышению резистентности организма [34, 123]. Для этого назначают иммуностропные препараты, стимулирующие факторы неспецифической резистентности и обладающие иммунокорригирующими свойствами [58, 59, 92].

Зная особенности патогенеза ХЭ, можно сделать вывод, что элиминация возбудителя является лишь начальным этапом. Последующие этапы не менее важны и должны быть направлены на восстановление функциональной активности эндометрия с учетом результатов тщательного обследования [92, 164]. В задачи второго этапа лечения ХЭ входят восстановление морфофункционального потенциала ткани, коррекция метаболических нарушений, восстановление рецепторного аппарата эндометрия. Тактика второго этапа зависит от:

- особенностей морфологической картины эндометрия: выраженности воспалительных реакций, распространенности склеротических процессов, а также наличия редкой атрофической формы заболевания;
- наличия сочетанной гинекологической патологии;
- длительности заболевания.

Физиотерапевтическое лечение является очень важным этапом в лечении ХЭ, показавшим хорошие результаты [79, 151]. В лечении ХЭ успешно применяются электроимпульсная терапия, интерферентные токи, магнитотерапия, электрофорез [8, 66]. Физиотерапия в лечении ХЭ способствует улучшению микроциркуляции органов малого таза, снижению уровня провоспалительных цитокинов, восстановлению рецепторного аппарата эндометрия, деградации коллагена III типа, ускорению процессов регенерации [146, 118].

Физиотерапевтическое лечение, как правило, проводится с 5–7-го дня менструального цикла курсом 10–30 процедур.

Для восстановления рецепции поврежденного эндометрия после купирования воспалительного процесса целесообразно проведение гормонокорректирующей терапии [32, 148]. С этой целью могут быть назначены как комбинированные оральные контрацептивы (предпочтительнее использовать препараты, содержащие натуральные эстрогены), так и комбинированные двухфазные препараты (микронизированный 17 $\beta$ -эстрадиол 2 мг в течение 28 дней и дидрогестерон 10 мг в течение 14 дней) [115].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что распространенность ХЭ в настоящее время достигает значительных величин, что оказывает непосредственное влияние на репродуктивное здоровье женщин. В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики, профилактики ХЭ и программы восстановления репродуктивной функции женщин с наличием хронического эндометрита. Следует отметить, что в литературе данные о роли вирусных агентов в этиологии хронического эндометрита малочисленны, представления о этом процессе фрагментарны и слабо изучены, что немаловажно при проведении этиотропной терапии, направленной на элиминацию инфекционного агента. Для выявления хронического эндометрита не существует определенных критериев клинического осмотра, что несомненно вызывает сложности для проведения своевременной профилактики, лечения и восстановления репродуктивной функции при ХЭ и требует дополнительных исследований.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика обследованных лиц

Объектом исследования стали 86 женщин фертильного возраста вне беременности. В основную группу вошли 66 женщин с прерванными беременностями в анамнезе. В свою очередь основная группа была разделена на две подгруппы: I группа — 23 женщины с искусственными абортами по желанию в анамнезе (медикаментозные и хирургические), II группа — 43 женщины с самопроизвольными абортами (невынашивание, неразвивающаяся беременность). Группу контроля составили 20 женщин без репродуктивных потерь в анамнезе (группа III). Отбор пациенток происходил методом простой случайной (не вероятностной) выборки по мере обращения на консультативный прием. Ограничения по отбору пациентов было обусловлено проведением дополнительных методов диагностики, не входящих в стандарт обследования.

Критерии включения в группы I и II:

- небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет, у которых в анамнезе были самопроизвольные прерывания беременности, в том числе невынашивание беременности, неоднократные выскабливания полости матки по поводу прерывания беременности;
- наличие информированного добровольного согласия пациентки на осуществление необходимых лечебно-диагностических мероприятий;
- отсутствие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения (как экстренных, так и плановых вмешательств).

Критерии включения в группу III:

- небеременные женщины в возрасте 18 до 35 лет без репродуктивных потерь в анамнезе;

- наличие информированного добровольного согласия пациентки на осуществление необходимых лечебно-диагностических мероприятий;
- отсутствие гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения (как экстренных, так и плановых вмешательств).

Критерии исключения из групп:

- женщины с пороками развития половых органов;
- эндокринная патология (нарушения желез внутренней секреции, влияющие на репродуктивную функцию);
- экстрагенитальные заболевания, такие как хронические системные заболевания внутренних органов, острые воспалительные заболевания или злокачественные новообразования любой локализации (даже в анамнезе), нарушения психического статуса.

Все пациентки, принявшие участие в нашем исследовании, были подробно проинформированы обо всех планируемых лечебно-диагностических мероприятиях. Перед началом исследования каждой женщиной было подписано информированное добровольное согласие.

## 2.2 Характеристика базы исследования

Работа выполнялась в период с 2012 по 2016 гг. на клинической базе кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Г. Ф. Кутушева), СПбГБУЗ «Женская консультация № 22» (главный врач Ф. Р. Кутуева), на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Р. А. Насыров).

## 2.3 Методы исследования

Методы проводимого исследования соответствовали намеченной цели и поставленным задачам. Обследование пациенток включало сбор клинико-анамнестических данных, гинекологическое обследование с осмотром наружных половых органов, осмотром влагалища и шейки матки с помощью зеркал, а также проведением влагалищного бимануального исследования, лабораторно-инструментальное обследование, забора аспирата из полости матки на 7–10-й день менструального цикла с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием, курс медикаментозной терапии, направленный на элиминацию патогенных микроорганизмов, восстановление репродуктивной функции. В последующее обследование было включено клинико-лабораторное подтверждение элиминации патогенов с оценкой эффективности проведенного лечения. Все использованные методы исследования сопровождались статистической обработкой полученных результатов.

Сбор анамнестических данных проводился при первом обращении пациенток в женскую консультацию. После информированного согласия пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование, которое включало взятие мазков на микробиоценоз, ПЦР в реальном времени (real time PCR) на репродуктивно значимые инфекции. Ультразвуковую диагностику проводили всем женщинам в I фазу менструального цикла (5–7-й день менструального цикла). На 7–10-й день менструального цикла проводилась аспирационная биопсия эндометрия с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием. Для идентификации патогенных микроорганизмов выполнялась ХМСМ.

Пациенткам групп I и II с целью элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов был проведен курс терапии в соответствии с принятыми на момент исследования протоколами. Контроль эффективности лечения осуществлялся после проведенной терапии путем взятия аспирационной биопсии на 7–10-й день менструального цикла с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием.

### 2.3.1 Методы специальных и лабораторных исследований

В качестве общеклинических методов исследования в работе применялись:

- сбор анамнестических данных;
- гинекологическое исследование.

В качестве специальных методов исследования в работе применялись:

- эхография органов малого таза;
- обследование инфекционного статуса пациенток (бактериоскопическое исследование материала из влагалища, цервикального канала и уретры, обследование на ИППП методом ПЦР-диагностики в отделяемом канала шейки матки, проведение ХМСМ в биоптате эндометрия);
- гистологическое исследование аспиратов из полости матки, взятых на 7–10-й день менструального цикла при помощи кюретки Pipelle de Cornier;
- иммуногистохимическое исследование аспиратов из полости матки: выраженность экспрессии рецепторов к ER и PR, наличие антигенов ВПГ, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр, показатели местного иммунитета, а именно количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток CD56<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и маркеры активации HLA-DR<sup>+</sup>, маркер плазматических клеток (CD138).

### 2.3.2 Клиническое исследование

Обследование всех пациенток начиналось с тщательного сбора гинекологического анамнеза. При сборе анамнеза отмечали характер менструальной функции (возраст наступления менархе, регулярность менструального цикла и его нарушения, характер выделений), начало половой жизни, методы контрацепции. Изучали особенности репродуктивной функции, наличие инвазивных вмешательств в полость матки в анамнезе, перенесенные

гинекологические заболевания (особое внимание уделялось воспалительным заболеваниям). Также особое внимание уделяли наличию и характеру соматической патологии.

Исследование соматического статуса пациенток начиналось с оценки ростовых показателей, типа телосложения, состояния кожных покровов. Далее производился осмотр пациенток (осуществлялась пальпация лимфатических узлов, проводилось обследование сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной системы, исследование молочных желез).

После осмотра наружных половых органов, проводились исследования с помощью зеркала влагалища и влагалищной части шейки матки, во время которого осуществлялся забор мазков на микробиоценоз влагалища, онкоцитологию, также осуществлялся забор материала для обследования на ИППП, определялся гинекологический статус женщины. Во время проведения бимануального исследования оценивали форму, положение, размер матки, состояние придатков, что позволяло исключить опухолевые процессы, функциональные изменения, связанные с перенесенными ИВЗОМТ.

### 2.3.3 Лабораторные методы исследования

#### 2.3.3.1 Бактериоскопическое исследование

Влагалищное отделяемое брали урогинекологическим зондом самим исследователем в ходе вагиноскопии. Материал равномерно тонким слоем помещался в центр предметного стекла. После полного высыхания при комнатной температуре материал доставлялся в лабораторию. На фиксированный мазок помещали полоску фильтровальной бумаги и наливали карболовый генцианвиолет. Выдерживали 1–2 мин, после чего снимали бумажку, сливали краску, мазок промывали водой и наливали на него раствор Люголя. Через 1–2 мин раствор сливали и наливали этиловый спирт на 0,5–1 мин. Далее мазок

промывали водой и дополнительно окрашивали водным фуксином или водным раствором сафранина в течение 1–2 мин. Затем промывали водой и просушивали мазок фильтровальной бумагой. Полученный образец исследовали при помощи световой микроскопии. Оценивали как состояние вагинального эпителия, так и лейкоцитарную реакцию, особенности микрофлоры, представленной в умеренном или большом количестве, наличие грибов и ключевых клеток.

#### 2.3.3.2 Обследование на инфекции, передаваемые половым путем

Обследование на инфекции, передаваемые половым путем, проводилось методом ПЦР в реальном времени на анализаторе «Rotor-Gene Q». Материал из цервикального канала забирался при помощи урогинекологического зонда во время проведения вагиноскопии. Далее материал помещали в стерильную пробирку со средой типа «Эппендорф» (1,5 мл) со стерильным буферным раствором (0,5 мл), в которой материал доставлялся в лабораторию, где проводилась его дальнейшая обработка с помощью лизирующего буферного раствора. Образец вносили в специальную реакционную буферную среду. Перед тем как поместить в термоциклер с целью амплификации, смесь перемешивали. Для визуализации результатов амплификации использовали метод горизонтального электрофореза в агарном геле. При облучении продуктов лучами ультрафиолетового диапазона получали фотографию, по которой и оценивали результат.

#### 2.3.3.3 Гистологическое исследование эндометрия

С помощью пайпель-биопсии эндометрия, проведенной в асептических условиях, получали аспират из полости матки, необходимый для дальнейшего гистологического исследования. Следует отметить, что биопсия эндометрия производилась с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier только в

среднюю и позднюю фазы пролиферации — на 7–10-й день менструального цикла, чтобы исключить возможность ошибочных морфологических заключений. Это связано с тем, что лимфоплазмоцитарная инфильтрация в лютеиновую фазу носит физиологический характер. Полученные образцы ткани эндометрия фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч. После соответствующей обработки (обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации) образцы эндометрия заключали в парафин, парафиновые срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Серийные парафиновые срезы были использованы и для проведения ИГХ-исследования. Данный материал исследовали в лаборатории кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Р. А. Насыров).

К морфологическим признакам ХЭ, использованным для верификации диагноза, относились:

- наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих в основном из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов и локализованных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов;
- наличие лимфоидных фолликулов в функциональном слое эндометрия, а также плазматических клеток в составе лимфоидных фолликулов;
- наличие плазматических клеток в воспалительных инфильтратах;
- очаговое фиброзирование стромы эндометрия;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия [4, 23, 39, 139, 140, 144, 157].

#### 2.3.3.4. Иммуногистохимическое исследование

С помощью ИГХ определяли наличие антигена ВПГ, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр, показатели местного иммунитета, а именно CD56<sup>+</sup> (лимфоциты, ответственные за продукцию провоспалительных цитокинов), CD16<sup>+</sup>

(лимфоциты, обладающие выраженным цитотоксическим потенциалом) и маркеры активации HLA-DR, маркер плазматических клеток (CD138), выраженность экспрессии рецепторов к ER и PR .

Иммуногистохимическое исследование материала на парафиновых срезах проводилось по схеме, рекомендуемой фирмой-производителем. В ходе проведения ИГХ-окрашивания выполнялись отрицательные контрольные исследования. Исследуемый материал фиксировался в 10% нейтральном формалине с последующей спиртовой дегидратацией и заливкой в парафиновые блоки. После приготовления гистологических срезов толщиной 3 мкм они помещались на покрытые полизином стекла. Затем препараты депарафинировали в трех порциях ксилола, после чего в течение 3–4 мин промывали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ). В последующем препараты 20 мин обрабатывались 0,3% перекисью водорода. Нанесение первичных антител проводили после промывки в двух порциях ФСБ. Потом следовала инкубация при температуре 37 °С в течение 45 мин. После этого осуществляли промывку материала в двух порциях ФСБ по 5 мин в каждой. В дальнейшем наносили антивидовой конъюгат DAKOEnVISION +SYSTEMHRP и инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. Далее материал промывали в двух порциях ФСБ по 5 мин в каждой. В последующем обрабатывали 3,3-диаминобензидин тетрахлоридом (ДАБ) в течение 2–3 мин. Окраска гематоксилином осуществлялась на заключительном этапе. В качестве продуктов положительной окраски рассматривали гранулы светло- и темно-коричневого цвета в структурах ткани. В качестве первичных антител при проведении иммуногистохимической окраски использовались следующие первичные антитела:

- 1) моноклональные к вирусу Эпштейна–Барр, клон CS1+CS2+CS3+CS4 (производство Novocastro);
- 2) моноклональные к цитомегаловирусу (производство Novocastro);
- 3) поликлональные антитела к ВПГ (производство Dako).
- 4) моноклональные антитела к рецепторам эстрогена, клон 1D5 (производство Leica);

- 5) моноклональные антитела к рецепторам прогестерона, клон SP2 (производство Novocastra);
- 6) моноклональные антитела к CD56<sup>+</sup> (маркера NK-клеток), клон 123C3.D5 (производство Novocastra);
- 7) моноклональные антитела к CD16<sup>+</sup> (маркера NK-клеток), клон 2H (производство Novocastra);
- 8) моноклональные антитела к HLA-DR, клон LN3 (производство Novocastra);
- 9) моноклональные антитела к CD138 (маркера плазматических клеток), клон МП15 (производство Dako).

Микроскопическое исследование и фотографирование микропрепаратов осуществляли при помощи светового микроскопа Zeiss с объективами 20×, 40×, окулярами 10 с цифровой фотокамерой AxioCam MRc5 (Германия).

Интенсивность ИГХ-реакции к эстрогену и к прогестерону в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методике гистологического счета H-score по формуле:

$$HS = 1a + 2b + 3c,$$

где  $a$  — доля слабо окрашенных ядер клеток, %;  $b$  — доля умеренно окрашенных ядер клеток, %;  $c$  — доля сильно окрашенных ядер клеток, %.

Степень выраженности экспрессии к эстрогену и прогестерону расценивали так: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 баллов — слабая экспрессия, 101–200 баллов — умеренная экспрессия, 201–300 баллов — выраженная экспрессия.

Интенсивность экспрессии антигенов ВПГ, ЦМВ, ВЭБ оценивалась полуколичественным способом: слабая «+» — 1–10 клеток, имеющих положительную окраску; умеренная «++» — 11–20 клеток, имеющих положительную окраску; резко положительная «+++» — 21 клетка и более, имеющие положительную окраску (гранулы) в ядре, цитоплазме или на клеточной оболочке на всей площади среза, при увеличении объектива 40×.

Для оценки параметров местного иммунитета ( $CD56^+$ ,  $CD16^+$  и HLA-DR) парафиновые срезы после ИГХ-окраски просматривали в световом микроскопе в трех полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . Подсчитывали количество положительно окрашенных клеток (экспрессирующих изучаемые маркеры) в каждом поле зрения. В случае незначительного разброса количественных показателей в разных полях зрения определяли среднее арифметическое. Оценку значимости экспрессии каждого маркера местного иммунитета проводили с учетом рекомендаций В. Н. Эллиниди и соавт. [157, 158].

Наличие экспрессии CD138 (маркер плазматических клеток) в эндометрии позволяло с большей вероятностью диагностировать хронический эндометрит.

#### 2.3.3.5 Хромато-масс-спектрометрический метод

Для идентификации патогенных микроорганизмов в эндометрии использовалась хромато-масс-спектрометрия (ХМСМ), которая проводилась в медицинском центре «Витамед». Метод относится к новому направлению в микробиологическом исследовании — диагностике инфекции, дисбиозов и воспалительных процессов по специфическим микробным химическим веществам непосредственно в клиническом материале. Материал для проведения ХМСМ (эндометрий) забирался одновременно с материалом для гистологического исследования при помощи аспирационной биопсии. Полученный материал высушивали с добавлением равного по объему количества метанола. Далее проводили метанолиз материала в 0,4 мл 1М HCl в течение 1 ч при 80 °C. В охлажденную реакционную среду добавляли 300 нг растворенного в гексане стандарта (дейтерометилловый эфир тридекановой кислоты). Полученные вещества (метилловые эфиры и диметилацетали) экстрагировали гексаном (400 мкл) на протяжении 5 мин. Полученный гексановый экстракт высушивали, далее производили обработку экстракта 20 мкл N,O-бис(триметил-силил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80 °C. К реакционной смеси добавляли 80 мкл гексана. В дальнейшем при анализе с использованием автосемплера смесь

переносилась в коническую вставку, помещенную в ту же самую пилу, где проводили силилирование, и герметично закрывали крышкой. Такой способ хранения материала позволяет ему быть пригодным для анализа в течении недели. Для проведения анализа смесь эфиров (2 мкл) вводят в инжектор ГХ-МС. Полученные данные анализировались согласно рекомендациям Г. А. Осипова (патент на изобретение № 2086642) [71].

Для проведения контрольного гистологического исследования (при условии наличия обязательного письменного согласия женщины) путем пайпель-биопсии эндометрия в асептических условиях через 1 мес после окончания лечения получали аспират из полости матки. С целью исключения формирования ошибочных морфологических выводов, биопсию с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier эндометрия для верификации ХЭ проводили только в среднюю и позднюю фазы пролиферации эндометрия — на 7–10-й день менструального цикла.

#### 2.3.4 Дополнительные клинические исследования

##### 2.3.4.1 Эхография органов малого таза

Для осуществления эхографии органов малого таза использовали аппарат Samsung Medison Sonoace X6 сложного сканирования с использованием мультимодального 5,0 МГц трансвагинального датчика. Определялись следующие характеристики матки: ее расположение, размеры, структура миометрия, наличие/отсутствие миоматозных узлов, их размеры и локализация, а также эхопризнаки аденомиоза. Изучали структуру эндометрия посредством срединной маточной эхографии (М-эхо): оценивались его эхогенность, наличие/отсутствие гиперэхогенных и других органических включений, а также внутриматочных синехий. Что касается яичников, при их исследовании с помощью данного метода определялись расположение, размеры и состояние фолликулярного аппарата.

Эхографию пациенткам производили на 5–8-й день менструального цикла — в 1-ю фазу цикла. Затем производилось сравнение данных эхографии органов малого таза с нормативными показателями В. Н. Демидова [30, 31]. В качестве эхографических признаков ХЭ рассматривали:

- изменение толщины эндометрия, повышение его эхогенности в пролиферативную фазу, атрофию эндометрия, его неровный контур, неоднородную эхоструктуру, неровность линии смыкания эндометрия;
- неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу в связи с нарушением проницаемости сосудов;
- синехии в полости матки, визуализируемые в виде изо- или гиперэхогенного столбика в полости матки;
- расширение вен миометрия и параметрия (более 3 и 5 мм соответственно).

## 2.4 Методики статистической обработки материала

Ввод, накопление, хранение и первичная статистическая обработка полученных данных осуществлялись с использованием персонального компьютера и программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel.

Для математико-статистической обработки результатов исследования использовали табличный редактор Microsoft Excel и пакет программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

Этапы математико-статистической обработки:

- математико-статистическое описание объекта исследования (выборочной совокупности);
- оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в разных исследовательских группах;
- выявление связей между изученными признаками.

Математико-статистическое описание объекта исследования проводилось с помощью традиционных методов [14, 60, 69, 94]:

- расчет средних значений показателей: среднего арифметического значения, моды, медианы;
- определение характеристик разброса признаков: дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок;
- вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их доверительных интервалов;
- частотная и структурная характеристика показателей;
- графическое представление результатов.

Для оценки значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в разных группах пациентов использовали параметрические и непараметрические методы оценки гипотез [14, 60, 69]:

- параметрический критерий Стьюдента (t-критерий);
- непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона;
- изучение связей между признаками с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона.

Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение, что все положения и выводы, представленные в работе, базируются на исследовании разносторонних и адекватных материалов и применении современных вычислительных средств и их программного обеспечения.

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Было обследовано 86 пациенток: 66 женщин — пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и 20 женщин из контрольной группы (пациентки без репродуктивных потерь в анамнезе). Пациентки с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом были поделены на две группы: группа I (23 человека) — женщины с искусственными абортами в анамнезе (хирургическими и медикаментозными), группа II (43 человека) — женщины с самопроизвольными абортами. Группу III (20 человек) составили условно здоровые женщины.

Средний возраст обследуемых пациенток составил  $30 \pm 0,5$  лет в первой группе,  $31 \pm 0,3$  год во второй группе и  $30 \pm 0,5$  лет в третьей группе. Достоверных различий по возрасту в выделенных группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Анализ жалоб, предъявляемых при обращении, выявил (таблица 1), что самой частой причиной обращения пациенток I группы была дисменорея — 7 случаев (30,4%). Межменструальные кровянистые выделения и бесплодие стали поводом для явки в женскую консультацию у 3 пациенток (13%), скудные менструации беспокоили 2 пациенток (8,6%). У пациенток II группы наиболее частой причиной обращения было невынашивание беременности — 23 человека (53,4%). На втором месте — дисменорея 10 (23,6%) человек. Межменструальные маточные кровотечения, бесплодие и скудные менструации стали причиной обращения 4 пациенток (9%).

Общая структура экстрагенитальной заболеваемости представлена на рисунке 1. Анализ экстрагенитальной заболеваемости показал, что наиболее часто встречаются заболевания почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, органов зрения, а также варикозная болезнь и заболевания сердечно-сосудистой системы. При этом заболевания органов мочевой системы достоверно чаще наблюдались у пациенток I и II групп — 11 (47,8%) и 16 человек (37,2%) соответственно по сравнению с пациентками III группы —

Таблица 1 — Анализ жалоб, предъявляемых при обращении

Жалобы, предъявляемые при обращении	I группа, <i>n</i> = 23		II группа, <i>n</i> = 43		Статистическая значимость различий
	абс.	%	абс.	%	
Межменструальные маточные кровотечения	3	13	4	9	$p > 0,05$
Скудные менструации	2	8,6	4	9	$p > 0,05$
Дисменорея	7	30,4	10	23,6	$p < 0,05$
Бесплодие	0	0	4	9	$p > 0,05$
Невынашивание беременности	4	17,3	23	53,4	$p < 0,05$

2 человека (10,0%) ( $p < 0,05$ ). Заболевания желудочно-кишечного тракта в I группе наблюдались у 7 человек (30,4%), во II группе у 9 человек (20,9%) и у 7 человек (36,8%) в III группе. Заболеваниями органов зрения страдали 3 пациентки I группы (13%), 9 пациенток II группы (20,9%) и 4 пациентки III группы (20%) соответственно. Статистически достоверных различий по группам не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Заболевания органов дыхательной системы наблюдались только у пациенток I и III групп (4 и 5% соответственно). Заболевания центральной нервной системы не были выявлены ни в одной из групп. Варикозная болезнь статистически достоверно чаще встречалась у пациенток II группы по сравнению с пациентками III группы ( $p < 0,05$ ). После анализа гинекологического анамнеза проводилась оценка таких параметров, как:

- возраст наступления менархе;
- интервал времени, через который установился регулярный менструальный цикл;
- регулярность менструации, продолжительность, характер выделений;
- регулярность и продолжительность менструального цикла.

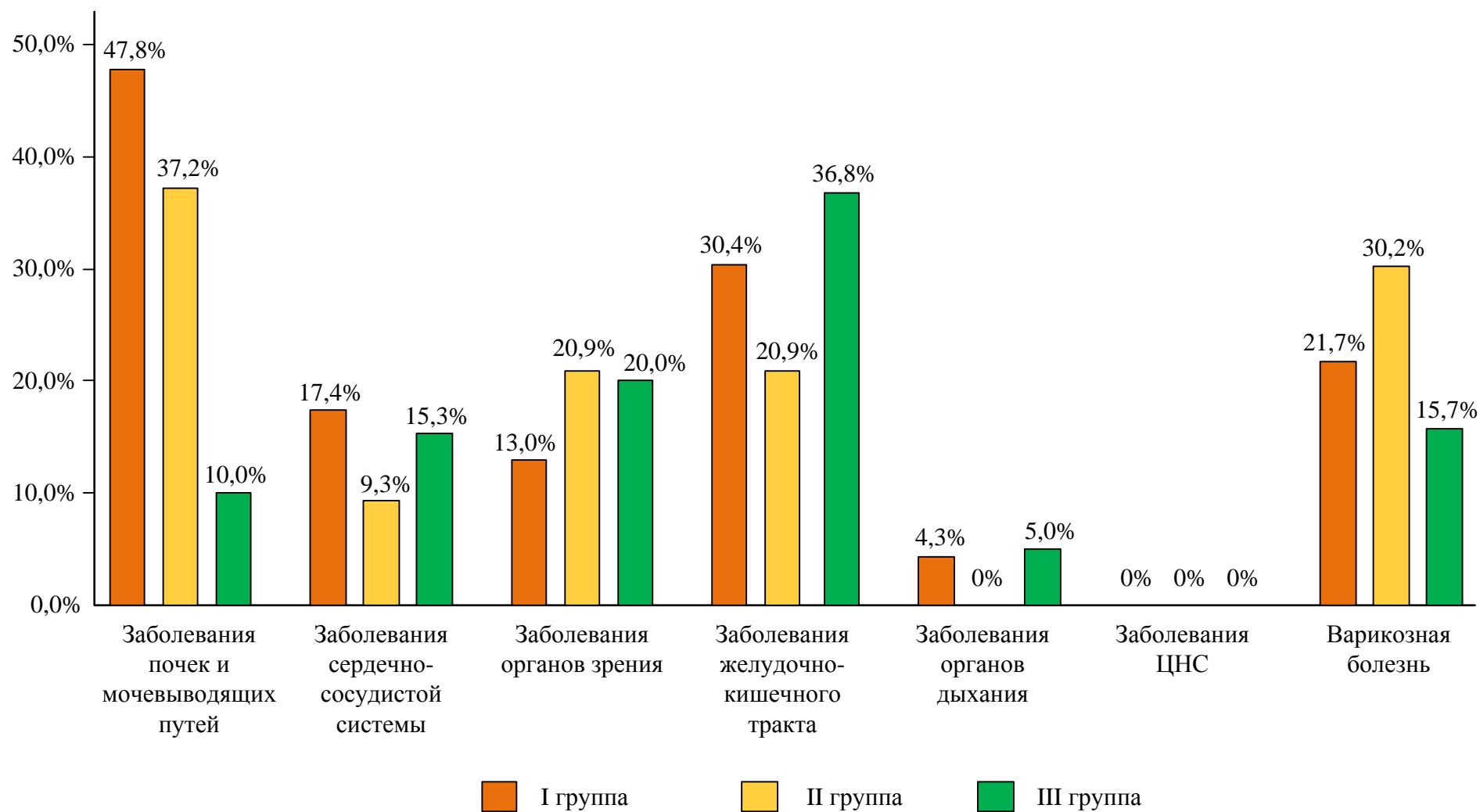


Рисунок 1 — Структура экстрагенитальной патологии

Как видно из таблицы 2, средний возраст менархе в группе I составил  $13,1 \pm 0,4$  лет, в группе II —  $13,3 \pm 0,2$  лет, в группе III —  $13,2 \pm 0,2$  лет, при этом у большинства обследованных женщин во всех группах менструация установилась в течение первого года ( $p > 0,05$ ). Длительность менструации в группе I оставила  $5 \pm 0,10$  дней, в группе II —  $5 \pm 0,15$  дней, в группе III —  $5 \pm 0,12$  дней. Продолжительность менструального цикла в группе I —  $27 \pm 0,2$  дней, в группе II —  $30 \pm 0,3$  дней, в группе III —  $29,5 \pm 0,3$  дней соответственно. По основным параметрам, характеризующим менструальную функцию пациенток обеих групп, статистически значимые различия отсутствуют ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 — Характеристики менструальной функции ( $M \pm m$ )

Группа	Количество пациенток, человек	Возраст менархе, лет	Длительность менструации, дней	Продолжительность менструального цикла, дней
I	23	$13,1 \pm 0,4$	$5 \pm 0,10$	$27 \pm 0,2$
II	43	$13,3 \pm 0,2$	$5 \pm 0,15$	$30 \pm 0,3$
III	20	$13,2 \pm 0,2$	$5 \pm 0,12$	$29,5 \pm 0,3$

Анализ сексуального дебюта показал, что в группе I у 14 пациенток (60%) было раннее начало половой жизни (до 18 лет), в группе II — у 25 пациенток (54%), в группе III — у 6 (30%). При этом средний возраст начала половой жизни варьирует в различных группах: в группе I —  $17,0 \pm 0,36$  лет, в группе II —  $17,0 \pm 0,5$  лет, в группе III —  $20 \pm 0,66$  лет.

Среди гинекологических заболеваний (таблица 3) у пациенток групп I и II чаще встречалось нарушение менструального цикла — 6 пациенток (22%) и 8 (16,6%) соответственно. На втором месте — хронический аднексит: 4 пациентки (17,4%) группы I, 6 пациенток (14%) группы II. Бесплодие наблюдалось у 4 пациенток (9%) группы II, среди них у 4 пациенток (9,3%) было две и более неудачные попытки ЭКО. Такое заболевание, как миома матки, не обнаружено.

Таблица 3 — Данные об перенесенных гинекологических заболеваниях

Группа	Количество пациенток		Нарушение менструального цикла	Миома матки	Хронический аднексит	Бесплодие
I	23	Абс.	6	0	4	0
		%	26	0	17,4	0
II	43	Абс.	8	0	6	4
		%	16,6	0	14	9
III	20	Абс.	0	0	0	0
		%	0	0	0	0

Изучение структуры гинекологической заболеваемости показало, что достоверные различия между группами I и II отсутствуют ( $p > 0,05$ ).

Среди пациенток группы III не было выявлено таких заболеваний, как хронический аднексит и бесплодие, что может быть объяснено критериями включения в данную группу.

Обращает на себя внимание, что частота выявления неспецифического вагинита в анамнезе в группе I (30,4%) и в группе II (23,2%) статистически достоверно больше по сравнению с группой III. Частота выявления в анамнезе бактериального вагиноза в группе I — 8 пациенток (20%) по сравнению с группой III — 1 пациентка (5%) ( $p < 0,05$ ; таблица 4).

В группе I роды были у 15 пациенток (65,2%), в группе II — у 33 (76,7%), в группе III — 14 (70%). Одни роды отмечались у 10 женщин (43,5%) I группы, у 25 (58,1%) женщин II группы и у 13 (65%) женщин III группы. Повторнородящих в группе I было 5 женщин (21,7%), 8 (18,6%) в группе II и 1 (5%) в группе III (таблица 5). При этом роды через естественные родовые пути были у 12 (52,2%) женщин в I группе, у 23 человек (53,4%) во II группе и у 10 (50%) в III группе ( $p > 0,05$ ). Роды путем операции кесарева сечения были у 3 (13%) человек

Таблица 4 — Частота выявления неспецифического вагинита и бактериального вагиноза в анамнезе

Группа	Количество пациенток		Неспецифический вагинит	Бактериальный вагиноз
I	23	Абс.	7	8
		%	30,4*	20*
II	43	Абс.	10	6
		%	23,2*	14
III	20	Абс.	2	1
		%	10	5

\* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами.

I группы, у 10 (23,2%) во II группе, и у 4 (5%) в III группе. Родоразрешение путем операции кесарева сечения статистически достоверно чаще встречалось в I и II группах по сравнению с группой I (таблица 6).

Таблица 5 — Данные акушерского анамнеза пациенток

Группа	Количество пациенток		Всего родов	Первородящие	Повторнородящие
I	23	Абс.	15	10	5
		%	65,2	43,5	21,7
II	43	Абс.	33	25	8
		%	76,7	58,1	18,6
III	20	Абс.	14	13	1
		%	70	65	5

Таблица 6 — Методы родоразрешения

Группа	Количество пациенток		Роды через естественные родовые пути	Роды путем операции кесарево сечение
I	23	Абс.	12	3
		%	52,2	13
II	43	Абс.	23	10
		%	53,4	2,3
III	20	Абс.	10	4
		%	50	5

Учитывая критерии, по которым формировались группы, искусственные аборты были только в группе I. Полученные данные представлены на рисунке 2. В 52,2% (12 женщин) случаев имел место хирургический аборт, в 30,4% (7 женщин) случаев — медикаментозный, в 17,4% (4 женщины) случаев беременности прерывались и хирургическим, и медикаментозным методами. У каждой четвертой пациентки (25%) искусственный аборт был осложненным, в связи с чем проводилось повторное выскабливание полости матки.

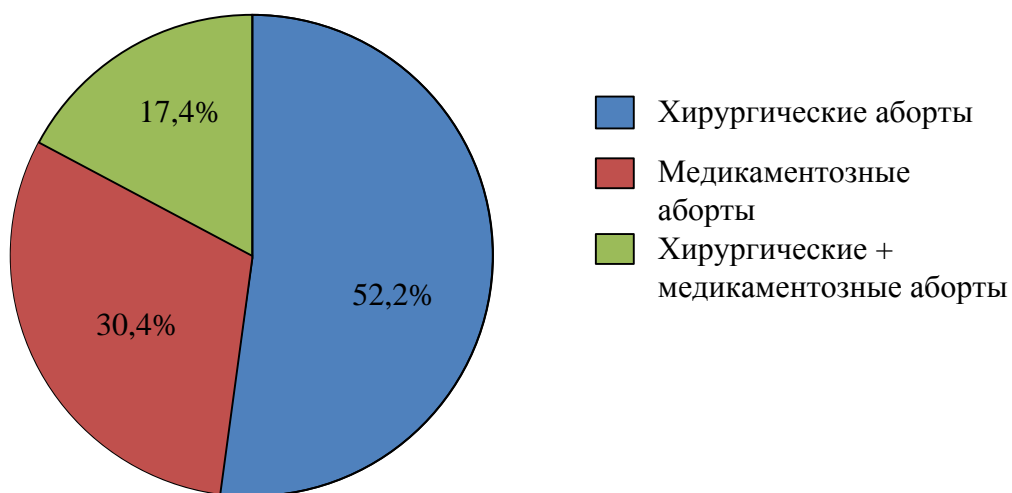


Рисунок 2 — Частота и виды искусственных абортов

В соответствии с теми критериями, по которым формировались группы, неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш были только у пациенток группы II. Данные репродуктивных потерь представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Репродуктивные потери

$N = 43$	Неразвивающаяся беременность	Самопроизвольный выкидыш
Абс.	31	23
%	73	53,5

Таким образом, неразвивающаяся беременность имела место в 73% (31 пациентка) случаев в анамнезе. Самопроизвольный выкидыш был у 53,5% (23 пациентки). Среди этих пациенток у 11 (25,6%) в анамнезе были и неразвивающаяся беременность, и самопроизвольный выкидыш.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно дизайну исследования, комплексное лабораторно-инструментальное обследование включало диагностические мероприятия в I и во II группах до проведения курса реабилитационных мероприятий и после них для определения рациональности подобранной терапии. Также комплексное лабораторно-инструментальное обследование было проведено пациенткам III группы (группа контроля).

### 4.1 Бактериоскопическое исследование

При проведении бактериоскопического исследования сопоставлялись результаты мазков из влагалища. При этом забор материала производился из трех точек: уретра, задний свод влагалища, цервикальный канал. Полученные результаты представлены на рисунке 3.

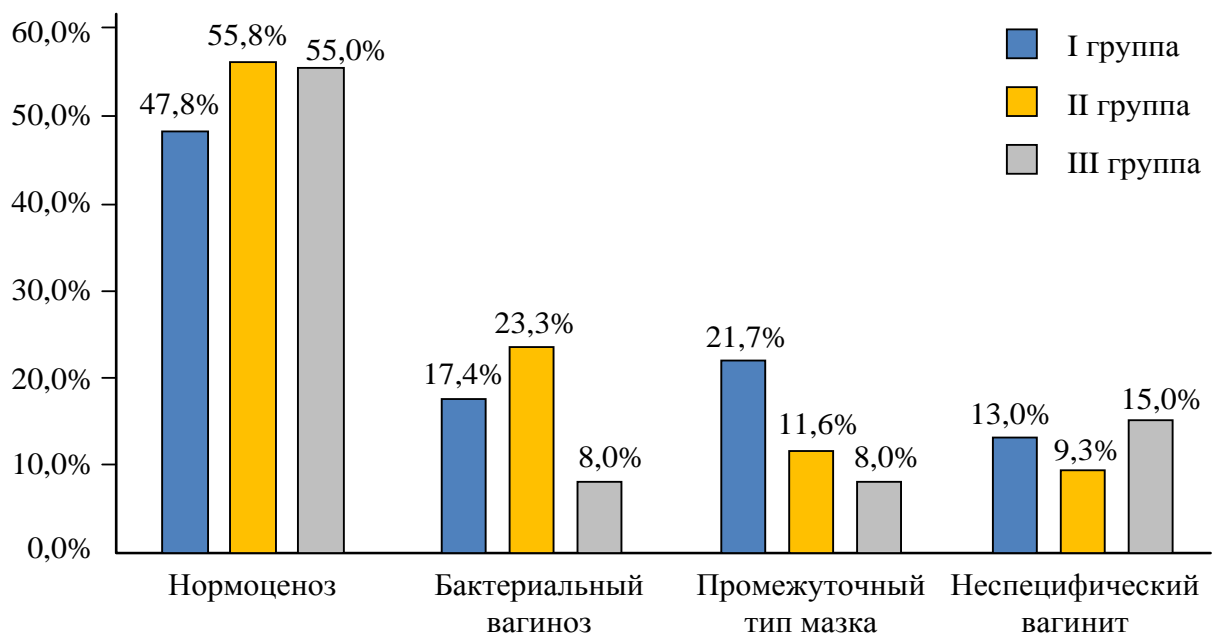


Рисунок 3 — Результаты бактериоскопического исследования

В группе I нормоценоз определялся у 11 пациенток (47,8%), бактериальный вагиноз у 4 пациенток (17,4%), промежуточный тип мазка — у 5 пациенток (21,7%), неспецифический вагинит — у 3 (13%). В группе II нормоценоз был у 24 пациенток (55,8%), бактериальный вагиноз — у 10 пациенток (23,3%), промежуточный тип мазка — у 5 пациенток (11,6%), неспецифический вагинит — у 4 (9,3%). В группе III нормоценоз был у 11 пациенток (55%), бактериальный вагиноз — у 3 пациенток (15%), промежуточный тип мазка — у 3 (15%), неспецифический вагинит — у 3 (15%). Таким образом, бактериальный вагиноз более чем в 2 раза чаще встречался у пациенток групп I и II по сравнению с пациентками группы III ( $p < 0,05$ ).

#### 4.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции

По данным ПЦР в реальном времени на репродуктивно значимые инфекции достоверных различий в группах не выявлено ( $p > 0,05$ ). В группе I у 4 пациенток (17,4%) была выявлена *Ureaplasma urealiticum*, у 1 пациентки (4,3%) — *Chlamydia trachomatis*, у 2 пациенток (8,7%) — *Mycoplasma genitalium*. В группе II у 6 пациенток (14%) была обнаружена *Ureaplasma urealiticum*; *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* обнаружены не были. В группе III у 4 пациенток (20%) была обнаружена *Ureaplasma urealiticum*, *Chlamydia trachomatis* не была обнаружена, *Mycoplasma genitalium* обнаружена у 3 пациенток (15%).

#### 4.3 Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование проводилось всем пациенткам на 5–7-й день менструального цикла. Данные ультразвукового исследования представлены в

таблице 8. Согласно полученным данным, расширение полости матки было диагностировано у 1 пациентки (4,4%) в группе I, а в группе II у 5 пациенток (11,6%). У пациенток группы III расширение полости матки не диагностировано. Неоднородность эхоструктуры эндометрия статистически достоверно чаще встречалась у пациенток группы I (17,4%) и пациенток группы II (18,6%) ( $p < 0,05$ ). Увеличение переднезаднего размера наблюдалось в группе I у 1 пациентки (4,4%), а в группе II у 3 пациенток (7%) и не наблюдалось у пациенток группы III. Неравномерность толщины эндометрия было у 7 пациенток (30,4%) группы I, 9 пациенток (21%) группы II. У пациенток группы III неравномерность толщины эндометрия обнаружена не была ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8 — Результаты ультразвукового исследования

Группа	Количество пациенток		Расширение полости матки	Неоднородность эхоструктуры эндометрия	Увеличение переднезаднего размера тела матки	Неравномерность толщины эндометрия
I	23	Абс.	1	4*	1	7
		%	4,4	17,4	4,4	30,4*
II	43	Абс.	5	8*	3	9
		%	11,6	18,6	7	21
III	20	Абс.	—	—	—	—
		%	—	—	—	—

\* —  $p < 0,05$ .

#### 4.4 Гистологическое и иммуногистохимическое исследования

Согласно дизайну исследования, гистологическое исследование эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием проводилось всем пациенткам в среднюю и позднюю фазы пролиферации (7–10-й день менструального цикла).

#### 4.5 Гистологическое исследование

В биоптатах эндометрия был выраженный отек стромы у 56,5% пациенток группы I и у 70% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Воспалительная инфильтрация стромы, представленная преимущественно лимфоцитами с включением плазмочитов, эозинофилов, макрофагов, в подавляющем большинстве случаев расположенных вокруг кровеносных сосудов и желез (рисунки 4, 5), реже — диффузно, была у 69,5% пациенток группы I и у 78,6% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Фиброз стромы в виде плотной волокнистой соединительной ткани с сосудами со склерозированными стенками (рисунок 6) определялся у 30,4% пациенток группы I и у 33,3% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Очаговая гиперплазия эндометрия (рисунок 7) статистически достоверно чаще встречалась у пациенток группы II (53,5%) по сравнению с пациентками группы I (13%) ( $p < 0,05$ ). Обнаруживались железы округлой и слегка извитой формы, которые выстланы призматическим эпителием, в эпителиальной выстилке части желез определялись «штифтиковые клетки», «клетки-пузыри», встречались единичные структуры типа «железа в железе». Кистозное расширение желез (железы увеличены, деформированы и кистозно расширены) встречалось у 4,3% пациенток группы I и у 2,3% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у 17 пациенток (74%) группы I и у 33 пациенток (76,7%) группы II были выявлены морфологические признаки хронического эндометрита (рисунок 8).

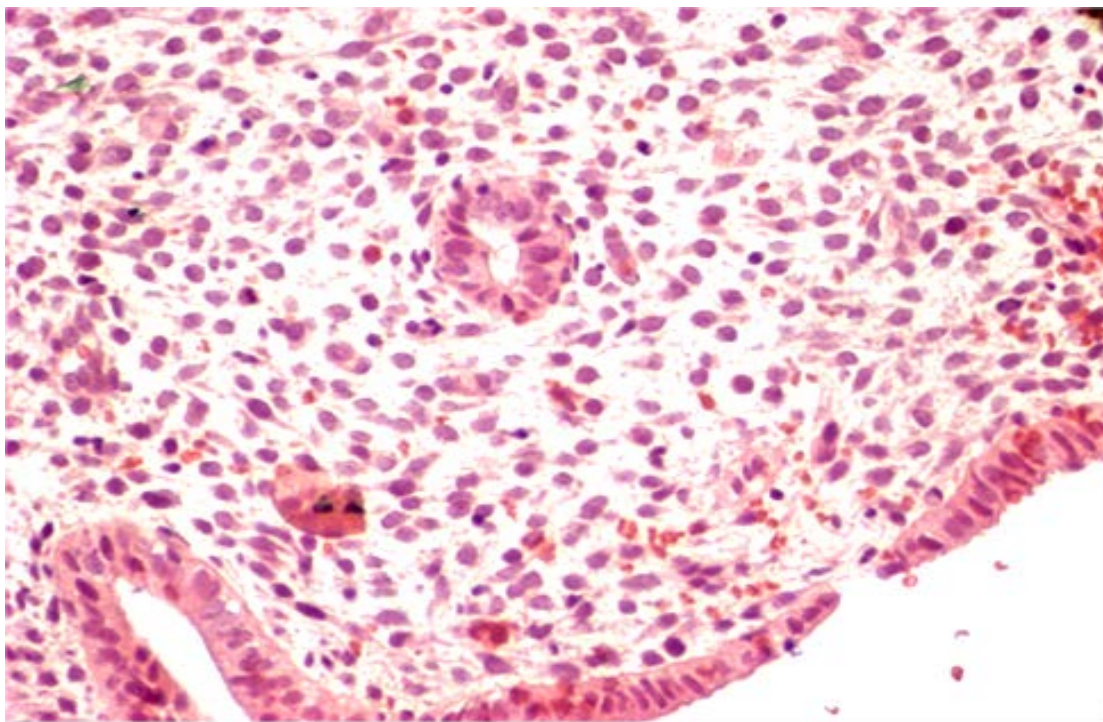


Рисунок 4 — Очаговая воспалительная инфильтрация вокруг желез ( $\times 200$ )  
(эндометрий с железами средней фазы пролиферации).

Окраска гематоксилином и эозином

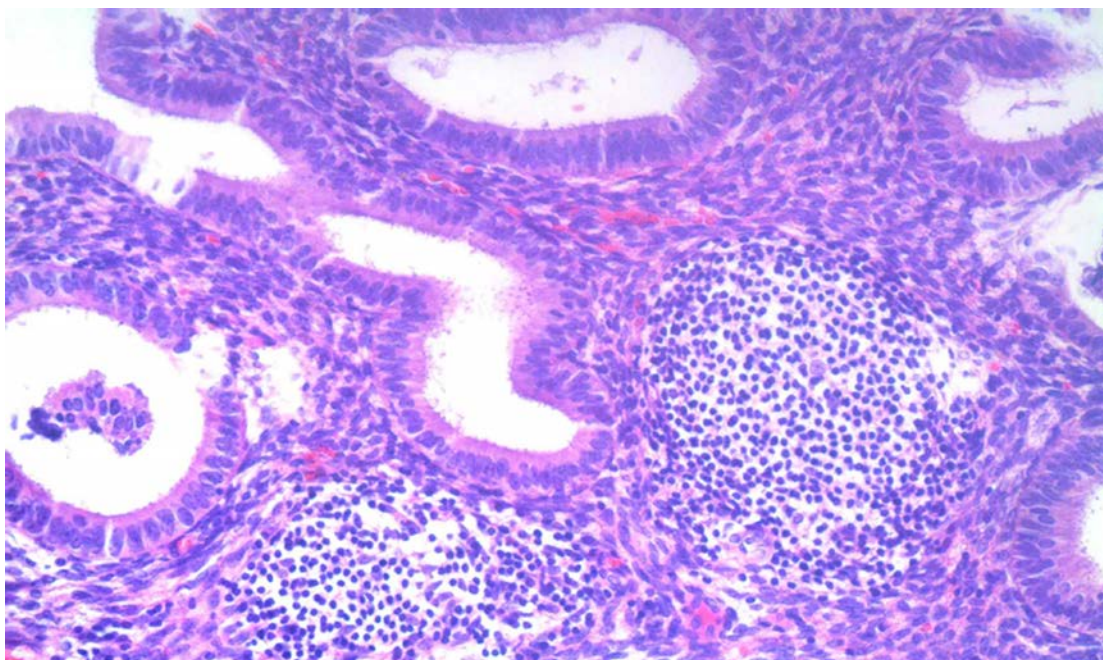


Рисунок 5 — Очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы с образованием лимфоидных фолликулов ( $\times 500$ ) (эндометрий средней стадии пролиферации).

Окраска гематоксилином и эозином

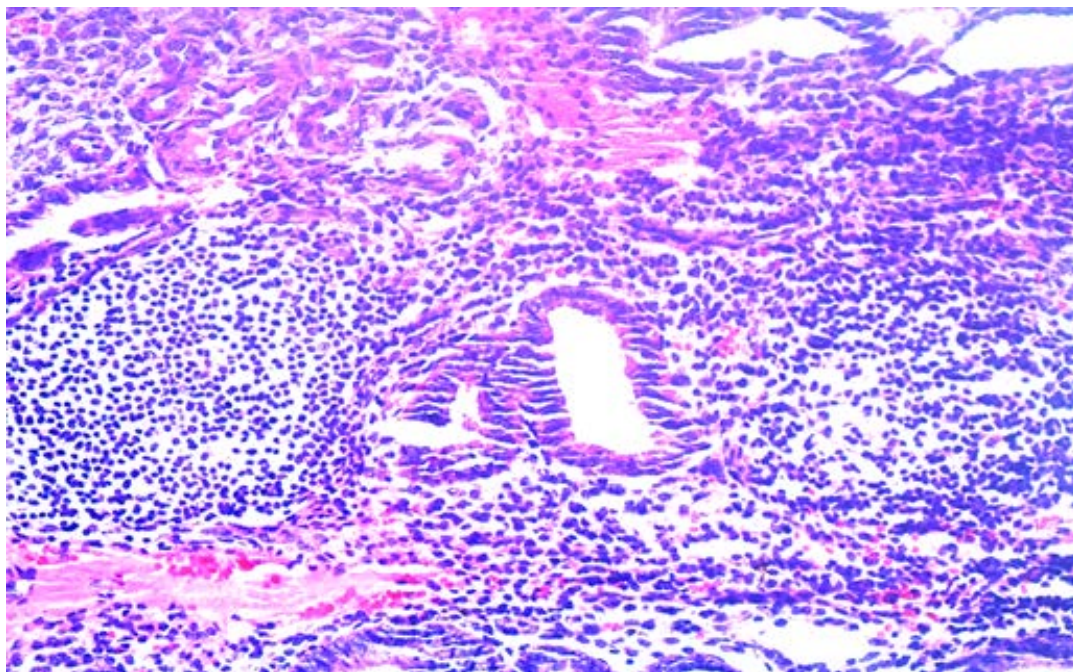
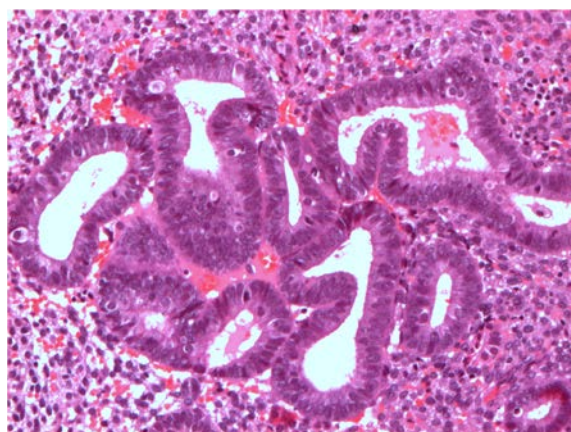
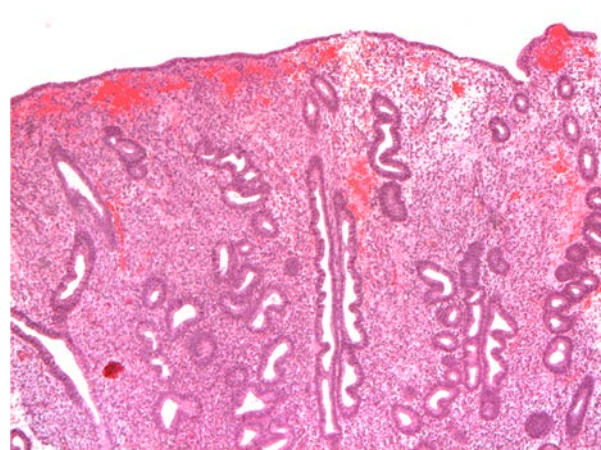


Рисунок 6 — Очаговая воспалительная инфильтрация стромы  
с участками рубцово измененной ткани стромы  
(эндометрий с железами пролиферативного типа) (×500).

Окраска гематоксилином и эозином



*а*



*б*

Рисунок 7 — Эндометрий на 6–7-й день менструального цикла:

*а* — неравномерное распределение желез пролиферативного типа с очаговой пролиферацией желез и пузырьковидными клетками (×400);

*б* — неравномерное распределение желез пролиферативного типа (×40).

Окраска гематоксилином и эозином

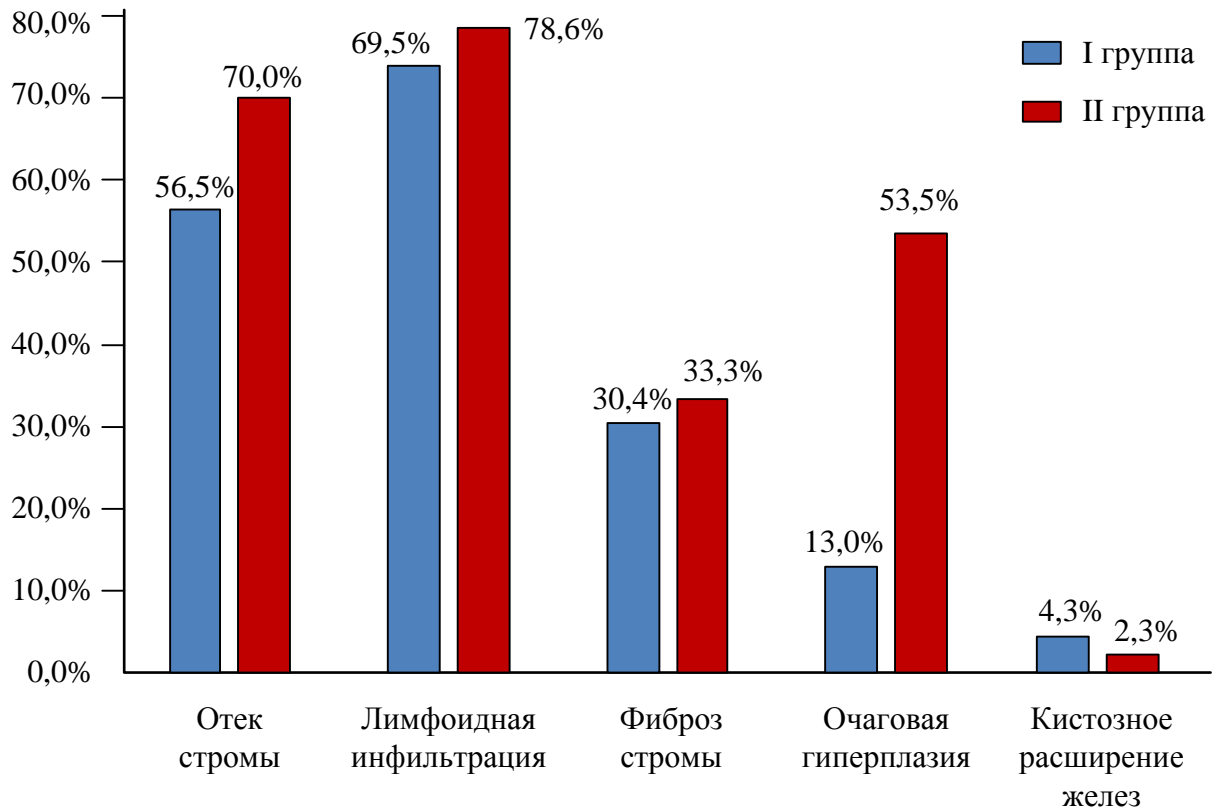


Рисунок 8 — Результаты гистологического исследования пациенток I и II группы

Степень выраженности воспалительного процесса распределились так, как представлено на рисунке 9. Как видно из диаграммы, сильно выраженная воспалительная реакция по данным гистологического исследования была у 12 пациенток (52,1%) группы I и у 20 пациенток (46,5%) группы II. Определялась интенсивная диффузная воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами. Отмечалось формирование множественных лимфоидных фолликулов. Умеренно выраженная воспалительная реакция была у 3 пациенток (13%) группы I и у 10 пациенток (23,3%) II группы соответственно. Визуализировалась воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами, расположенная преимущественно вокруг желез и периваскулярно, наблюдались единичные мелкие лимфоидные фолликулы в строме. Слабовыраженная воспалительная реакция была у 2 пациенток (8,7%) группы I и у 3 пациенток (7%) группы II. Отмечалась скудная воспалительная инфильтрация стромы по ходу отдельных сосудов и желез, представленная

преимущественно лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами. Отсутствие воспалительной реакции наблюдалось у 26% пациенток группы I и 23,3% пациенток группы II. У пациенток группы III, согласно морфологическому исследованию, данных за воспалительную реакцию в аспиратах получено не было, что явилось статистически достоверно значимым ( $p < 0,05$ ).

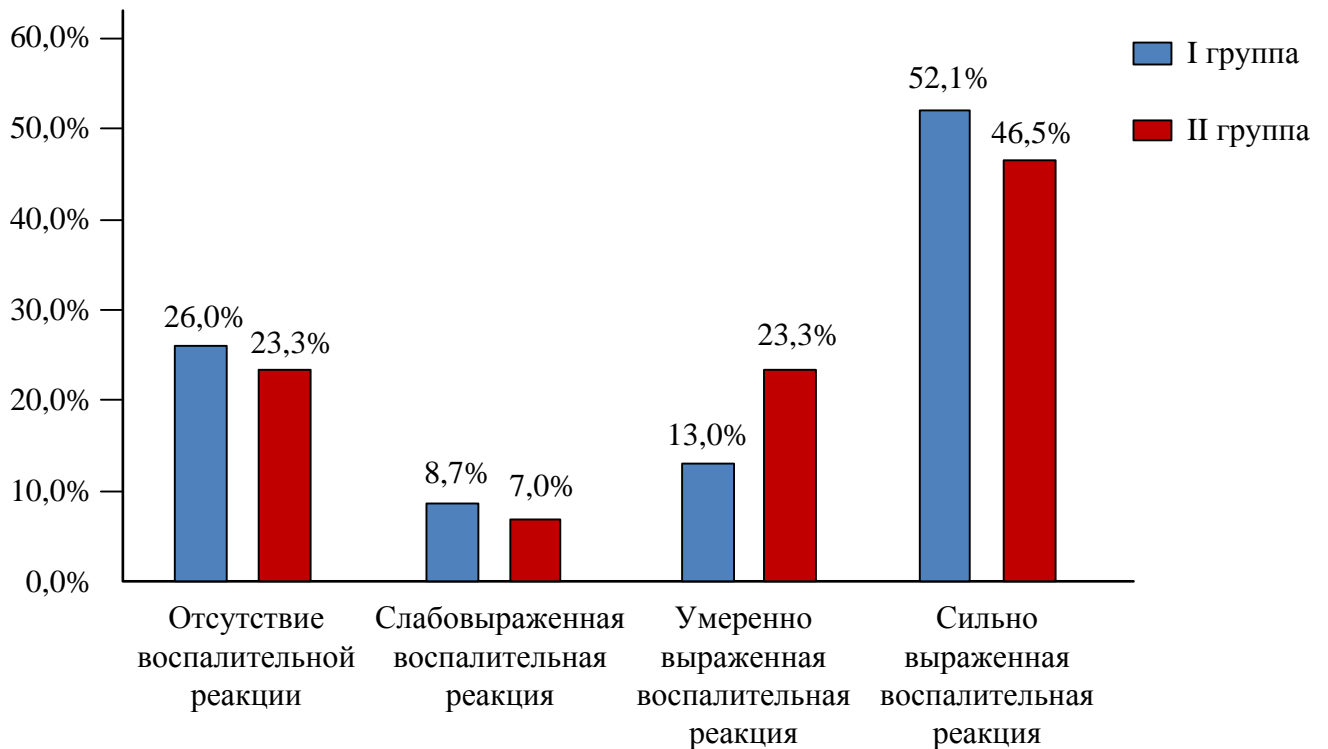


Рисунок 9 — Результаты оценки выраженности воспалительного процесса

#### 4.6 Иммуногистохимическое исследование

Согласно дизайну исследования, в обеих группах в эндометрии оценивались: выраженность экспрессии рецепторов к ER и PR, экспрессия маркеров естественных киллеров ( $CD56^+$ ,  $CD16^+$ ) и маркера активированных клеток (HLA-DR), маркера плазматических клеток (CD138). Было проведено исследование на выявление в эндометрии антигенов вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр.

Экспрессия рецепторов к ER и PR в эндометрии определялась в виде окрашивания ядер клеток стромы от темно- до светло-коричневого цвета, в виде коричневого окрашивания ядер клеток желез (таблица 9). У пациенток группы I умеренно выраженная экспрессия рецепторов (HS = 101–200) к ER в железах эндометрия была в 65,2% случаев ( $n = 15$ ), у пациенток группы II — в 48,8% случаев ( $n = 21$ ), у пациенток группы III — в 40% ( $n = 8$ ) ( $p > 0,05$ ). Сильно выраженная экспрессия рецепторов (HS = 201–300) к ER в железах эндометрия была у 34,8% пациенток ( $n = 8$ ) группы I, у 51,2% пациенток ( $n = 22$ ) группы II (рисунок 10) и у 60% пациенток ( $n = 12$ ) группы III. Таким образом, сильно выраженная экспрессия рецепторов к ER в железах эндометрия у пациенток группы III встречалась достоверно чаще, чем в группе I ( $p < 0,05$ ). Умеренно выраженная экспрессия рецепторов к ER в строме эндометрия была у 56,5% пациенток группы I ( $n = 13$ ), у 46,5% пациенток группы II ( $n = 20$ ) и у 40% пациенток группы III ( $n = 8$ ). Сильно выраженная экспрессия рецепторов к ER в строме эндометрия распределилась следующим образом: в группе I — 43,5% ( $n = 10$ ), в группе II — 53,5% ( $n = 23$ ), в группе III — 60% ( $n = 12$ ). Экспрессия рецепторов к PR в железах эндометрия умеренной была расценена у 74% пациенток группы I ( $n = 17$ ), у 60,5% пациенток группы II ( $n = 26$ ), у 80% пациенток группы III ( $n = 16$ ). Сильно выраженная экспрессия рецепторов к PR в железах эндометрия в группе I была у 26% пациенток ( $n = 6$ ) (рисунок 11), у 39,5% пациенток ( $n = 17$ ) группы II, и 20% ( $n = 4$ ) в группе III. В строме эндометрия выраженность рецепции к PR распределилась следующим образом: умеренно выраженная рецепция была у 65,2% пациенток группы I ( $n = 15$ ), 55,8% пациенток группы II ( $n = 24$ ), 80% пациенток группы III ( $n = 16$ ). Сильно выраженная экспрессия рецепторов к PR в строме эндометрия была у 34,8% пациенток ( $n = 8$ ) группы I, у 44,2% пациенток ( $n = 19$ ) группы II и 20% пациенток ( $n = 4$ ) группы III. На основании полученных данных можно сделать вывод, что сильно выраженная экспрессия рецепторов к PR в строме эндометрия в группах I и II статистически достоверно чаще по сравнению с группой III ( $p < 0,05$ ).

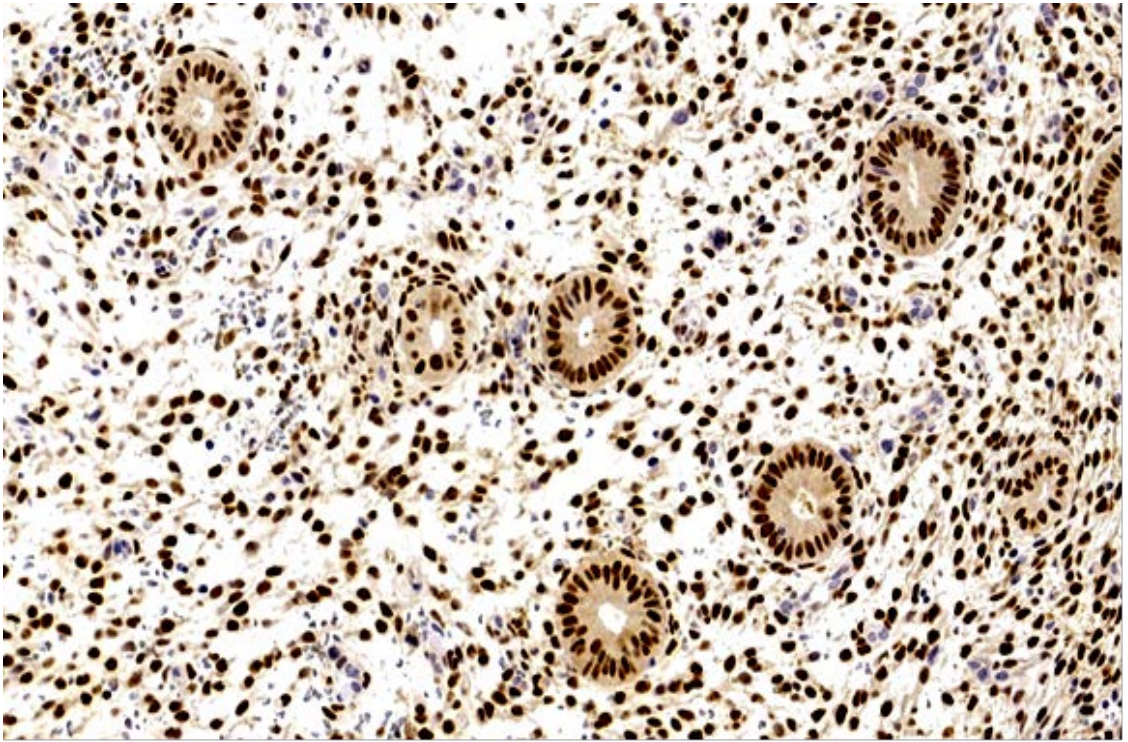


Рисунок 10 — Экспрессия рецепторов к эстрогену в строме и железах эндометрия у пациентки группы II ( $\times 100$ ), ИГХ

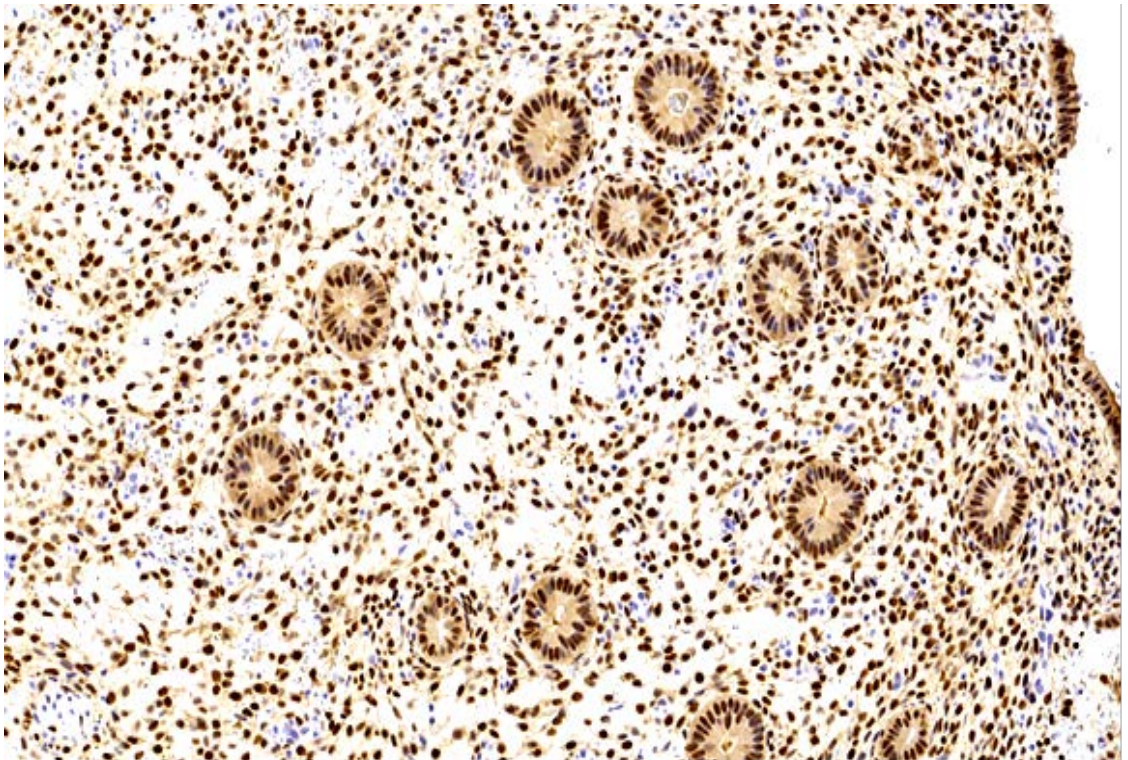


Рисунок 11 — Экспрессия рецепторов к прогестерону в строме и железах у пациентки группы I ( $\times 100$ ), ИГХ

Таблица 9 — Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме и железах эндометрия

Группа	Количество пациенток		Экспрессия рецепторов к эстрогену						Экспрессия рецепторов к прогестерону					
			в железах			в строме			в железах			в строме		
			слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная
I	23	Абс.	–	15	8	–	13	10	–	17	6	–	15	8
		%	–	65,2	34,8	–	56,5	43,5	–	74	26	–	65,2	34,8
II	43	Абс.	–	21	22	–	20	23	–	26	17	–	24	19
		%	–	48,8	51,2	–	46,5	53,5	–	60,5	39,5	–	55,8	44,2
III	20	Абс.	–	8	12	–	8	12	–	16	4	–	16	4
		%	–	40	60	–	40	60	–	80	20	–	80	20

#### 4.6.1 Иммуногистохимическая оценка маркеров местного иммунитета

При оценке параметров местного иммунитета оценивались CD56<sup>+</sup> (лимфоциты, ответственные за продукцию провоспалительных цитокинов), CD16<sup>+</sup> (лимфоциты, обладающие выраженным цитотоксическим потенциалом) и HLA-DR (маркер активации).

Факторы местного иммунитета представлены в таблице 10. Согласно полученным результатам, у 47,8% пациенток группы I в эндометрии были выявлены лимфоциты, экспрессирующие CD16<sup>+</sup>, в диагностически значимом количестве. В группе II у 69,8% пациенток в эндометрии выявлялись лимфоциты, экспрессирующие маркер CD16<sup>+</sup>, более чем 10 клетках в поле зрения. Диагностически значимая экспрессия CD56<sup>+</sup> в лимфоцитах была выявлена лишь у одной пациентки группы II, в то время как лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR, в диагностически значимом количестве встречались у 14,4% пациенток группы I (рисунок 12) и у 27,9% пациенток группы II.

Таблица 10 — Параметры местного иммунитета

Группа	Количество пациенток		CD16 <sup>+</sup>	CD56 <sup>+</sup>	HLA-DR
I	23	Абс.	11	—	4
		%	47,8*	—	17,4
II	43	Абс.	30	1	12
		%	69,8*	2,3	27,9*
III	20	Абс.	—	—	—
		%	—	—	—

\* —  $p < 0,05$ .

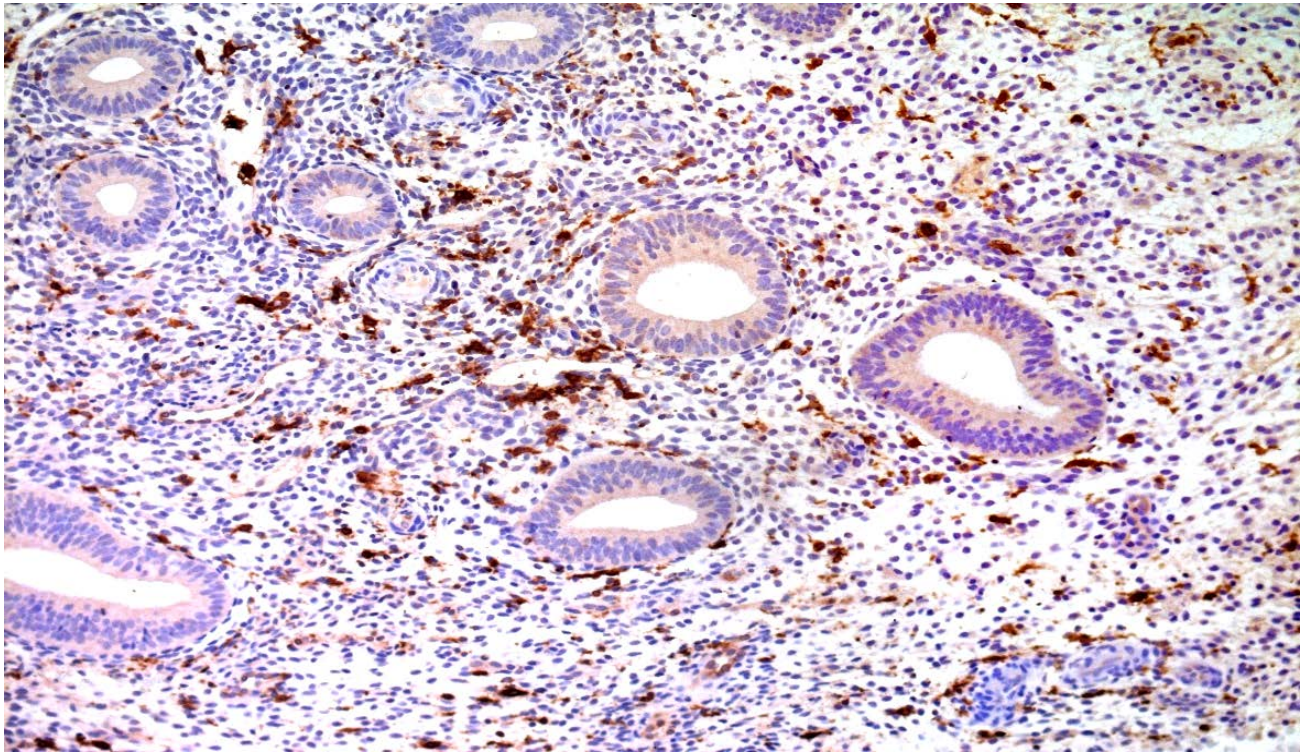


Рисунок 12 — Экспрессия HLA-DR<sup>+</sup> в эндометрии у пациентки группы I (×200), ИГХ. (Эндометрий средней стадии пролиферации)

Таким образом, по результатам исследования маркёров местного иммунитета можно отметить, что у 47,8% пациенток группы I были выявлены лимфоциты, экспрессирующие в эндометрии маркер CD16<sup>+</sup>, в диагностически значимом количестве (рисунок 13). При этом у 4 (17,4%) из них обнаружена значимая экспрессия HLA-DR, свидетельствующая об активации воспалительного процесса. У пациенток группы II диагностически значимая экспрессия CD16<sup>+</sup> выявлялась чаще (69,8%), значимый уровень экспрессии HLA-DR определялся у 12 из них, что также может свидетельствовать о стадии активации воспалительного процесса.

Экспрессия маркера плазматических клеток (syndecan-1 — CD138) в эндометрии была выявлена у 65,2% пациенток ( $n = 15$ ) группы I (рисунок 14), у 72,1% пациенток ( $n = 31$ ) группы II и не была выявлена ни у одной пациентки группы III ( $p < 0,05$ ).

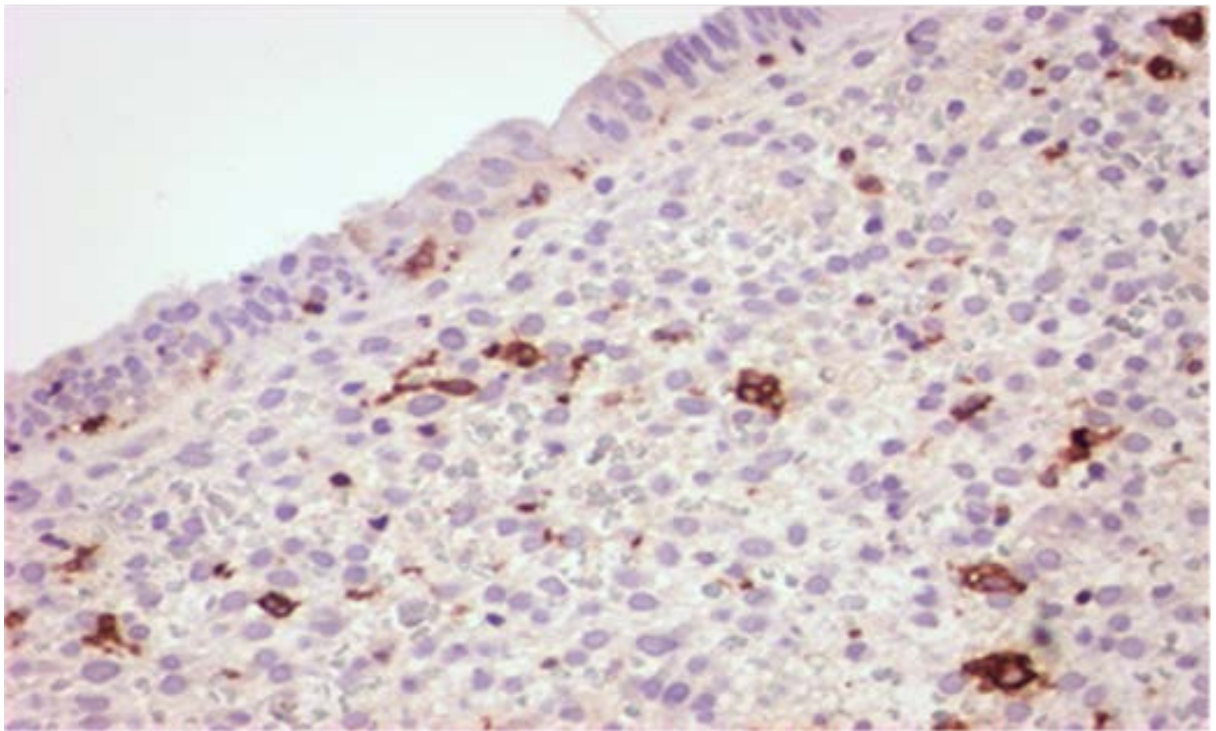


Рисунок 13 — Экспрессия CD16<sup>+</sup> у пациентки группы I (×400), ИГХ.  
(Эндометрий средней стадии пролиферации)

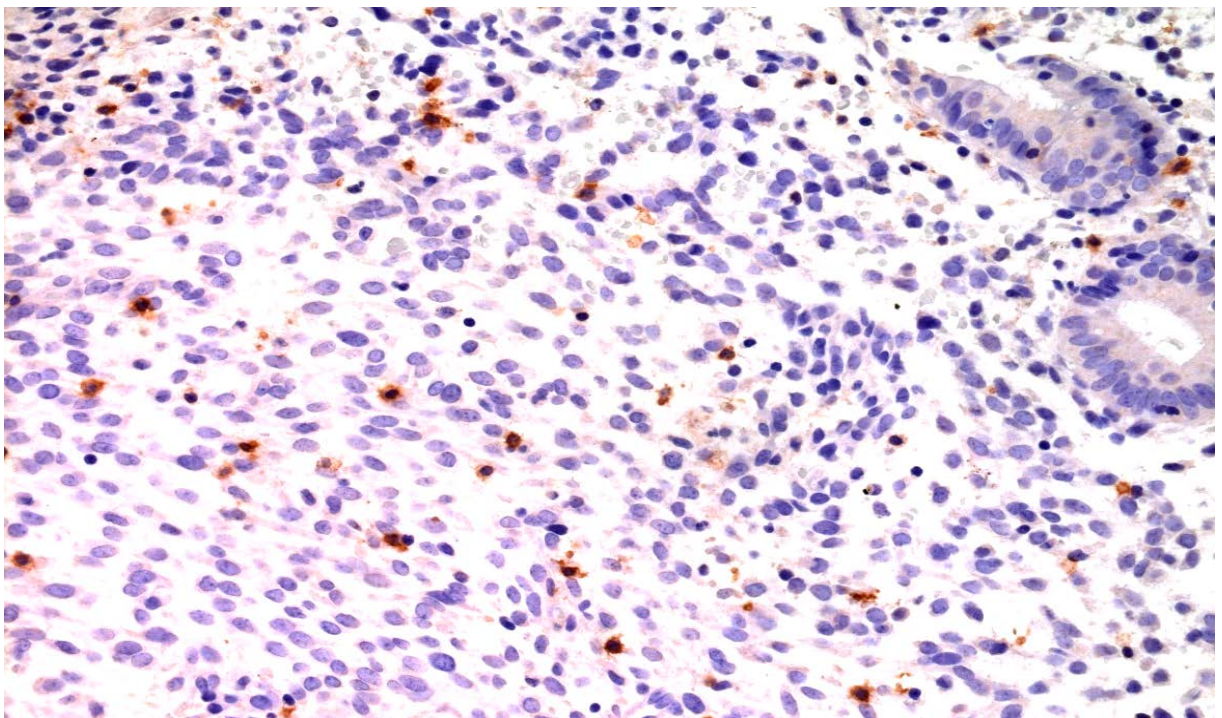


Рисунок 14 — Экспрессия CD138 у пациентки группы I (×400), ИГХ.  
(Эндометрий средней стадии пролиферации)

#### 4.6.2 Исследование на выявление в эндометрии антигенов вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса

Согласно дизайну исследования, пациенткам было проведено ИГХ-исследование на определение в эндометрии антигенов ВПГ, ЦМВ, ВЭБ (рисунок 15). У пациенток группы I в 43,5% случаев ( $n = 10$ ) в эндометрии была выявлена экспрессия антигенов вирусов. Обращает на себя внимание факт, что во всех случаях (43,5%) обнаруживались антигены ВПГ (рисунок 16), в 13% случаев ( $n = 3$ ) были выявлены антигены ЦМВ (рисунок 17), и в 4,35% случаев ( $n = 1$ ) ВЭБ. У пациенток группы II антигены вирусов выявлялись в 58,1% случаев ( $n = 25$ ). При этом антигены ВПГ обнаруживались в 53,5% случаев ( $n = 23$ ) (рисунок 18), антигены ЦМВ выявлялись в 27,9% случаев ( $n = 12$ ), антигены ВЭБ — у 23,3% пациенток ( $n = 10$ ) (рисунок 19). У пациенток группы III антигены ВПГ обнаруживались в 5% случаев ( $n = 1$ ), антигены цитомегаловируса — в 5% случаев ( $n = 1$ ).

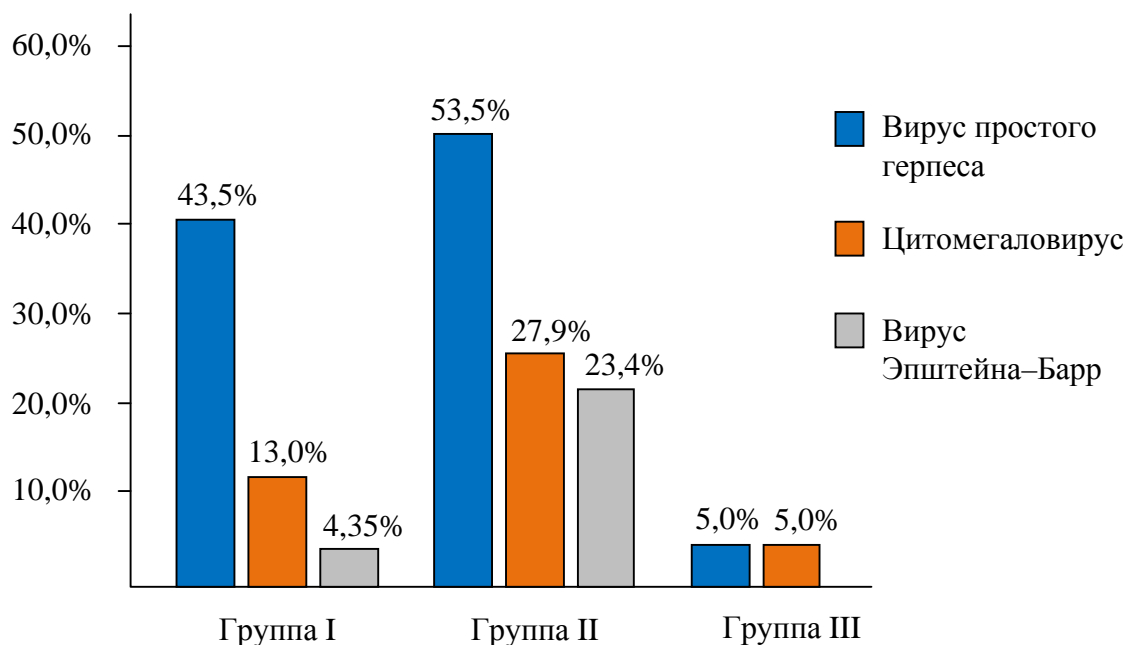


Рисунок 15 — Частота распределения антигена вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр в эндометрии у пациенток групп I, II, III

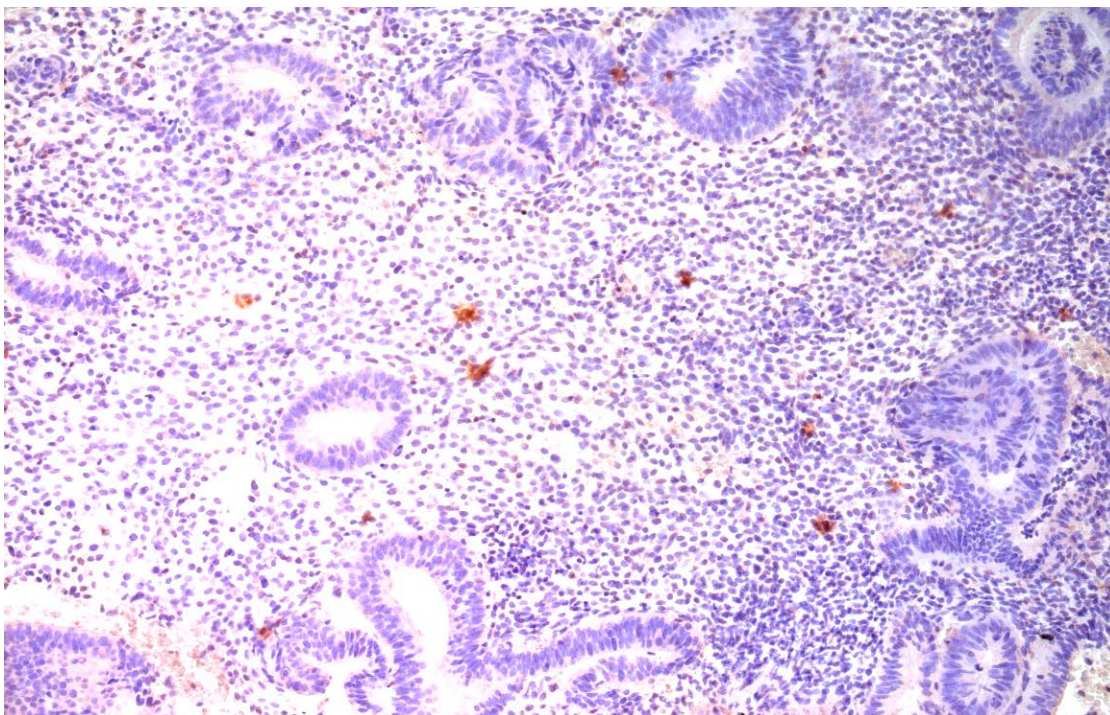


Рисунок 16 — Экспрессия антигена вируса простого герпеса в строме эндометрия у пациентки группы I ( $\times 200$ ), ИГХ. (Эндометрий средней стадии пролиферации)

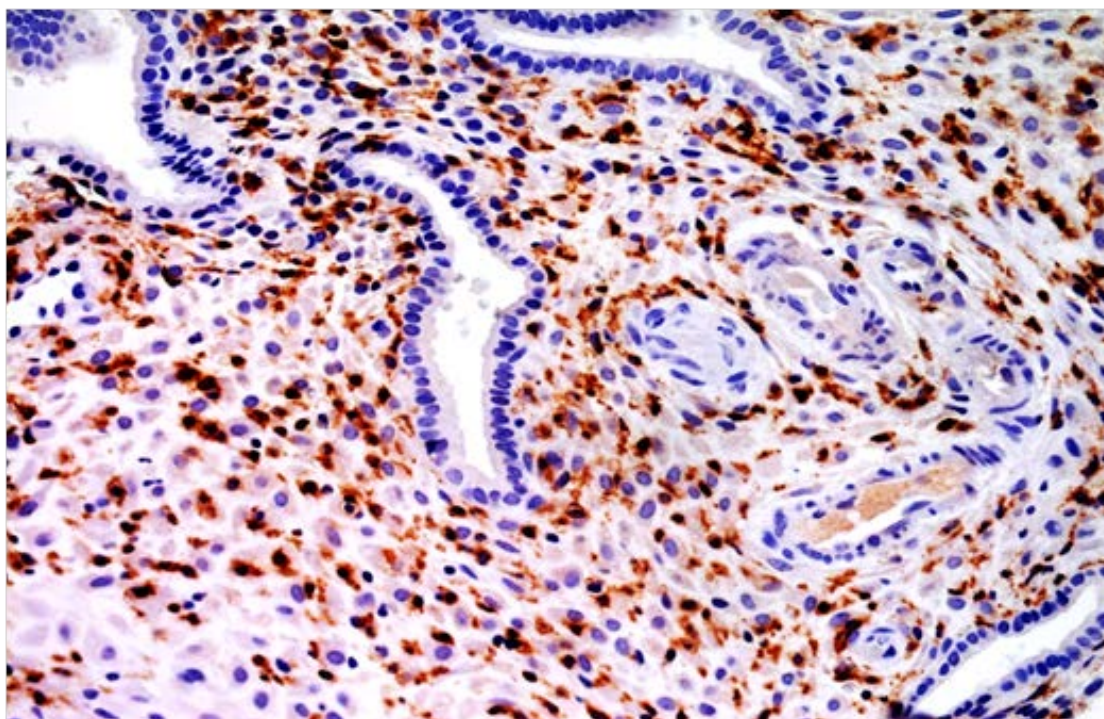


Рисунок 17 — Резко выраженная экспрессия антигена цитомегаловируса в строме эндометрия у пациентки группы I ( $\times 200$ ), ИГХ.  
(Эндометрий средней стадии пролиферации)

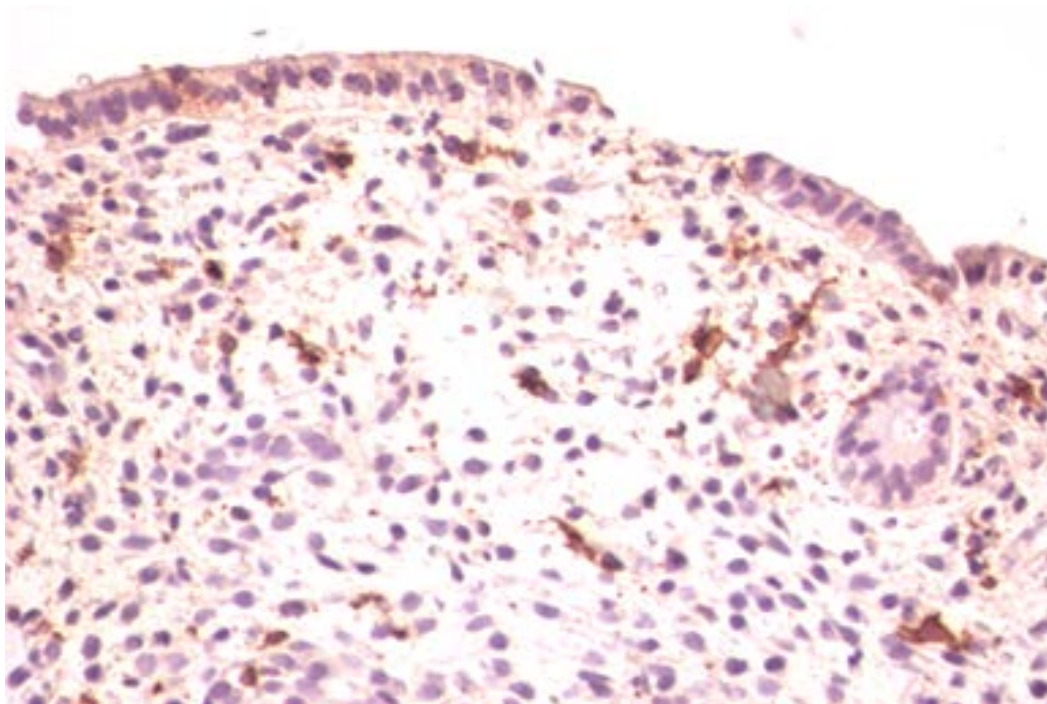


Рисунок 18 — Выраженная экспрессия антигена вируса простого герпеса в строме эндометрия у пациентки группы II ( $\times 200$ ), ИГХ.  
(Эндометрий средней стадии пролиферации)

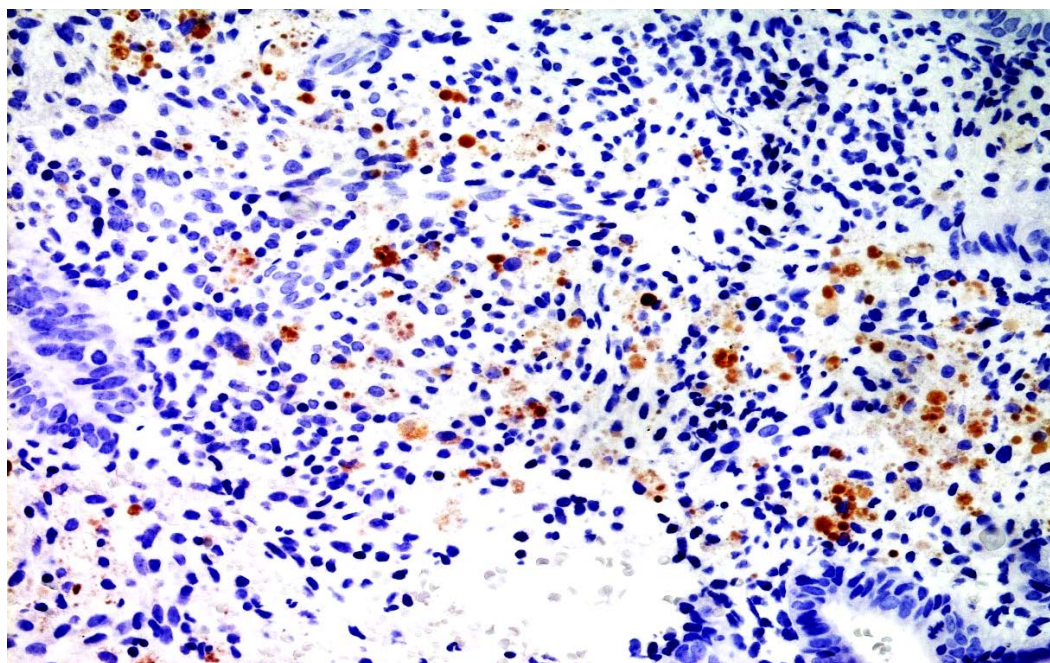


Рисунок 19 — Выраженная экспрессия антигена вируса Эпштейна–Барр в строме эндометрия у пациентки группы II ( $\times 400$ ), ИГХ.  
(Эндометрий средней стадии пролиферации)

При этом у пациенток группы I антигены ВПГ и ЦМВ сочетались в 8,7% случаев ( $n = 2$ ), антигены ВПГ, ЦМВ, ВЭБ — в 4,3% случаев ( $n = 1$ ). В группе II антигены ВПГ и ЦМВ сочетались у 11,6% пациенток ( $n = 5$ ), антигены ВПГ, ЦМВ и ВЭБ — у 11,6% пациенток ( $n = 5$ ), антигены ВПГ и ВЭБ — у 7% ( $n = 3$ ), антигены ЦМВ и ВЭБ — у 2,3% ( $n = 1$ ).

Таким образом, по данным ИГХ-исследования инфицированность эндометрия вирусами в группах I и II составила в целом 43,5 и 58,1% соответственно.

#### 4.7 Хромато-масс-спектрометрия

Согласно дизайну исследования, для идентификации патогенных микроорганизмов материал, полученный из полости матки, подвергался ХМСМ. Исследование было выполнено всем пациенткам групп I и II, 10 пациенткам группы III. Результаты исследования представлены на рисунках 20 и 21.

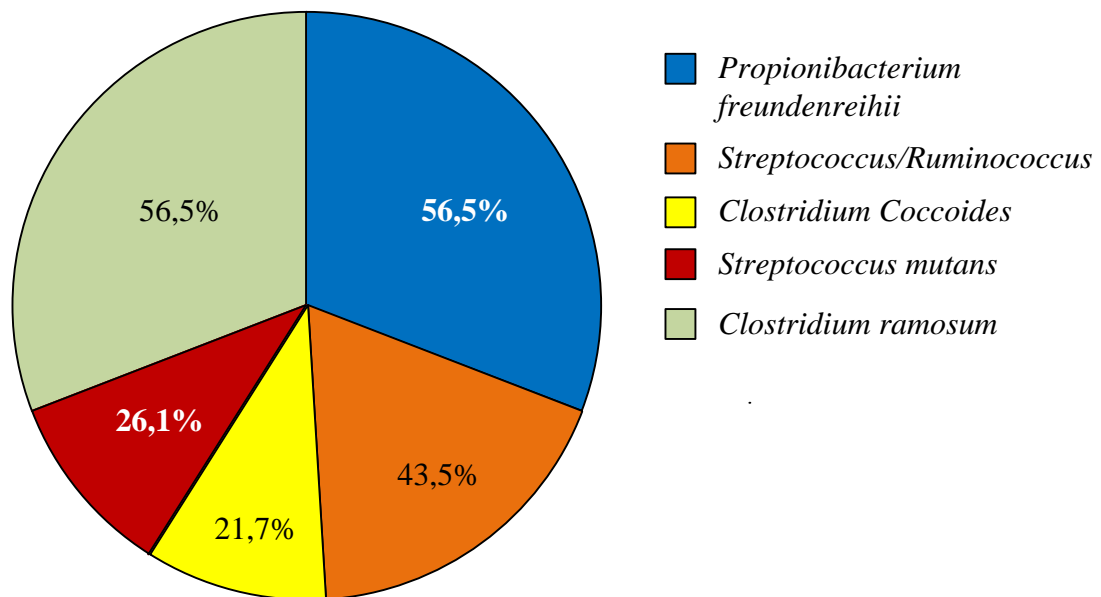


Рисунок 20 — Результаты хромато-масс-спектрометрии (аспират из полости матки) у пациенток группы I ( $n = 23$ )

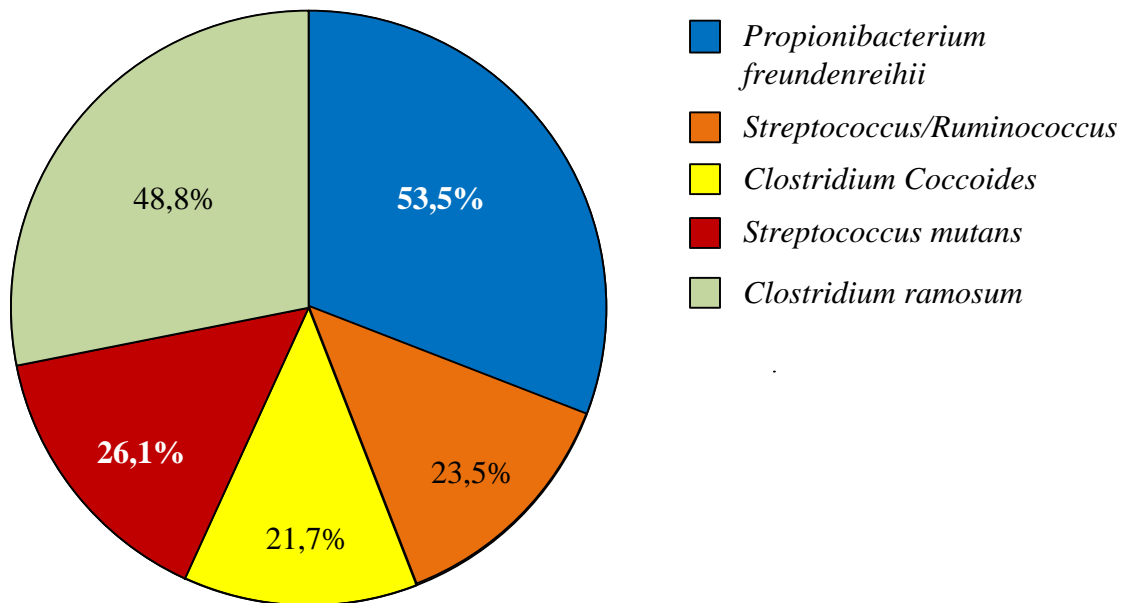


Рисунок 21 — Результаты хромато-масс-спектрометрии (аспират из полости матки) у пациенток группы II ( $n = 43$ )

По результатам исследования у пациенток группы I в количестве, превышающем норму, были выявлены следующие микроорганизмы: у 13 пациенток (56,5%) — *Propionibacterium freundenreihii*, у 10 пациенток (43,5%) — *Streptococcus/Ruminococcus*, у 5 пациенток (21,7%) — *Clostridium Coccoides*, у 6 пациенток (26,1%) — *Streptococcus mutans*, у 13 пациенток (56,5%) — *Clostridium ramosum*. У пациенток группы II в количестве, превышающем норму, были выявлены следующие микроорганизмы: у 23 пациенток (53,5%) — *Propionibacterium freundenreihii*, у 10 пациенток (23,5%) — *Streptococcus/Ruminococcus*, у 5 пациенток (21,7%) — *Clostridium Coccoides*, у 6 пациенток (26,1%) — *Streptococcus mutans*, у 21 пациентки (48,8%) — *Clostridium ramosum*. В группе III *Streptococcus/Ruminococcus* обнаруживался у одной пациентки (10%). В группе I ВПГ выявлялся у 7 пациенток (30,4%), в группе II — у 19 пациенток (44,2%). Цитомегаловирус был у 2 пациенток (8,7%) группы I и у 7 пациенток (16,3%) группы II. ВЭБ был выявлен у 6 пациенток (14,6%) пациенток группы II (рисунок 22). Таким образом, у пациенток групп I и II условно-патогенные микроорганизмы в количестве, превышающем предельно допустимые значения, обнаруживались чаще по

сравнению с пациентками группы III ( $p < 0,05$ ). По данным масс-спектрометрии ВПГ, ЦМВ и ВЭБ в диагностически значимом количестве обнаруживались только у пациенток групп I и II (см. рисунок 22).

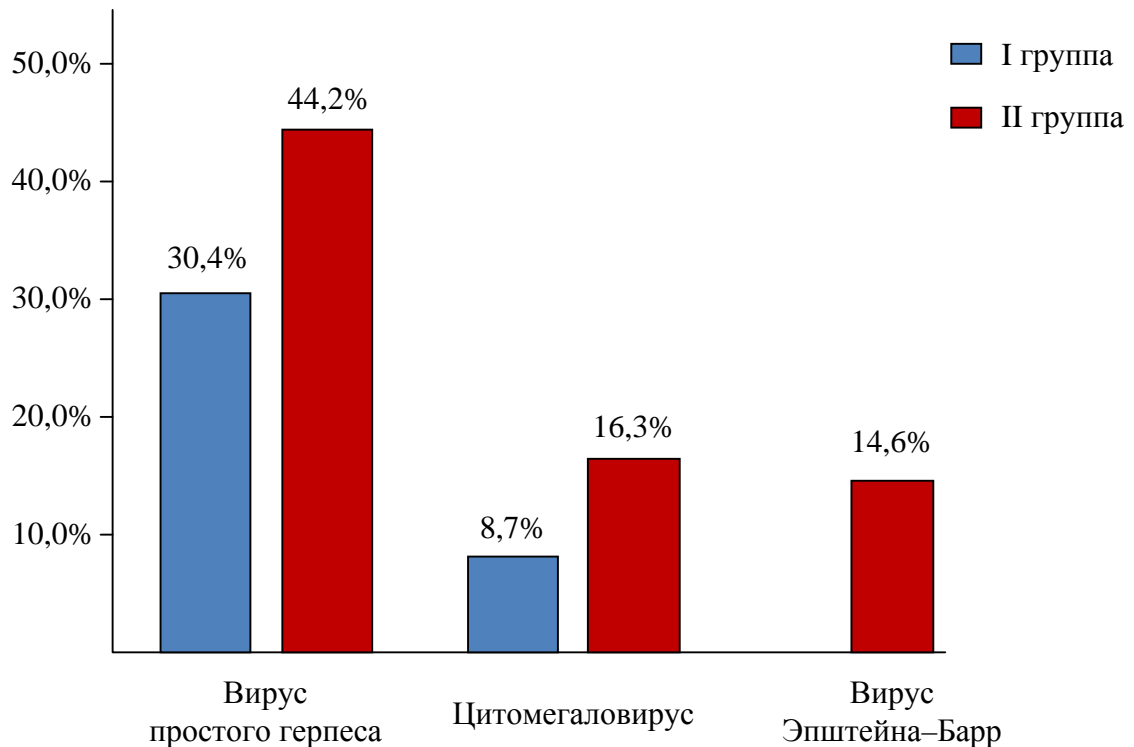


Рисунок 22 — Частота встречаемости вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр по данным масс-спектрометрии у пациенток групп I и II

Приведем несколько примеров с описанием морфологической и иммуногистохимической картины у пациенток с ХЭ.

Пример 1. Пациентка К., 29 лет, обратилась в женскую консультацию после выскабливания полости матки по поводу третьей по счету неразвивающейся беременности. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Б-3 (все беременности наступали спонтанно), Р-1 (в 2007 г.), беременность, роды, послеродовый период протекали без осложнений. В 2009 и 2013 гг. были произведены выскабливания полости матки по поводу несостоявшегося выкидыша на раннем сроке

беременности. В послеоперационном периоде пациентка получала антибактериальную терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений. При выполнении УЗИ органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР в реальном времени на репродуктивно значимые инфекции (материал для исследования — отделяемое цервикального канала) результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла аспират взят из полости матки при помощи кюретки Pipelle de Cornier. Полученный материал был подвергнут гистологическому и ИГХ-исследованиям, также выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрий с железами пролиферативного типа с очаговой воспалительной инфильтрацией стромы, представленной лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, участками рубцовой измененной ткани стромы эндометрия, очаговой гиперплазией (железы округлой и слегка извитой формы, выстланы призматическим эпителием, в эпителиальной выстилке части желез определялись «штифтиковые клетки», «клетки-пузыри», встречались единичные структуры типа «железа в железе»). По данным ИГХ-исследования в эндометрии были выявлены антигены ВПГ и ЦМВ (интенсивность реакции ВПГ — «++», ЦМВ — «+++»). Экспрессия антигена ВПГ выявлялась в виде зерен и глыбок коричневого цвета на поверхности клеточной мембраны и в цитоплазме клеток стромы, реже — в виде зерен и глыбок в цитоплазме и ядре клеток желез. Экспрессия антигена цитомегаловируса визуализировалась в виде глыбок коричневого цвета, которые располагались преимущественно в клетках эндотелия сосудов и ядрах клеток желез. По данным ИГХ, экспрессия рецепторов к ER и PR в строме была расценена как высокая. На поверхности клеточной мембраны в цитоплазме клеток стромы определялись скопления зерен темно-коричневого цвета, расположенных диффузно по всей ткани стромы за исключением участков с выраженными фиброзными изменениями. Экспрессия рецепторов к ER в железах была расценена как умеренная. Определялись глыбки коричневого цвета средней степени интенсивности в ядрах и цитоплазме клеток желез, расположенных местами неравномерно. Экспрессия рецепторов к PR

визуализировалась в виде зерен насыщенно коричневого цвета на поверхности клеток и в цитоплазме. CD16<sup>+</sup> обнаруживался более чем в 10 клетках в поле зрения. Определялись зерна от бледно- до темно-коричневого цвета в цитоплазме и на поверхности клеток стромы и местами на поверхности желез. HLA-DR был выявлен более чем в 10 клетках в поле зрения. В клетках стромы эндометрия определялись глыбки, расположенные преимущественно в цитоплазме клеток стромы, темно-коричневого цвета. Экспрессия CD138 была расценена как положительная. Определялись глыбки интенсивно коричневого цвета в цитоплазме и ядре клеток желез и стромы эндометрия. По данным масс-спектрометрии были выявлены: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium Coccoides* в количестве, превышающем норму. Также по данным масс-спектрометрии были выявлены ВПГ и ЦМВ.

Таким образом, у данной пациентки был диагностирован хронический эндометрит в стадии обострения бактериально-вирусной этиологии.

Пример 2. Пациентка Н., 32 года, обратилась в женскую консультацию с жалобами на отсутствие беременности при регулярной половой жизни на протяжении 3 лет. Из анамнеза: менструальный цикл регулярный, не изменялся с момента менархе, гормональный статус не изменен. Беременностей — 3, из них первая беременность закончилась медицинским абортом на сроке 8–9 недель (со слов пациентки послеоперационный период протекал без осложнений), вторая беременность закончилась срочными родами. Беременность протекала на фоне угрожающего выкидыша на ранних сроках. Роды, послеродовый период протекали без осложнений. Третья беременность закончилась медикаментозным абортом на сроке 4–5 недель. При выполнении УЗИ органов малого таза не было выявлено патологии, при обследовании методом ПЦР в реальном времени на репродуктивно значимые инфекции результат отрицательный. На 10-й день менструального цикла аспират взят из полости матки при помощи кюретки Pipelle de Cornier. Полученный материал был подвергнут гистологическому и ИГХ-исследованиям, также была выполнена масс-спектрометрия. По данным гистологического исследования: эндометрий с железами ранней и средней стадии

пролиферации с выраженной воспалительной инфильтрацией стромы, представленной лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами с формированием множества лимфоидных фолликулов, выраженный отек стромы, обширные участки рубцово измененной ткани стромы. По данным ИГХ-исследования были выявлены антигены ВПГ и Эпштейна–Барр (интенсивность реакции ВПГ — «+++», вируса Эпштейна–Барр — «++»). Экспрессия антигена ВПГ определялись в виде глыбок от интенсивно коричневого до бледно-коричневого цвета, расположенных на поверхности, в цитоплазме и ядре клеток стромы, реже — в цитоплазме клеток желез и сосудов. Экспрессия антигена вируса Эпштейна–Барр визуализировалась в виде глыбок интенсивно коричневого цвета, расположенных в цитоплазме клеток стромы. По данным ИГХ, экспрессия рецепторов к ER в строме и железах была расценена как резко положительная. На поверхности клеточной мембраны, в цитоплазме клеток стромы и желез определялись скопления зерен интенсивно коричневого цвета. Экспрессия рецепторов к PR в строме была расценена как высокая. В цитоплазме и ядрах клеток стромы определялись глыбки интенсивно коричневого цвета. В железах экспрессия рецепторов была расценена как умеренная. В ядрах клеток желез и на поверхности мембраны клеток желез визуализировались зерна, имеющие коричневое окрашивание умеренной интенсивности, местами неравномерное. CD16<sup>+</sup> обнаруживался более чем в 10 клетках в поле зрения. Определялись зерна от бледно- до темно-коричневого цвета в цитоплазме и на поверхности клеток стромы и желез. Экспрессия CD138 была расценена как положительная. Определялись глыбки интенсивно коричневого цвета в цитоплазме и ядре клеток желез и стромы эндометрия. По данным масс-спектрометрии были выявлены *Propionibacterium freudenreihii*, *Clostridium Coccoides*. Также по данным масс-спектрометрии у пациентки был выявлен ВПГ.

Результаты исследования демонстрируют, что в данном случае у пациентки диагностирован хронический эндометрит бактериально-вирусной этиологии.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

При ведении пациенток, обратившихся с проблемами репродукции, в случае выявления ХЭ мы руководствовались общепринятыми принципами лечения данной нозологии [66, 89, 127, 141, 214]. Пациенткам группы I и группы II при морфологически и иммуногистохимически диагностированном ХЭ с целью элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов было проведено следующее лечение.

1. Курс антибактериальной терапии проводился при выявлении микробных патогенов (полусинтетический пенициллин) по 1000 мг 2 раза в день курсом 7 дней, после — джозамицин по 500 мг 3 раза в день курсом 10 дней.

2. Пациенткам, у которых по данным гистологического исследования были выявлены признаки ХЭ в виде сильно и умеренно выраженной воспалительной инфильтрации стромы, в ИГХ-исследовании и по данным масс-спектрометрии были выявлены ВПГ, ЦМВ и вирус Эпштейна–Барр, проводилась противовирусная терапия препаратом фамцикловир в дозе 500 мг 2 раза в день курсом 7 дней, далее по 250 мг 2 раза в день курсом 3 мес. Продолжительность супрессивной терапии была обусловлена желанием пациенток планировать беременность в ближайшие сроки.

3. Иммуномодулирующая терапия препаратом на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* курсом пять внутривенных инъекции. Препарат вводился по схеме: 5,0 мл внутривенно струйно трехкратно с интервалом 48 ч и двукратно с интервалом 72 ч [66].

Второй этап лечения: физиотерапевтическое лечение (электрофорез с Zn и Cu по пять процедур).

После клинико-лабораторного обследования и проведенного лечения через 1 мес пациенткам групп I и II были выполнены контрольные исследования с целью оценки эффективности проведенного курса лечения. Учитывая, что морфологически и иммуногистохимически ХЭ был подтвержден у 17 пациенток группы I и 33 пациенток группы II, контрольные исследования проводились только им.

### 5.1 Бактериоскопическое исследование

Перед контрольным аспиратом из полости матки пациенткам было выполнено бактериоскопическое исследование мазков из влагалища из трех точек: уретра, задний свод влагалища, цервикальный канал.

Данные бактериоскопического исследования у пациенток группы I до и после лечения представлены на рисунке 23. После проведенного лечения нормоценоз был у 14 человек (61%), до лечения — у 11 (47,8%). Бактериальный вагиноз после лечения был у одной пациентки (4,3%), до лечения — у 4 (17,4%). Промежуточный тип мазка определялся у двоих (8,7%) после лечения и у 5 (21,7%) до лечения.

В группе II (рисунок 24) после лечения нормоценоз определялся у 28 пациенток (65%), до лечения — у 24 (55,8%). Бактериальный вагиноз у 4 пациенток (9,3%) после лечения, у 10 (23,2%) до лечения. Промежуточный тип мазка после лечения был у одной пациентки (2,3%), до лечения — у 5 пациенток (11,6%).

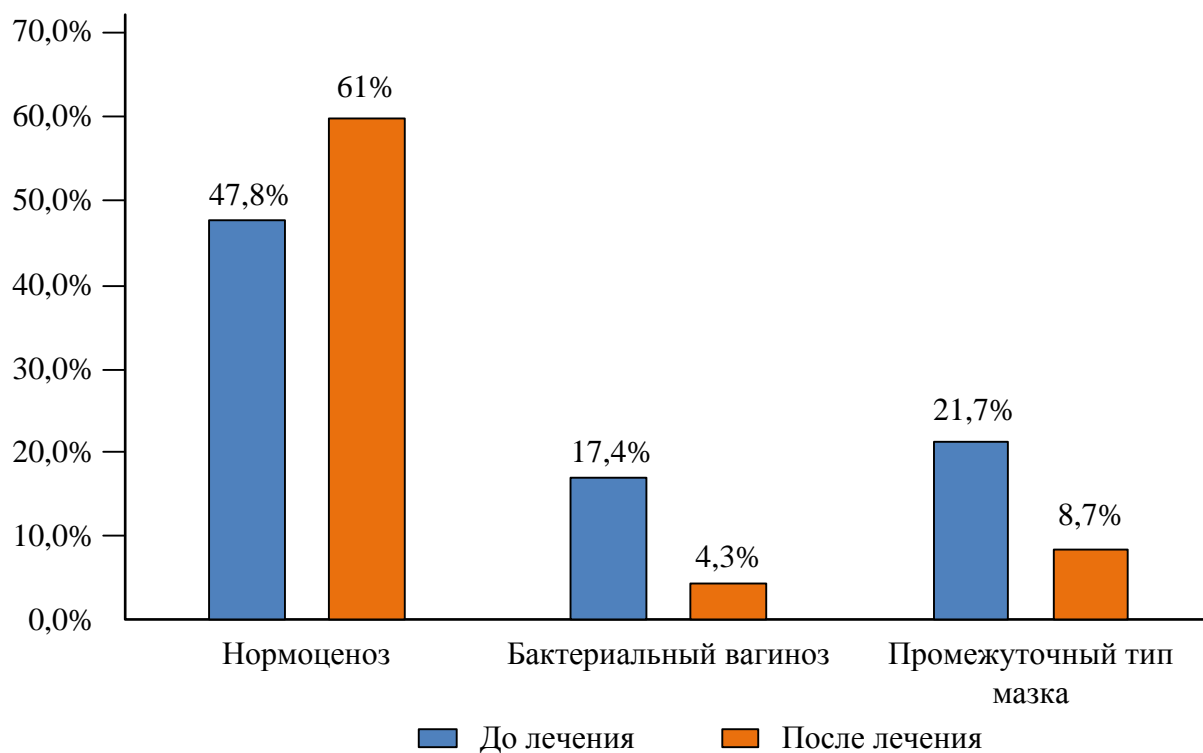


Рисунок 23 — Результаты бактериоскопического исследования мазков из влагалища до и после проведенного лечения у пациенток группы I

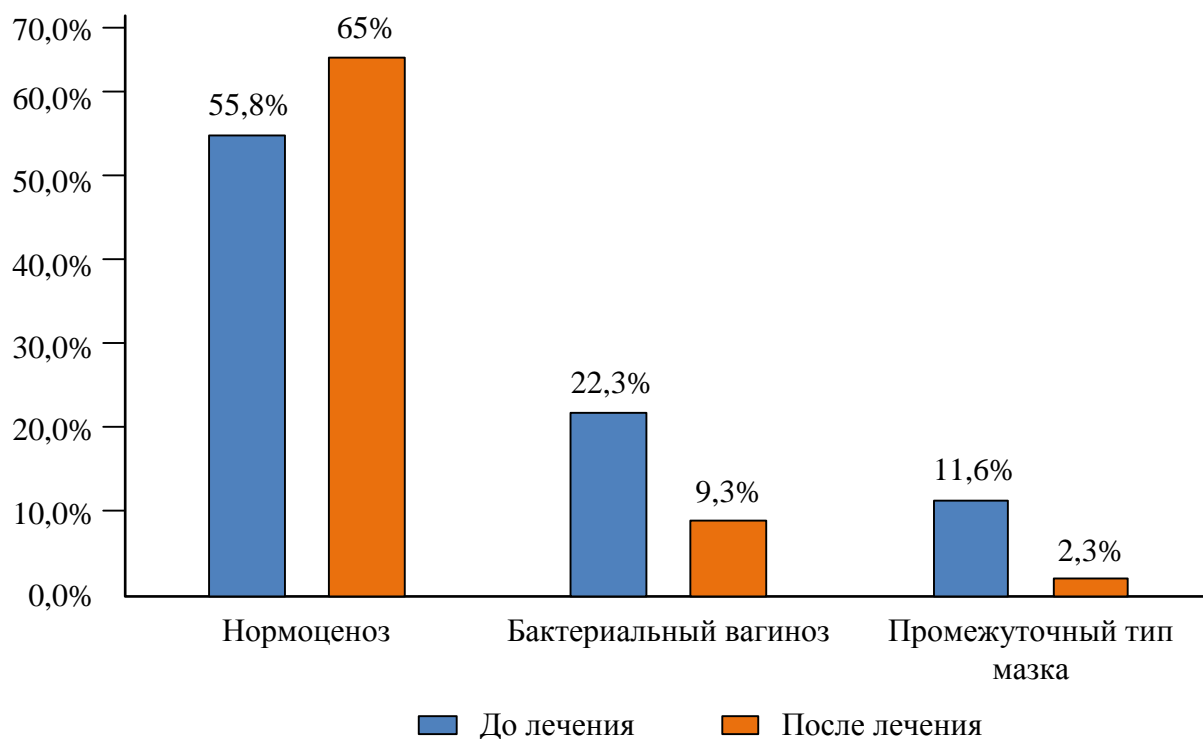


Рисунок 24 — Результаты бактериоскопического исследования мазков из влагалища до и после проведенного лечения у пациенток группы II

## 5.2 Диагностика методом полимеразной цепной реакции

По данным ПЦР в реальном времени, после проведенного курса лечения у пациенток группы I ИППП обнаружены не были.

## 5.3 Ультразвуковое исследование

Согласно дизайну исследования, после проведенного курса лечения, пациенткам было выполнено контрольное УЗИ, основной целью которого было сравнить УЗИ-картину до и после подобранной схемы лечения. Результаты ультразвукового исследования до и после лечения у пациенток группы I представлены в таблице 11. По данным УЗИ после проведенного лечения расширение полости матки не было выявлено ни у одной пациентки, до лечения данный признак был выявлен у 1 пациентки (4,4%). Неоднородность эхоструктуры эндометрия после лечения была у 2 пациенток (8,7%), до лечения — у 4 пациенток (17,4%). Увеличение переднезаднего размера тела матки (>42 мм) после лечения не было ни у одной пациентки, до лечения — у 1 пациентки (4,4%). Неравномерность толщины эндометрия после лечения была у 1 пациентки (4,4%), до лечения — у 7 пациенток (30,4%) ( $p < 0,05$ ).

Результаты УЗИ до и после лечения у пациенток группы II представлены в таблице 12. По данным УЗИ после проведенного лечения расширение полости матки не было выявлено ни у одной пациентки, до лечения данный признак был выявлен у 5 пациенток (11,6%). Неоднородность эхоструктуры эндометрия после лечения была у 1 пациентки (2,3%), до лечения — у 8 пациенток (18,6%) ( $p < 0,05$ ). Увеличение переднезаднего размера тела матки (>42 мм) после лечения было у 1 пациентки (2,3%), до лечения — у 1 пациентки (4,4%). Неравномерность толщины эндометрия после лечения была у 1 пациентки (2,3%), до лечения — у 9 пациенток (21 %) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 11 — Результаты ультразвукового исследования до и после лечения пациенток группы I

Этап	Количество пациенток		Расширение полости матки	Неоднородность эхоструктуры эндометрия	Увеличение переднезаднего размера тела матки (>42 мм)	Неравномерность толщины эндометрия
До лечения	23	Абс.	1	4	1	7
		%	4,4	17,4	4,4	30,4
После лечения	17	Абс.	—	2	—	1
		%	—	8,7	—	4,4*

\* —  $p < 0,05$ .

Таблица 12 — Результаты ультразвукового исследования до и после лечения пациенток группы II

Этап	Количество пациенток		Расширение полости матки	Неоднородность эхоструктуры эндометрия	Увеличение переднезаднего размера тела матки (>42 мм)	Неравномерность толщины эндометрия
До лечения	43	Абс.	5	8	3	9
		%	11,6	18,6	7	21
После лечения	33	Абс.	—	1	1	1
		%	—	2,3*	2,3	2,3*

\* —  $p < 0,05$ .

## 5.4 Морфологическое исследование

Через 1 мес после проведенного лечения пациенткам выполнялась аспирационная биопсия эндометрия в среднюю и позднюю фазы пролиферации (7–10-й день менструального цикла), то есть с последующим морфологическим и ИГХ-исследованиями. Полученные результаты представлены на рисунке 25.

У пациенток группы I после лечения морфологические признаки ХЭ были выявлены в 3 случаях (13%), до лечения — в 17 случаях (74%) ( $p < 0,05$ ). У пациенток группы II после лечения морфологические признаки ХЭ были в 6 случаях (14%), до лечения — в 33 случаях (76,7%) ( $p < 0,05$ ).

На рисунках 26 и 27 представлен аспират из полости матки у пациенток групп I и II после лечения без морфологических признаков ХЭ. Важно отметить, что морфологические признаки ХЭ остались у тех пациенток, морфологическая картина которых соответствовала сильно выраженному воспалительному процессу. В данных случаях определялась интенсивная диффузная воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами. Отмечались формирование множественных лимфоидных фолликулов, выраженный отек стромы с участками фиброза, очаговая гиперплазия эндометрия. В контрольном исследовании у данных пациенток морфологическая картина соответствовала слабовыраженному воспалительному процессу. Выявлялась скудная воспалительная инфильтрация стромы по ходу отдельных сосудов и желез, представленная преимущественно лимфоцитами, плазмócитами, эозинофилами. При контрольном исследовании у обследованных пациенток железистая гиперплазия эндометрия не выявлена ( $p < 0,05$ ).

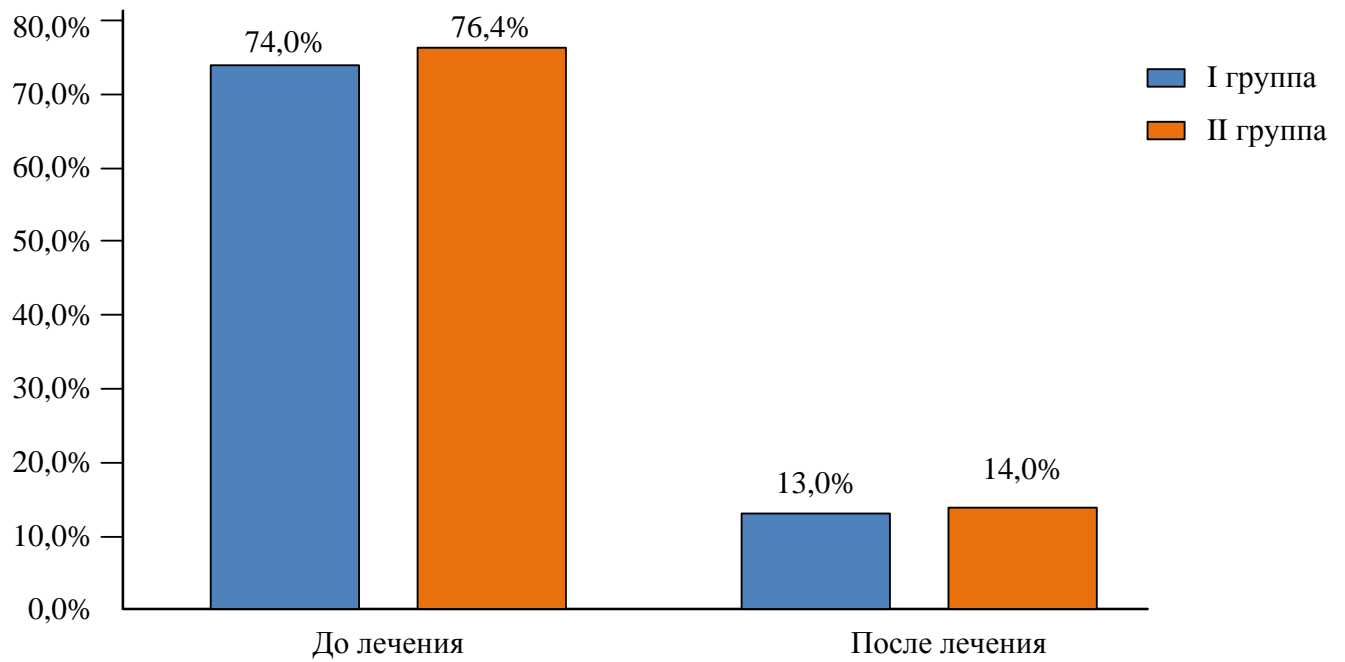


Рисунок 25 — Выявляемость хронического эндометрита (%) до и после лечения у пациенток групп I ( $n = 23$ ) и II ( $n = 43$ )

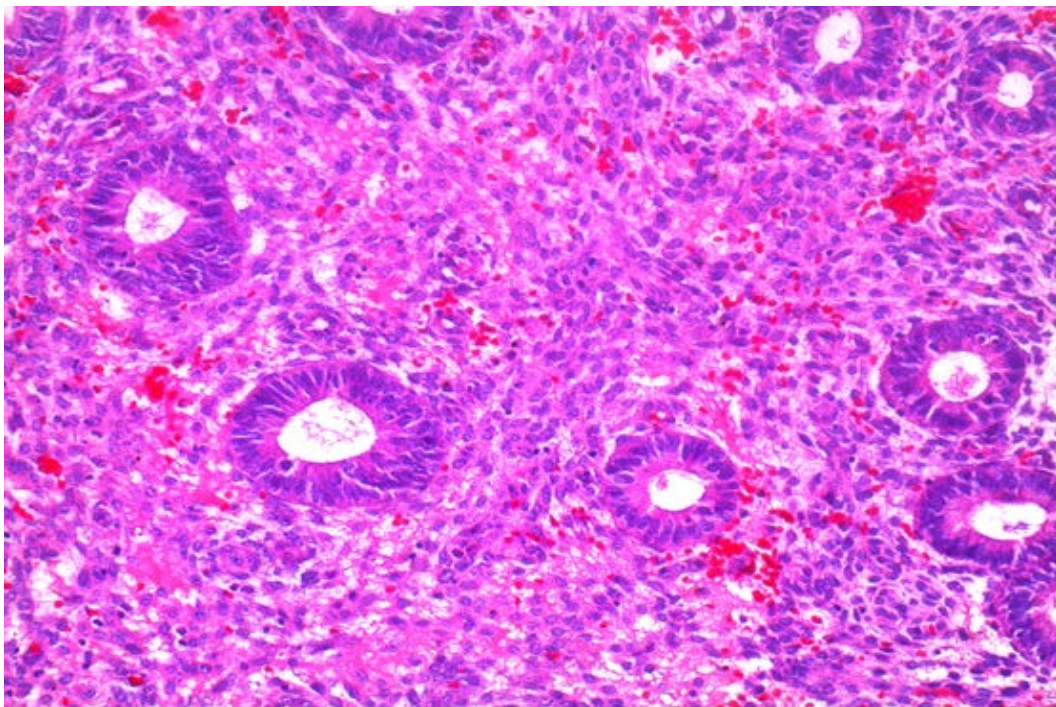


Рисунок 26 — Морфологическая картина эндометрия средней стадии пролиферации (отсутствие признаков воспаления) у пациентки группы I после проведенного лечения ( $\times 200$ ).  
Окраска гематоксилином и эозином (аспират из полости матки)

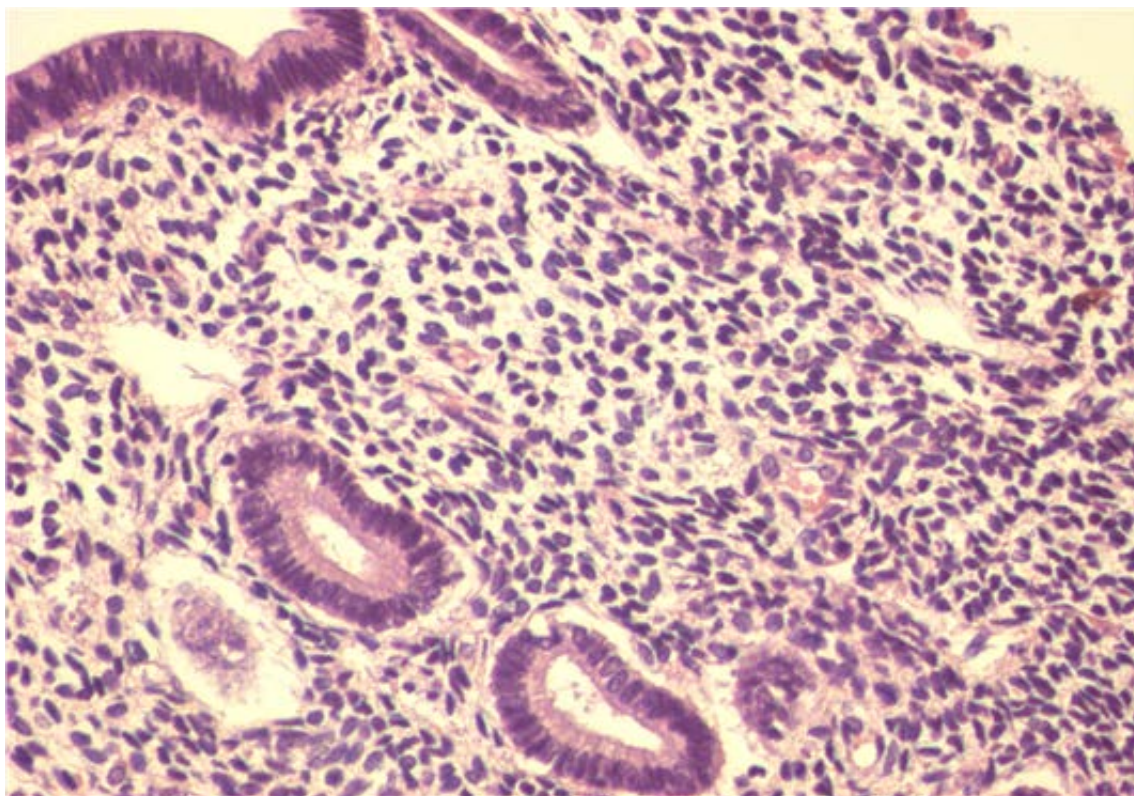


Рисунок 27 — Эндометрий средней стадии пролиферации у пациентки группы II после проведенного лечения ( $\times 200$ ).  
Окраска гематоксилином и эозином (аспират из полости матки)

## 5.5 Иммуногистохимическое исследование

### 5.5.1 Экспрессия прогестерона и эстрогена

Данные экспрессии рецепторов к ER и PR в строме и железах эндометрия до и после лечения у пациенток группы I представлены в таблице 13. Экспрессия рецепторов к ER в железах эндометрия после лечения умеренная была у 15 пациенток (62,5%), до лечения умеренный уровень экспрессии рецепторов к ER в эндометрии также был у 15 пациенток. Сильно выраженная экспрессия рецепторов к ER в железах эндометрия была у 8 пациенток (34,8%) до и после

лечения. Умеренно выраженная экспрессия рецепторов ER в строме эндометрия была у 16 пациенток (69,6%) после лечения и у 13 пациенток (56,5%) после лечения. Сильно выраженная экспрессия рецепторов к ER в строме эндометрия была у 7 пациенток (30,4%) после лечения и у 10 пациенток (43,5%) до лечения. Экспрессия рецепторов к PR в железах эндометрия была умеренной у 21 пациентки (91,3%) после лечения и у 17 пациенток (74%) до лечения; сильно выраженная экспрессия после лечения была у 2 пациенток (8,7%), до лечения — у 6 пациенток (26%).

Экспрессия рецепторов к PR в строме эндометрия распределилась следующим образом: умеренная после лечения была у 20 пациенток (87%), до лечения — у 3 (13%); сильно выраженная экспрессия после лечения была у 3 пациенток (13%), до лечения — у 8 (34,8%). У пациенток группы II (таблица 14) выраженность экспрессии рецепторов к ER в железах эндометрия после лечения была умеренной у 36 пациенток (83,7%), до лечения — у 21 пациентки (48,8%). Сильно выраженная экспрессия после лечения была у 7 пациенток (16,3%), до лечения — у 22 пациенток (51,2%). Экспрессия рецепторов к ER в строме эндометрия была умеренной после лечения у 25 пациенток (58,1%), до лечения — у 20 пациенток (46,5%); сильно выраженная экспрессия после лечения была у 18 пациенток (41,9%), до лечения — у 23 пациенток (53,5%).

Экспрессия рецепторов к PR в железах эндометрия распределилась следующим образом: умеренно выраженная экспрессия после лечения была у 39 пациенток (90,7%), до лечения — у 26 (60,5%); сильно выраженная экспрессия после лечения была у 4 пациенток (9,3%), до лечения — у 17 (39,5%).

Экспрессия рецепторов к PR в строме эндометрия распределилась следующим образом: умеренно выраженная экспрессия после лечения была у 39 пациенток (90,7%), до лечения — у 24 (55,8%); сильно выраженная экспрессия после лечения была у 4 пациенток (9,3%), после лечения — у 19 (44,2%).

Таблица 13 — Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону после лечения пациенток группы I

Этап	Количество пациенток		Экспрессия рецепторов к эстрогену						Экспрессия рецепторов к прогестерону					
			в железах			в строме			в железах			в строме		
			слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная
До лечения	23	Абс.	–	15	8	–	13	10	–	17	6	–	15	8
		%	–	65,2	34,8	–	56,5	43,5	–	74	26	–	65,2	34,8
После лечения	17	Абс.	–	15	8	–	16	7	–	21	2	–	20	3
		%	–	65,2	34,8	–	69,6	30,4	–	91,3	8,7	–	87	13

Таблица 14 — Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону после лечения пациенток группы II

Этап	Количество пациенток		Экспрессия рецепторов к эстрогену						Экспрессия рецепторов к прогестерону					
			в железах			в строме			в железах			в строме		
			слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная	слабая	умер.	сильная
До лечения	43	Абс.	–	21	22	–	20	23	–	26	17	–	24	19
		%	–	48,8	51,2	–	46,5	53,5	–	60,5	39,5	–	55,8	44,2
После лечения	33	Абс.	–	36	7	–	25	18	–	39	4	–	39	4
		%	–	83,7	16,3	–	58,1	41,9	–	90,7	9,3	–	90,7	9,3

### 5.5.2 Антигены вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса в эндометрии до и после курса лечения

Согласно дизайну исследования, после проведенного курса противовирусной и иммуномодулирующей терапии пациенткам, в ИГХ-анализе которых были выявлены антигены ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, было проведено контрольное ИГХ-следование эндометрия для оценки эффективности подобранной терапии. Результаты исследования пациенток группы I представлены в таблице 15. После лечения антигены ВПГ в эндометрии были выявлены у 2 пациенток (8,7%), до лечения — у 10 (43,5%). Антигены ЦМВ после лечения в эндометрии не были обнаружены ни у одной пациентки, до лечения — у 3 (13%). Антигены ВЭБ после лечения в эндометрии не были обнаружены ни у одной пациентки, до лечения — у 1 (4,4%).

Таблица 15 — Антигены вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр у пациенток группы I до и после лечения

Этап	Количество пациенток	Вирус простого герпеса	Цитомегаловирус	Вирус Эпштейна–Барр
До лечения	Абс.	10	3	1
	%	43,5	13	4,4
После лечения	Абс.	2	—	—
	%	8,7*	—	—

\* —  $p < 0,05$ .

Результаты исследования пациенток группы II представлены в таблице 16. Антигены ВПГ после лечения в эндометрии были обнаружены у 5 пациенток

(11,6%), до лечения — у 23 (53,5%). Антигены ЦМВ в эндометрии после лечения не были обнаружены ни у одной пациентки, до лечения — у 12 (27,9%). Антигены ВЭБ после лечения не были обнаружены ни у одной пациентки, до лечения определялись у 10 пациенток (23,3%).

Таблица 16 — Антигены простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр у пациенток группы II до и после лечения

Этап	Количество пациенток	Вирус простого герпеса	Цитомегаловирус	Вирус Эпштейна–Барр
До лечения	Абс.	23	12	10
	%	53,5	27,9	23,3
После лечения	Абс.	5	0	0
	%	11,6*	0*	0*

\* —  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ

После проведенного исследования пациентки групп I и II находились под динамическим наблюдением в течении 1 года. Беременность наступила у 9 пациенток (39,1%) группы I с диагностированным ранее ХЭ и у 14 пациенток (32,6%) группы II. При этом в группе I у 4 пациенток беременность наступила через 2 мес после проведенного лечения, у 4 пациенток через 3 мес и у одной через 4 мес. В группе II у 2 пациенток беременность наступила через 1 мес после проведенного лечения, у 5 пациенток через 2 мес, у 5 через 3 мес, у 2 через 4 мес после проведенной терапии. У одной пациентки группы I в последствии была диагностирована неразвивающаяся беременность на сроке 4–5 недель. У 2 пациенток группы I и у 3 пациенток группы II беременность протекала на фоне угрожающего выкидыша на ранних сроках. У 2 пациенток группы I и у одной пациентки группы II беременность протекала на фоне выраженного токсикоза первой половины беременности. Такие осложнения беременности, как фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода, зарегистрированы не были. У одной пациентки группы I и у 2 пациенток группы II были отеки беременных, у одной пациентки группы II в последствии развилась преэклампсия легкой степени тяжести. У 8 пациенток группы I беременность закончилась срочными родами, из них у двух путем операции кесарева сечения. В группе II у 14 пациенток беременность закончилась срочными родами, из них у 3 путем операции кесарева сечения. Причиной родоразрешения путем операции кесарева сечения в группе I послужил рубец на матке. В группе II причиной родоразрешения путем операции кесарева сечения у одной пациентки послужила угрожающая гипоксия плода, у двух пациенток рубец на матке.

Приведем несколько примеров с описанием морфологической и ИГХ-картины у пациенток с ХЭ после проведенного курса лечения согласно принятому протоколу.

Пример 1. Пациентка К., 29 лет (из вышеизложенного примера 1): после проведенного обследования был диагностирован ХЭ в стадии обострения бактериально-вирусной этиологии (*Actinomyces viscosus*, *Clostridium Coccoides*, ВПГ — «++», ЦМВ — «++»). После проведенного лечения согласно принятому протоколу по результатам контрольного аспирата из полости матки данных за воспалительную инфильтрацию в ткани эндометрия, гиперплазию эндометрия получено не было. По данным ИГХ, антигены ВПГ и ЦМВ обнаружены не были. Через 2 мес после лечения у пациентки наступила беременность, которая закончилась срочными родами.

Пример 2. Пациентка Н., 32 года (из вышеизложенного примера 2): после проведенного обследования диагностирован ХЭ бактериально-вирусной этиологии (*Propionibacterium freudenreihii*, *Clostridium Coccoides*, ВПГ — «+++», вирус Эпштейна–Барр — «++»). После проведенного обследования и лечения, назначенного на основании его, по данным морфологического исследования определялась скудная воспалительная инфильтрация стромы по ходу отдельных сосудов и желез, представленная преимущественно лимфоцитами. По данным ИГХ-исследования, был выявлен антиген ВПГ (+), антиген ВЭБ выявлен не был. Через 3 мес после проведенного лечения у пациентки наступила беременность, протекавшая на фоне токсикоза первой половины беременности легкой степени тяжести, закончившаяся срочными родами.

Оба клинических случая ярко демонстрируют неотъемлемость проведения ИГХ-исследования с целью выявления вирусной инфекции при диагностированном хроническом эндометрите с целью восстановления репродуктивной функции пациенток.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время, согласно статистическим данным, число самопроизвольных абортов достигает 180 тыс. в год, что усугубляет демографический кризис. В то же время в Российской Федерации одними из приоритетных направлений медицины являются: благополучное завершение каждой беременности, рождение здорового ребенка и сохранение здоровья матери [73, 101, 104]. Одной из наиболее важных причин снижения рождаемости и ранних репродуктивных потерь является наличие инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. В последние годы возрос интерес в отношении отдельной нозологии, относящейся к ИВЗОМТ — хроническому эндометриту [80]. В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста частота хронического эндометрита по данным разных авторов составляет от 3 до 73% [126, 228]. До 97,6% пациенток с диагностированным ХЭ — женщины фертильного возраста, что, несомненно, говорит о большой значимости данной патологии с точки зрения влияния на возможности деторождения [17, 93, 152]. Утверждение о взаимосвязи ХЭ и невынашивании беременности (FIGO, 2006), основанное на данных зарубежных исследователей, к сожалению, для отечественных гинекологов имеет лишь теоретическое значение [91, 104]. В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики хронического эндометрита и программы восстановления репродуктивной функции женщин с наличием хронического эндометрита. Большинство хронических эндометритов протекает бессимптомно и не имеет клинических проявлений. Следует отметить, что в литературе данные о роли вирусных агентов в этиологии ХЭ фрагментарны, сведения о патогенезе и механизмах развития хронического воспалительного процесса эндометрия недостаточны. Все вышеперечисленное обуславливает отсутствие единого алгоритма ведения пациенток с данной нозологией, а также отсутствие единой

тактики восстановления репродуктивной функции и предгравидарной подготовки пациенток с диагностированным ХЭ.

Все вышеизложенное определило цель данной работы: изучить клинико-морфологические и иммуногистохимические проявления хронического эндометрита с целью разработки тактики восстановления репродуктивной функции у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Для достижения поставленной цели на базе СПбГБУЗ «Женская консультация № 22» и на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России было обследовано 86 женщин репродуктивного возраста вне беременности.

Группу I составили 23 небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет, у которых в анамнезе были искусственные аборты (хирургические и медикаментозные). Группу II составили 43 небеременные женщины с невынашиванием (самопроизвольными абортами). Группу контроля составили 20 женщин без репродуктивных потерь в анамнезе (группа III). На первом этапе исследования пациенткам обеих групп было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее аспирационную биопсию из полости матки с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. На втором этапе пациенткам с диагностированным ХЭ было проведено лечение согласно курсу терапии в соответствии с принятыми на момент исследования протоколами. Контроль эффективности лечения осуществлялся через 1 мес после проведенной терапии путем взятия аспирационной биопсии на 7–10-й день менструального цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

По состоянию соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток, выделенные группы в целом оказались сопоставимы по основным клиническим параметрам. Средний возраст женщин составил  $30 \pm 0,5$  лет в

I группе,  $31 \pm 0,3$  года во II группе и  $30 \pm 0,5$  лет в III группе, соответственно, все они находились в репродуктивном возрасте.

Самыми частыми жалобами, предъявляемыми при обращении на прием, у пациенток группы II были невынашивание беременности (53,4%) и дисменорея (23,6%), у пациенток группы I — дисменорея (30,4%). В литературных источниках отмечают высокую распространенность нарушений репродуктивной функции и стойкий болевой синдром при ХЭ [160, 173, 207, 209, 228]. Также 9% пациенток группы II и 13% пациенток группы I предъявляли жалобы на межменструальные кровянистые выделения. Согласно данным современных исследований, одними из основных клинических проявлений ХЭ являются межменструальные маточные кровотечения, которые наблюдаются в 52–94% случаев. Причиной данного клинического проявления служит нарушение процессов регенерации и повреждение субэпителиальных капилляров на фоне хронического воспалительного процесса [117, 118, 159, 182, 191, 221].

Анализ экстрагенитальной заболеваемости показал, что наиболее часто встречаются заболевания почек и мочевыводящих путей, а также желудочно-кишечного тракта. Заболевания органов мочевой системы достоверно чаще наблюдались у пациенток I и II групп — 11 человек (47,8%) и 16 человек (37,2%) соответственно по сравнению с пациентками III группы — 2 человека (10,0%) ( $p < 0,05$ ). Варикозная болезнь статистически достоверно чаще встречалась у пациенток II группы по сравнению с пациентками III группы ( $p < 0,05$ ).

Анализ сексуального дебюта показал, что в группе I (60%) и в группе II (54%) раннее начало половой жизни (до 18 лет) наблюдалось статистически достоверно чаще по сравнению с пациентками группы III (30%). При этом в группе I средний возраст начала половой жизни составил  $17,0 \pm 0,4$  лет, в группе II —  $17,0 \pm 0,5$  лет, в группе III —  $20 \pm 0,7$  лет. Необходимо отметить, что из-за раннего начала половой жизни увеличивается распространенность беременностей у девушек-подростков, а также повышается частота инфекций, передающихся половым путем, и репродуктивных потерь [227].

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток групп I и II чаще встречалось нарушение менструального цикла — 6 пациенток (26%) и 8 (16,6%) соответственно. На втором месте — хронический аднексит: 4 пациентки (17,4%) группы I, 6 пациенток (14%) группы II. Бесплодие наблюдалось у 2 пациенток (9%) группы I и 3 пациенток (7%) группы II, среди них у 4 пациенток (9,3%) было две и более неудачных попытки ЭКО. Изучение структуры гинекологической заболеваемости свидетельствует об отсутствии статистических различий между I и II группами ( $p > 0,05$ ). По данным литературы, хронические ИВЗОМТ более чем в половине случаев сочетаются с ХЭ. Также важно отметить, что у пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО частота ХЭ особенно велика [143]. Обращает на себя внимание факт, что частота выявления неспецифического вагинита и бактериального вагиноза в анамнезе в группах I и II статистически достоверно больше по сравнению с группой III ( $p < 0,05$ ). Как правило, восходящий путь инфицирования преобладает в патогенезе ИВЗОМТ. Наличие неспецифического вагинита и бактериального вагиноза снижает защитные функции цервикальной слизи, поэтому частота выявления ХЭ и сальпингоофорита в сочетании с хроническим вагинитом по данным литературы может достигать 90% [37, 112]. Также полученные нами данные согласуются с данными литературы, в которых к одной из главных причин репродуктивных потерь относят ИВЗОМТ, составляющие большую часть в структуре гинекологической заболеваемости [113, 241].

Любая инвазивная манипуляция в полости матки способствует травматизации эндометрия. Несомненно, при выскабливании полости матки и проведении повторных инструментальных вхождений в полость данного органа происходит повреждение базального слоя эндометрия, что является пусковым фактором развития ХЭ [75, 91, 104]. В ходе исследования установлено, что большая часть пациенток группы I и группы II с диагностированным ХЭ перенесли внутриматочные вмешательства в анамнезе. При этом показаниями чаще всего являлись аборты (69,6%), неразвивающаяся беременность (72%), самопроизвольный выкидыш (51,2%). У каждой четвертой пациентки (25%)

артифициальный аборт был осложненный, в связи с чем проводился повторный кюретаж полости матки. Данный факт свидетельствует о грубой травматизации эндометрия, неадекватно проведенной профилактической терапии в послеоперационном периоде, что несомненно явилось предрасполагающим фактором в формировании хронического воспалительного процесса в полости матки [25, 35, 117, 118].

Морфологическое исследование эндометрия до сих пор является «золотым стандартом» диагностики ХЭ, хотя не раскрывает в полном объеме истинную причину патологических изменений эндометрия. У 17 пациенток (74%) группы I и у 33 (76,7%) группы II были выявлены морфологические признаки ХЭ. В группе III (контроль) морфологические признаки ХЭ выявлены не были ( $p < 0,05$ ). В биоптатах эндометрия наблюдался выраженный отек стромы у 65,2% пациенток группы I и у 70% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Воспалительная инфильтрация стромы была отмечена у 69,5% пациенток группы I и у 78,6% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Фиброз стромы определялся у 30,4% пациенток группы I и 33,3% пациенток группы II ( $p > 0,05$ ). Очаговая гиперплазия эндометрия статистически достоверно чаще встречалась у пациенток группы II (53,5%) по сравнению с пациентками группы I (13%) ( $p < 0,05$ ). По данным литературы, корреляция между ХЭ и привычным невынашиванием беременности отмечена в 60,5–86,7% случаев [103]. Также важно отметить, что полученные данные соответствуют положениями, принятыми на Международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007), согласно которым было принято постановление о необходимости постановки диагноза и назначении соответствующего лечения всем пациенткам с неразвившейся беременностью в анамнезе [101].

У всех пациенток группы II ( $n = 5$ ), в ИГХ-анализе эндометрия которых определялись одновременно антигены ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, в анамнезе было прерывание беременности по типу несостоявшегося выкидыша на раннем сроке беременности (до 8–9 недель). При морфологическом исследовании у данных пациенток определялась интенсивная диффузная воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами,

плазмócитами. Отмечался выраженный отек стромы, обширные участки рубцово измененной ткани стромы эндометрия, очаговая гиперплазия эндометрия определялась у 4 пациенток. При этом в эндометрии отмечалась диагностически значимая экспрессия (более 20 в поле зрения) CD16<sup>+</sup>, HLA-DR. Обращала на себя внимание выраженная экспрессия CD138<sup>+</sup>. Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как сильно выраженный во всех случаях за исключением пациентки с обширными участками рубцово измененной ткани стромы. При одновременном выявлении в эндометрии антигенов ВПГ и ЦМВ ( $n = 6$ ) у пациенток в анамнезе были как неразвивающиеся беременности на сроке 7–8 недель, так и самопроизвольные выкидыши на раннем сроке. При морфологическом исследовании у данных пациенток наблюдались обширные очаги скопления лимфоцитов с единичными нейтрофильными лейкоцитами и плазмócитами, равномерный отек стромы, очаговая железистая гиперплазия эндометрия, у двоих пациенток был отмечен выраженный фиброз стромы. При этом определялась диагностически значимая экспрессия CD16<sup>+</sup>, HLA-DR. Была отмечена положительная экспрессия маркера плазматических клеток (CD138<sup>+</sup>). Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как сильно выраженный во всех случаях.

У пациенток, в ИГХ-анализе эндометрия которых определялись одновременно антигены ВПГ и ВЭБ ( $n = 3$ ), в анамнезе были самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности, у 2 пациенток в последствии диагностировано вторичное бесплодие. При морфологическом исследовании обращала на себя внимание умеренно выраженная интенсивная диффузная воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами, а также отек стромы, выраженный склероз стромы, очаговая гиперплазия эндометрия, у одной пациентки определялось кистозное расширение желез. Экспрессия CD138<sup>+</sup> в эндометрии расценивалась как положительная у всех пациенток. Диагностически значимая экспрессия CD16<sup>+</sup>, HLA-DR в эндометрии определялись у одной пациентки. При этом уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как

умеренно выраженный во всех случаях. Антигены ЦМВ и ВЭБ в эндометрии иммуногистохимически были отмечены у одной пациентки. Обращало на себя внимание, что в данном случае в анамнезе была неразвивающаяся беременность на сроке 10 недель и самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности. При морфологическом исследовании определялась умеренная воспалительная инфильтрация стромы, представленная лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазмócитами, расположенная преимущественно вокруг желез и периваскулярно, а также отек стромы, отмечена диагностически значимая экспрессия CD16<sup>+</sup>. У данной пациентки экспрессия CD138 расценивалась также как положительная. Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как умеренно выраженный.

У пациенток, в ИГХ-анализе эндометрия которых определялись антигены ВПГ ( $n = 9$ ), в анамнезе у 7 была неразвивающаяся беременность, у 4 — самопроизвольные выкидыши на раннем сроке беременности, у одной пациентки — самопроизвольный поздний выкидыш на сроке 18–19 недель. У одной пациентки в последствии диагностировалось вторичное бесплодие. При гистологическом исследовании обращала на себя внимание выраженная воспалительная инфильтрация стромы у 7 пациенток, умеренно выраженная воспалительная инфильтрация стромы у 2 пациенток, выраженный отек стромы, неравномерный фиброз стромы у 6 пациенток, очаговая железистая гиперплазия эндометрия у 5 пациенток. CD16<sup>+</sup> в эндометрии определялось более 20 в поле зрения, экспрессия CD138 расценивалась, как положительная. Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как сильно выраженный у 6 пациенток, у 3 уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был расценен как умеренный. Антигены ВЭБ в иммуногистохимическом анализе эндометрия определялись у одной пациентки ( $n = 1$ ). В данном случае в анамнезе были самопроизвольные выкидыши. Морфологически определялись слабовыраженная воспалительная инфильтрация стромы, отек стромы; экспрессия CD138 расценивалась как положительная. Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был умеренный.

У пациенток группы I ( $n = 8$ ), в ИГХ-анализе эндометрия которых определялись антигены ВПГ, при выполнении гистологического исследования у 2 определялись очаговая гиперплазия эндометрия, выраженная воспалительная инфильтрация стромы, выраженный отек и фиброз стромы; экспрессия CD16<sup>+</sup> в эндометрии была более 20 в поле зрения, экспрессия CD138 в эндометрии расценивалась как положительная. Экспрессия рецепторов к ER и PR расценивалась как сильно выраженная. У 6 пациенток наблюдались отек стромы, выраженная воспалительная инфильтрация и фиброз стромы, при этом экспрессия HLA-DR<sup>+</sup> в эндометрии определялась более 20 в 4 случаях, экспрессия CD16<sup>+</sup> более 20 в поле зрения во всех случаях, экспрессия CD138 расценивалась как положительная во всех случаях. Уровень экспрессии рецепторов к ER и PR в эндометрии был умеренный.

У пациенток, в ИГХ анализе эндометрия которых одновременно определялись антигены ВПГ и ЦМВ ( $n = 2$ ), при гистологическом исследовании отмечались отек стромы, слабовыраженная воспалительная инфильтрация стромы, у одной пациентки единичные кистозно расширенные железы. Экспрессия CD16<sup>+</sup> в эндометрии более 20 в поле зрения и CD138 определялись у обеих пациенток. Экспрессия рецепторов к ER и PR в эндометрии была сильно выраженная. При одновременном выявлении в эндометрии антигенов ВПГ, ЦМВ, ВЭБ ( $n = 1$ ) при гистологическом исследовании обращали на себя внимание очаговая железистая гиперплазия, отек стромы, выраженная воспалительная инфильтрация стромы. Наблюдалась экспрессия CD16<sup>+</sup> более 20 в поле зрения, экспрессия CD138 расценивалась как положительная. Экспрессия рецепторов к ER и PR была сильно выраженная.

Очаговая гиперплазия эндометрия статистически достоверно чаще встречалась у пациенток группы II — 53,5% случаев ( $n = 23$ ) по сравнению с пациентками группы I — 13% случаев ( $n = 3$ ) ( $p < 0,05$ ). Вирусная инфекция при проведении ИГХ выявлялась у 10 пациенток (43,5%) группы I, при этом очаговая гиперплазия эндометрия была у 3 пациенток (13%) группы I. У 25 пациенток (58,1%) группы II отмечалась вирусная инфекция, у 19 из них (44,2%)

определялась очаговая гиперплазия эндометрия. По данным Л. И. Мальцевой (2015), наличие вирусной инфекции в эндометрии всегда сопровождается очаговой железистой гиперплазией в сочетании с признаками ХЭ [141]. По данным В. Ю. Олейника (2016), присутствие ВПГ в эндометрии всегда сочетается с гиперпластическим макротипом ХЭ [86]. Согласно данным, полученным в ходе исследования, во всех случаях при сочетании очаговой гиперплазия эндометрия и вирусной инфекции были выявлены антигены ВПГ.

На основании результатов проведенного ИГХ-исследования был разработан способ диагностики вирусной инфекции при эндометрите (патент на изобретение № 2657436).

У 47,8% пациенток группы I и у 69,8% пациенток группы II экспрессия маркера CD16 была выявлена в диагностически значимом количестве. По данным литературы, CD16-лимфоциты обладают выраженным цитотоксическим (киллерным) потенциалом [99]. При этом у пациенток обеих групп диагностически значимая экспрессия CD16 практически всегда сочеталась с наличием диагностически значимой экспрессии антигена ВПГ (43,5% в группе I и 53,5% в группе II). При морфологическом исследовании у данных пациенток, как правило, наблюдалась очаговая гиперплазия эндометрия, сильно выраженная воспалительная реакция. HLA-DR был выявлен у 14,4% пациенток группы I и у 27,9% пациенток группы II. По данным литературы, экспрессия маркера HLA-DR свидетельствует об активации воспалительного процесса. Выявление диагностически значимой экспрессии HLA-DR во всех случаях сочеталось с выявлением диагностически значимой экспрессии антигенов ВПГ. При морфологическом исследовании, как правило, была выраженная воспалительная реакция. Экспрессия маркера CD56 отмечалась у одной пациентки группы II. По данным литературы, CD56-лимфоциты ответственны за продукцию провоспалительных цитокинов [158]. Выявление диагностически значимой экспрессии CD56 сочеталось с выявлением диагностически значимой экспрессии антигенов ВПГ и ЦМВ. При морфологическом исследовании отмечались умеренно выраженная воспалительная реакция, очаговая гиперплазия эндометрия.

Экспрессия маркера плазматических клеток (syndecan-1 — CD138) в эндометрии была выявлена у 65,2% пациенток ( $n = 15$ ) группы I и 72,1% пациенток ( $n = 31$ ) группы II. По данным морфологического исследования, признаки ХЭ были у 74% пациенток группы I и 76,7% пациенток группы II. По данным литературы, положительная экспрессия маркера плазматических клеток является одним из самых специфичных и чувствительных признаков ХЭ [8, 243, 244].

Согласно полученным данным УЗИ, которое проводилось на 5–7-й день менструального цикла, неоднородность эхоструктуры эндометрия статистически достоверно чаще встречалась у пациенток группы I (17,4%) и пациенток группы II (18,6%) по сравнению с пациентками группы III ( $p < 0,05$ ). Неравномерность толщины эндометрия в I группе наблюдалась у 7 пациенток (30,4%), во II группе — у 9 пациенток (21%). У пациенток группы III неравномерность толщины эндометрия обнаружена не была ( $p < 0,05$ ). Однако не стоит забывать, что эхография является вспомогательным методом диагностики ХЭ. Тем не менее в случаях, когда отмечались неоднородность и неравномерность толщины эндометрия, при расширенном исследовании был диагностирован хронический эндометрит. Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать, что ультразвуковую диагностику следует использовать не только для выявления показаний к инвазивной диагностике ХЭ [17].

В ходе проведенного исследования помимо ИГХ-методики проводилась ХМСМ, по результатам которой так же можно было оценить персистенцию вирусной инфекции. У пациенток группы I ВПГ определялся в 7 случаях (30,4%), по данным ИГХ антигены ВПГ обнаруживались в 43,5% случаев. У пациенток группы II по данным ХМСМ вирус простого герпеса обнаруживался в 44,2% случаев, по данным ИГХ-исследования — в 53,5% случаев. Цитомегаловирус по результатам ХМСМ был в 8,7% случаев у пациенток группы I и у 16,3% пациенток группы II, по результатам ИГХ в 13 и 27,9% случаев соответственно. ВЭБ при проведении ХМСМ был выявлен у 14,6% пациенток группы II, по данным ИГХ антигены ВЭБ были у 4,35% пациенток группы I и 23,3% группы II.

ИГХ-методика и ХМСМ-метод продемонстрировали высокую информативность в диагностике вирусной инфекции. Каждый из методов имеет ряд преимуществ. Используя ИГХ-методику, наряду с выраженностью экспрессии антигенов можно оценить характер клеточной реакции в препарате, а также маркеры местного иммунитета, характер и степень морфологических изменений. Применение ХМСМ позволяет наряду с присутствием вирусной инфекции оценить наличие бактериальной флоры.

Сравнительные характеристики группы I и группы II по результатам гистологического и ИГХ-исследований представлены в таблице 17. Отек и фиброз стромы, слабовыраженная и сильно выраженная воспалительные реакции в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Обратило внимание, что умеренно выраженная воспалительная реакция и очаговая гиперплазия эндометрия статистически достоверно чаще встречались в группе II ( $p < 0,05$ ). В этой же группе инфицированность вирусной инфекцией была значительно больше.

После проведенного обследования и лечения, согласно принятому протоколу, через 1 мес пациенткам групп I и II были выполнены контрольные исследования с целью оценки эффективности проведенного курса лечения. Согласно данным исследования, полученным после лечения, морфологические признаки ХЭ сохранялись в I группе только у 13% пациенток, а во II группе — у 14% пациенток. Контрольные данных ИГХ на наличие вирусной инфекции также подтвердил эффективность проведенной терапии. В группе I антигены ВПГ были выявлены в 8,7% случаев, что в 5 раз меньше, чем до начала лечения ( $p < 0,05$ ). Антигены ЦМВ и ВЭБ не были выявлены ни в одном случае ( $p < 0,05$ ). В группе II антигены ВПГ были выявлены в 11,6% случаев, что в 4,5 раза меньше, чем до начала лечения ( $p < 0,05$ ). Антигены ЦМВ и ВЭБ не были обнаружены ни у одной пациентки после проведенного курса лечения ( $p < 0,05$ ). Таким образом, очевидны целесообразность и эффективность проведенной терапии.

Таблица 17 — сравнительная характеристика группы I и группы II по данным гистологического и иммуногистохимического исследования (n, %)

Группа	Отек стромы	Фиброз стромы	Очаговая ГЭ	Слабовыраженная воспалительная реакция	Умеренно выраженная воспалительная реакция	Сильно выраженная воспалительная реакция	CD16	CD56	HLA-DR	CD138	ВПГ	ЦМВ	ВЭБ
I	56,5%	30,4%	13%	8,7%	13%	52,1%	47,8%	—	17,4%	65,2%	43,5%	13%	4,4%
II	74,1%	33,3%	53,5%	7%	23,3%	46,5%	69,8%	2,3%	27,9%	72,1%	53,5%	27,9%	23,3%

Примечание: ВПГ — вирус простого герпеса; ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр; ГЭ — гиперплазия эндометрия; ЦМВ — цитомегаловирус.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, ХЭ занимает одно из лидирующих мест среди причин репродуктивных потерь. Повышенное внимание к данной патологии обусловлено ее большой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста, отсутствием обобщенных представлений об этиологии, отсутствием единых алгоритмов лечебно-диагностических мероприятий. Результаты исследований, проведенных за последние 10 лет, демонстрируют, что, несмотря на активное развитие микробиологии, у пациенток с ХЭ частота выявления микробных возбудителей в эндометрии сократилась с 71 до 37%, и это вероятнее всего связано с ростом вирусной инвазии.

Целью исследования являлось изучение клинико-морфологических и иммуногистохимических проявлений хронического эндометрита для разработки тактики восстановления репродуктивной функции у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Для осуществления цели исследования использовались следующие методы: ультразвуковая диагностика органов малого таза, гистологическое исследование аспиратов из полости матки, взятых на 7–10-й день менструального цикла при помощи кюретки Pipelle de Cornier, иммуногистохимическое исследование аспиратов из полости матки (выраженность экспрессии рецепторов к ER и PR, наличие антигенов ВПГ, ЦМВ и вируса Эпштейна–Барр, показатели местного иммунитета (количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток CD56<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и маркеры активации HLA-DR<sup>+</sup>, маркер плазматических клеток (CD138)), проведение ХМСМ в биоптате эндометрия). Пациенткам групп I и II при морфологически и иммуногистохимически диагностированном ХЭ с целью элиминации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов было проведено лечение согласно принятому протоколу.

В результате проведенного исследования ИГХ- и ХМСМ-методы продемонстрировали значимую сопоставимость, что обеспечивает высокую информативность в диагностике вирусной инфекции. Таким образом, частота выявления вирусной инфекции у пациенток с ХЭ составила 43,5% в группе I и 58% в группе II. Тактика восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом должна базироваться на совокупности гистологического и расширенного ИГХ-исследований с учетом данных клинико-лабораторного и ультразвукового исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Основным клиническим проявлением хронического эндометрита у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, имеющего характерные гистологические, иммуногистохимические и клинико-лабораторные проявления, является нарушение репродуктивной функции в виде невынашивания.

2. У пациенток с верифицированным хроническим эндометритом по данным иммуногистохимического исследования в эндометрии определяется экспрессия антигенов вирусов: простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр (43,5% в группе I и 58% в группе II).

3. Наличие воспалительной инфильтрации, фиброза и отека стромы при хроническом эндометрите сочетается с диагностически значимой экспрессией маркера естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) в 47% случаев у пациенток группы I и 69% случаев в группе II, с диагностически значимой экспрессией маркера плазматических клеток (CD138) — во всех случаях.

4. Гиперплазия эндометрия встречалась чаще у пациенток с верифицированной герпетической инфекцией. Данный признак сочетается с диагностически значимой экспрессией маркера естественных киллеров — CD16<sup>+</sup> (47,8% в группе I и 69,8% в группе II), а также во всех случаях сочетается с диагностически значимой экспрессией маркера плазматических клеток — CD138.

5. Использование ИГХ- и ХМСМ-методов демонстрирует значимую сопоставимость результатов исследования ( $p > 0,05$ ), что обеспечивает более высокую информативность и объективность в диагностике вирусной инфекции.

6. Включение в комплекс восстановления репродуктивного статуса пациенток с ХЭ специальной схемы противовирусной терапии позволило достигнуть положительного результата в 33% в группе II и в 39% случаев в группе I.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тактика восстановления репродуктивной функции у пациенток с хроническим эндометритом должна базироваться на совокупности гистологического и расширенного ИГХ-исследований с учетом данных клинико-лабораторного и ультразвукового исследований

2. Для повышения эффективности диагностики и лечения хронического эндометрита целесообразно применение разработанного способа диагностики вирусной инфекции при эндометрите (патент на изобретение № 2657436).

3. Применение ИГХ-исследования по определению маркёров местного иммунитета ( $CD56^{+}$ ,  $CD16^{+}$  и HLA-DR) увеличивает возможность целенаправленного восстановления иммунного статуса.

4. Возможность использования ИГХ- и ХМСМ-методов обеспечивает высокую информативность в диагностике вирусной инфекции

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПГ	— вирус простого герпеса
ВЭБ	— вирус Эпштейна–Барр
ИВЗОМТ	— инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИГХ	— иммуногистохимия, иммуногистохимический
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФСБ	— фосфатно-солевой буфер
ХМСМ	— хромато-масс-спектрометрия
ХЭ	— хронический эндометрит
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
CD14, CD16, CD56, CD138	— clusters of differentiation (кластеры дифференциации), субпопуляции лимфоцитов 14, 16, 56, 138
ER	— estrogene (эстроген)
HLA	— human leucocyte antigens (антигенов системы тканевой совместимости человека)
IL	— интерлейкин
NK	— natural killers (естественные киллеры)
p	— достоверность, статистическая значимость
PR	— progesterone (прогестерон)
SDC-1	— синдекан-1 (CD138)
TSP-1	— антиангиогенный фактор тромбоспондина-1
TNF- $\alpha$	— tumor necrosis factor $\alpha$ (фактор некроза опухолей альфа)
VEGF	— vascular endothelial growth factor (эндотелиальный фактор роста)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, И. М. Неразвивающаяся беременность: оценка факторов риска и прогнозирование / И. М. Агаркова // Мед. альманах. — 2010. — № 4. — С. 82–87.
2. Айени, Д. О. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.02 / Айени Даниель Олусола. — М., 2012. — 116 с.
3. Алимова, О. А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Алимова Ольга Александровна. — Челябинск, 2011. — 26 с.
4. Анализ морфоструктурных изменений эндометрия на фоне различных схем предгравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Н. А. Илизарова, В. М. Кулешов, И. О. Маринкин [и др.] // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 100–104.
5. Анализ причин неразвивающейся беременности / А. Р. Абажилова, Л. В. Дикарева, О. Г. Тишкова, С. Е. Глазова // Новые задачи современной медицины: материалы междунар. науч. конф. — Пермь, 2012. — С. 52–57.
6. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : пособие для врачей / К. А. Габелова, А. М. Гогзян, В. В. Потин, В. В. Рулев. — СПб. : Н-Л, 2010. — 32 с.
7. Ахметов, Х. Б. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита / Х. Б. Ахметов // Вестн. КазНМУ. — 2012. — № 1. — С. 1–4.
8. Базина, М. И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01. / Базина Марина Ивановна. — М., 2016. — 305 с.
9. Баисова, Б. И. Гинекология : учебник / Б. И. Баисова, Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 432 с.

10. Балханов, Ю. С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Балханов Юрий Содномович. — Пермь, 2009. — 23 с.
11. Баранов, В. Н. Хронические воспалительные заболевания матки и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Баранов Владимир Николаевич. — Челябинск, 2002. — 20 с.
12. Бесплодный брак / под ред. В. И. Кулакова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 616 с.
13. Бессмертная, В. С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная // Арх. патологии. — 2008. — № 4. — С. 31–34.
14. Боровиков, В. П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М. : Филинь, 1997. — 608 с.
15. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций / М. Н. Буланов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Ч. 1. — М. : Видар-М, 2012. — С. 398–412.
16. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы : дис. ... д-ра биол. наук : 03.03.03 / Бурменская Ольга Владимировна. — М., 2014. — 249 с.
17. Влияние инфекции на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4, № 5. — С. 26–29.
18. Возможности и методические особенности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике хронического эндометрита /

- В. О. Панов, Е. А. Кулабухова, А. И. Волобуев [и др.] // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 2006. — № 3. — С. 38–46.
19. Волкова, Е. Ю. Предгравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Волкова Екатерина Юрьевна. — М., 2014. — 22 с.
  20. Генитальные инфекции и патология шейки матки (Клинические лекции) / под ред. В. Н. Прилепской, Е. Б. Рудаковой. — Омск : ИПЦ ОмГМА, 2004. — 212 с.
  21. Генкин, А. А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС) / А. А. Генкин. — СПб. : Политехника, 1999. — 191 с.
  22. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программы вспомогательных репродуктивных технологий / З. З. Токова, И. Е. Корнеева, Е. Н. Медведева [и др.] // Гинекология. — 2013. — Т. 15, № 5. — С. 56–58.
  23. Гистологическое исследование эндометрия при неразвивающейся беременности / Н. Б. Лаура, И. О. Буштырева, О. В. Воронова [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 30–31.
  24. Голубцов, В. В. Диагностика герпетической инфекции в биоптатах печени у больных хроническими гепатитами В и С / В. В. Голубцов, Ю. В. Крылов, В. М. Семенов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2009. — № 3. — С. 40–43.
  25. Гомболевская, Н. А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гомболевская Наталья Александровна. — М., 2016. — 171 с.
  26. Давыдова, А. А. Краткий обзор иммуногистохимических маркеров в современной диагностике хронического эндометрита / А. А. Давыдова, А. Н. Сулима, Г. В. Загорулько // Научно-методический электронный журнал «Концепт». — 2017. — Т. 42. — С. 137-140. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://e-koncept.ru/2017/771393.htm>.

27. Давыдова, Н. И. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением фертильности / Н. И. Давыдова, Е. А. Михнина, Е. К. Комаров // *Rus. J. Immunol.* — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 77–78.
28. Данусевич, И. Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Данусевич Ирина Николаевна. — Иркутск, 2014. — 205 с.
29. Данусевич, И. Н. Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / И. Н. Данусевич // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* — 2013. — № 4 (92). — С. 111–114.
30. Демидов, В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В. Н. Демидов, Б. С. Демидов, Л. А. Марченко // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* — 1993. — № 4. — С. 21–17.
31. Демидов, В. Н. Эхография органов малого таза. — Выпуск III. Патология полости матки и эндометрия : практич. пособие / В. Н. Демидов. — М., 2001. — 138 с.
32. Дикке, Г. Б. Неразвивающаяся беременность. Роль гормональной контрацепции в восстановительном лечении / Г. Б. Дикке // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2012. — № 1. — С. 34–38.
33. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // *Репродукт. здоровье женщины.* — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 7–10.
34. Есина, Е. В. Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы / Е. В. Есина, Н. Ю. Логина, О. С. Аляутдинова // *Рус. мед. журн.* — 2013. — Т. 21, № 1. — С. 44–48.
35. Железнов, Б. И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б. И. Железнов, Н. Е. Логинова // *Акушерство и гинекология.* — 1977. — № 4. — С. 3–7.

36. Железнов, Б. И. Хронический неспецифический эндометрит в клинко-морфологическом аспекте / Б. И. Железнов // 7-й Всесоюзн. съезд патологоанатомов. — Ташкент, 1983. — С. 148–149.
37. Жуковская, И. Г. Хронический неспецифический вагинит как маркер заболеваний репродуктивной системы / И. Г. Жуковская, Е. А. Сандакова // Доктор. Ру. — 2012. — Т. 75, № 7. — С. 15-19. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_18260025\\_72726113.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_18260025_72726113.pdf).
38. Иванцов, А. О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А. О. Иванцов, Д. Е. Мацко // Практич. онкология. — 2011. — Т. 12, № 4. — С. 185–193.
39. Илизарова, Н. А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.15, 14.00.01 / Илизарова Наталья Александровна. — Новосибирск, 2009. — 47 с.
40. Иммуноморфологическое исследование эндометрия при хроническом хламидийном сальпингоофорите / А. Н. Эллиниди, Д. Ф. Костючек, Л. Б. Дрыгина [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60, № 1. — С. 83–87.
41. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В. С. Корсак, О. В. Забелкина, Э. В. Исакова [и др.] // Пробл. репродукции. — 2005. — № 2. — С. 39–43.
42. Капреев, С. А. Особенности соматического статуса микробиоты у пациенток с привычным невынашиванием беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04, 14.01.01 / Капреев Станислав Анатольевич. — СПб., 2017. — 184 с.
43. Келлет, Е. П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции / Е. П. Келлет, А. В. Шуршалина, И. Е. Корнеева // Пробл. репродукции. — 2010. — № 2. — С. 16–20.
44. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 550 с.

45. Кисель, Е. И. Современные возможности состояния эндометрия при хроническом эндометрите (обзор литературы) / Е. И. Кисель // Междунар. журн. прикладн. и фундаментальн. исследований. — 2016. — № 4, Ч. 4. — С. 698–702. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=9057>.
46. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом / И. Б. Манухин, Л. Г. Гогсадзе, И. Г. Гогсадзе, Ю. М. Пономарева // Лечащий врач. — 2014. — № 6. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/06/15435994/>.
47. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Н. М. Подзолкова, Т. В. Золотухина, Б. Б. Мукова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 40–44.
48. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушения рецептивности при хроническом эндометрите / Е. А. Коган // Арх. патологии. — 2012. — № 3. — С. 15–17.
49. Козырева, Е. В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы) / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // Известия высш. учеб. заведений. — 2015. — № 4 (36) — С. 124–136.
50. Кондриков, Н. И. Патология матки / Н. И. Кондриков. — М. : Практич. медицина. — 2008. — 334 с.
51. Корнеева, И. Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Корнеева Ирина Евгеньевна. — М., 2006. — 48 с.
52. Костин, И. Н. Микробиом человека: наш второй геном. Значение и результаты международного исследовательского проекта «Микробиом человека» / И. Н. Костин, Л. Ю. Куванкина, Х. Ю. Симоновская // Status Praesens. — 2013. — Т. 16, № 5. — С. 9–15.

53. Котикова, И. В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Котикова Ирина Викторовна. — М., 2010. — 24 с.
54. Краснопольский, В. И. Гнойная гинекология / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина. — М. : МЕДпресс-информ, 2001. — 288 с.
55. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журн. акушерства и женск. болезней. — 2013. — Т. 62, № 2. — С. 63–74.
56. Кузнецова, А. В. Иммуноморфология хронического эндометрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Кузнецова Алла Викторовна. — М., 2001. — 23 с.
57. Кузнецова, А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // Арх. патологии. — 2000. — № 3 (62). — С. 48–52.
58. Кулаков, В. И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Манухина, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1088 с.
59. Кулаков, В. И. Хронический эндометрит / В. И. Кулаков, А. В. Шуршалина // Гинекология. — 2005. — № 5 (7). — С. 7–10.
60. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Высш. школа, 1990. — 325 с.
61. Лебедев, В. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Пашков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. — 2012. — № 5. — С. 38–43.
62. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия / М. М. Левиашвили, Н. Г. Мишиева, Т. А. Назаренко [и др.] // Пробл. репродукции. — 2012. — № 3. — С. 17–21.
63. Лифенко, Р. А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Лифенко Роман Александрович — М., 2010. — 22 с.

64. Майскова, И. Ю. Восстановительная терапия после перенесенной неразвивающейся беременности / И. Ю. Майскова, В. И. Димитрова // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 29. — С. 1940–1942.
65. Макаров, О. В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 73 с.
66. Мальцева, Л. И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 3. — С. 49–53.
67. Маринкин, И. О. Генитальный герпес, папилломавирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение : метод. рекомендации для практикующих врачей / И. О. Маринкин, Е. Н. Шинелева. — Новосибирск : Б. и., 2004. — 42 с.
68. Марченко, Л. А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / Марченко Лариса Александровна. — М., 1997. — 285 с.
69. Математико-статистические методы в клинической практике : учеб. пособие / В. И. Кувакин, В. Р. Лядов, В. И. Юнкеров, А. С. Кобзев ; под ред. В. И. Кувакина. — СПб.: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова, 1993. — 199 с.
70. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр : пер. с англ. — Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1995. — Т. 1. — 633 с.
71. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения : учеб.-метод. пособие / под ред. Г. А. Осипова, В. П. Новиковой. — СПб. : «Левша. Санкт-Петербург», 2013. — 96 с.
72. Михнина, Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Михнина Елена Алексеевна. — СПб., 2009. — 40 с.

73. Можейко, Л. Ф. Роль прегравидарной подготовки в улучшении исходов беременности и родов у женщин с разными уровнями и типами циркулирующих антифосфолипидных антител / Л. Ф. Можейко, Е. В. Терешко, Е. В. Дворник // Репродукт. здоровье в Беларуси. — 2009. — № 4. — С. 115–130.
74. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной, А. В. Шуршалина // Арх. патологии. — 2012. — № 3. — С. 15–17.
75. Морозов, К. В. Медицинские аспекты современных технологий безопасного аборта : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Морозов Кирилл Владимирович. — Иваново, 2009. — 20 с.
76. Морфологические особенности хронического эндометрита / А. В. Кузнецова, С. В. Пауков, И. Н. Волощук [и др.] // Арх. патологии. — 2001. — № 5. — С. 8–13.
77. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева [и др.] // Науч. ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. — 2013. — Т. 168, № 25. — Вып. 24. — С. 127–131.
78. Морфофункциональная характеристика эндометрия женщин с бесплодием при гидросальпинксе / В. А. Коржевский, А. К. Кириченко, С. А. Игошина [и др.] // Сиб. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 12–16.
79. Морфофункциональная характеристика эндометрия у женщин с бесплодием неясного генеза / Е. П. Келлэт, А. В. Шуршалина, И. Е. Корнеева [и др.] // Пробл. репродукции. — 2011. — № 3. — С. 26–30.
80. Мотовилова, Т. М. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом / Т. М. Мотовилова, Т. С. Качалина, Т. А. Аникина // Рус. мед. журн. — 2013. — Т. 21, № 14. — С. 751–754.

81. Назарова, Е. К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика): лекция / Е. К. Назарова, Е. И. Гиммельфарб, Л. Г. Созаева // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 2. — С. 25–32.
82. Новицкий, В. В. Патологическая физиология : учебник : в 2 т. / В. В. Новицкий, Е. Д. Гольдберг, О. И. Уразова. — 4-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 848 с.
83. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции / Э. К. Айламазян, Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, № 3. — С. 8–15.
84. Овчарук, Э. А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии / Э. А. Овчарук, К. А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18, № 1. — С. 75–76.
85. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) / Э. А. Овчарук // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — № 1. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4664.pdf>.
86. Олейник, В. Ю. Хронический эндометрит в срезе ранних репродуктивных потерь (обзор литературы) / В. Ю. Олейник // Международный журнал экспериментального образования. — 2016. — № 5-1. — С. 67–69.
87. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В. Е. Радзинский, Ю. А. Петров, Е. А. Калинина [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 1. — С. 27–34. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://journals.eco-vector.com/kazanmedj/article/view/6031/4735>.
88. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. — 4-е изд., доп. и перераб. — Казань : Титул, 2012. — 624 с.

89. Петров, Ю. А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита / Ю. А. Петров // Кубанск. науч. мед. вестн. — 2016. — № 3. — С. 113–118.
90. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Петров Юрий Алексеевич. — Ростов н/Д, 2013. — 324 с.
91. Плотко, Е. Э. Прогнозирование, профилактика, диагностика и лечение осложнений искусственного прерывания беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Плотко Евгений Эдуардович. — М., 2013. — 46 с.
92. Плясунова, М. П. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии / М. П. Плясунова, С. В. Хлыбова // Вятск. мед. вестн. — 2013. — № 1. — С. 44–53.
93. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учебное пособие / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева [и др.]. — М., 2014. — 31 с.
94. Прикладная статистика / С. А. Айвазян, В. М. Буштабер, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. — М. : Финансы и статистика, 1989. — 607 с.
95. Применение антиоксидантной терапии для коррекции оксидативно-антиоксидативного дисбаланса у женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза / Е. А. Степанькова, Н. К. Никифоровский, В. Г. Подопригорова, Т. А. Степанькова // Журн. акушерства и женск. болезней. — 2006. — Т. 55, № 4. — С. 19–25.
96. Прогнозирование и дифференциальная этиологическая диагностика врожденных вирусных инфекций: метод. рекомендации / Л. С. Лазоревская, В. М. Щищенко, Э. А. Хененов [и др.]. — М., 1992. — 25 с.
97. Прогнозирование и дифференциальная этиологическая диагностика врожденных вирусных инфекций: методические рекомендации / Л. С. Лазоревская, В. М. Щищенко, Э. А. Хененов [и др.]. — М.: Б. и., 1992. — 25 с.

98. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И. Б. Манухин, А. А. Колесов, Н. А. Семенцова, А. Г. Чабонян // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 5. — С. 76–80.
99. Радзинский, В. Е. *Акушерская агрессия* / В. Е. Радзинский. — М. : Status Praesens, 2011. — 688 с.
100. Радзинский, В. Е. *Акушерская агрессия V. 2. 0.* / В. Е. Радзинский. — М. : Status Praesens, 2017. — 871 с.
101. Радзинский, В. Е. *Женская консультация: руководство* / В. Е. Радзинский. — 3-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 472 с.
102. Радзинский, В. Е. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, М. Л. Полина // *Status Praesens*. — 2011. — Т. 5, № 2. — С. 30–35.
103. Радзинский, В. Е. *Неразвивающаяся беременность* / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майсова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 200 с.
104. Радзинский, В. Е. *Ранние сроки беременности* / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Status Praesens, 2009. — 480 с.
105. Радзинский, В. Е. *Репродуктивная инфектология XXI века. Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии* / В. Е. Радзинский // *Status Praesens*. — 2013. — Т. 16, № 5. — С. 33–36.
106. Роль вирусных инфекций в развитии хронических эзофагитов у детей / Е. И. Филюшкина, Е. А. Корниенко, Р. А. Насыров, Т. Б. Лобода // *Журн. инфектологии*. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 92–97.
107. Ротова, И. Д. *Гистологическая и иммуногистохимическая диагностика цитомегаловирусной инфекции в пункционных биоптатах аллотрансплантированных почек : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.41* / Ротова Ирина Дмитриевна. — М., 2007. — 35с.

108. Рудакова, Е. Б. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению / Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов // Лечащий врач. — 2015. — № 1. — С. 83–86.
109. Рудакова, Е. Б. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения / Е. Б. Рудакова, О. А. Лобода // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 22–24.
110. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 944 с.
111. Рыскова, Н. Г. Исследование эндометрия у женщин в процессе обследования супружеских пар с бесплодием / Н. Г. Рыскова, А. В. Самойлова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: Тезисы 15-й Междунар. конф. — Чебоксары, 2005. — С. 14–15.
112. Савочкина, А. Ю. Иммунологические показатели в диагностике хронического цервицита и при сочетании его с эндометритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Савочкина Альбина Юрьевна. — Челябинск, 2006. — 18 с.
113. Серов, В. Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов / В. Н. Серов // Гинекология. — 2010. — № 2. — С. 26–28.
114. Серов, В. Н. Клинико-иммунологические факторы в формировании аутоиммунной овариальной недостаточности воспалительного генеза / В. Н. Серов, М. В. Царегородцева, А. А. Кожин // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 6. — С. 28–33.
115. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : рук-во для практ. врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. — М. : Мед. информ. агентство, 2010. — 536 с.
116. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. — М. : Триада-Х, 2002. — 304 с.
117. Сидорова, И. С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И. С. Сидорова,

- И. О. Макаров, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 21–24.
118. Силантьева, Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Силантьева Елена Суликовна. — М., 2008. — 257 с.
  119. Симбирцев, А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 25–28.
  120. Синдром потери плода / Ю. Р. Тирская, Е. Б. Рудакова, И. А. Шакина [и др.] // Лечащий врач. — 2009. — № 11. — С. 15–19.
  121. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — М. : Мед. информ. агентство, 2006. — 632 с.
  122. Сндоян, А. В. Состояние иммунной системы женщин с хроническим эндометритом (обзор литературы) / А. В. Сндоян // Междунар. журн. прикладн. и фундаментальн. исследований. — 2016. — № 4. — С. 711–715. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_25779227\\_21369149.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_25779227_21369149.pdf).
  123. Спирина, Ю. В. Комбинированная терапия хронического эндометрита женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Спирина Юлия Валерьевна. — Томск, 2009. — 29 с.
  124. Стрижова, Т. В. Повторные потери беременности: роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Стрижова Татьяна Владимировна. — М., 2012. — 105 с.
  125. Стругацкий, В. М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура) / В. М. Стругацкий, Н. Б. Маланова, К. Н. Арсланян. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.

126. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 64 с.
127. Тапильская, Н. И. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н. И. Тапильская, С. А. Карпеев, И. В. Кузнецова // Гинекология. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 104–109.
128. Тебелев, Б. Г. Основные причины и способы профилактики ранних репродуктивных потерь / Б. Г. Тебелев, И. Е. Рогожина // Саратовск. науч.-мед. журн. — 2011. — Т. 7, № 3. — С. 593–598.
129. Ткаченко, Т. С. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте / Т. С. Ткаченко. — Н. Новгород : НижГМА, 2015. — 88 с.
130. Толибова, Г. Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм и гистологического и иммуногистохимического исследования / Г. Х. Толибова, Т. Г. Траль, И. М. Кветной // Журн. акушерства и женск. болезней. — 2015. — Т. 64, № 4. — С. 69–77.
131. Тотчиев, Г. Ф. Возможности прогнозирования неразвивающейся беременности / Г. Ф. Тотчиев, С. С. Барабашева, Н. В. Бучнева // Информационные технологии в медицине и фармакологии : сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. — М., 2014. — С. 14–16.
132. Трубно-перитонеальное бесплодие и неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов / В. С. Корсак, А. С. Болюдь, Э. В. Исакова [и др.] // Журн. акушерства и женск. болезней. — 1999. — № 3. — С. 15–18.
133. Улезко-Строганова, К. П. Краткий курс микроскопической диагностики в гинекологии / К. П. Улезко-Строганова. — СПб., 1912. — 84 с.
134. Унанян, А. Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 35–40.
135. Урбах, В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. — М. : Медицина, 1975. — 295 с.

136. Феоктистов, А. А. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения / А. А. Феоктистов, Т. В. Овсянникова, Д. П. Камилова // Гинекология. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 31–34.
137. Хамадьянова, А. У. Свободнорадикальные процессы при хроническом рецидивирующем сальпингоофорите и их значение в выборе и контроле эффективности лечения / У. Р. Хамадьянова // Мать и Дитя: материалы 9-го Всерос. науч. форума. — М., 2007. — С. 552–553.
138. Харламова, Е. А. Иммунологические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Харламова Елена Аркадьевна. — М., 2007. — 18 с.
139. Хмельницкий, О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О. К. Хмельницкий. — СПб. : Сотис, 1994. — 480 с.
140. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницкий. — СПб., 2000. — С. 158–161.
141. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л. М. Мальцева, Г. Р. Смолина, Р. И. Шарипова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2015. — № 5. — С. 102–105.
142. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности: информационный бюллетень / В. Е. Радзинский, В. И. Киселев, Е. Л. Муйжнек [и др.]. // Status Praesens. — 2016. — № 18 (76). — 24 с.
143. Хронический эндометрит — проблема и решения / А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 42–45.

144. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ / К. Г. Серебренникова, А. А. Лапшихин, Е. П. Кузнецова [и др.] // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXI междунар. конф. Рос. ассоц. репродукции человека. — СПб., 2011. — С. 65–67.
145. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова, С. И. Мозговой, М. А. Пилипенко, О. М. Бурова // Лечащий врач. — 2008. — № 10. — С. 6–10.
146. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции / М. И. Базина, А. Т. Егорова, Н. А. Ходорович [и др.] // Доктор.Ру. — 2015. — № 14. — С. 20–27.
147. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий / М. Н. Чертовских // Лечение и профилактика. — 2013. — № 2 (6). — С. 59–63.
148. Шатунова, Е. П. Комплексный подход к реабилитации пациенток после прерывания беременности / Е. П. Шатунова, Д. М. Калиматова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2013. — № 6. — С. 95–98.
149. Шишканова, О. Л. Оптимизация тактики лечения пациентов с хроническим эндометритом у пациентов с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной магнитотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шишканова Оксана Леонидовна. — М., 2008. — 25 с.
150. Шишкин, М. К. Герпесвирусные инфекции. Избранные вопросы терапии инфекционных болезней : руководство для врачей / М. К. Шишкин, В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко ; под. ред. Ю. В. Лобзина. — СПб. : Фолиант, 2005. — С. 636–640.
151. Шуршалина А. В. Роль восстановительного этапа лечения при хроническом эндометрите у женщин с нарушениями репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Сб. тезисов III Всемирного Конгресса по клинической патологии и реабилитации в медицине. — Таиланд, 2005. — С. 128.

152. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / А. В. Шуршалина // Гинекология. — 2012. — № 4. — С. 16–18.
153. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной системы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Шуршалина Анна Владимировна. — М., 2007. — 38 с.
154. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему / А. В. Шуршалина // Consilium Medicum. — 2011. — № 6. — С. 36–39.
155. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии / А. В. Шуршалина // Consilium Medicum. — 2009. — № 6. — С. 36–38.
156. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом / А. Р. Котиков, А. Э. Али-Риза, А. Н. Смирнов [и др.] // Пробл. репродукции. — 2006. — № 2. — С. 7–10.
157. Эллиниди, В. Н. Практическая иммуногистохимия: методические рекомендации / В. Н. Эллиниди, Н. В. Аникеева, Н. А. Максимова. — СПб. : ВЦЭРМ МЧС России, 2002. — 36 с.
158. Эллиниди, В. Н. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / В. Н. Эллиниди, Н. И. Давыдова, Н. М. Калинина // Журн. акушерства и женск. болезней. — 2003. — Т. 52, № 3. — С. 64–68.
159. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / M. Matteo, E. Cicinelli, P. Greco [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 2009. — Vol. 61, № 5. — P. 322–329.
160. Adgeboeva, P. A. Relationship between eosinophils and chronic endometritis / P. A. Adgeboeva, Y. Pey, J. McLarty // Hum. Pathol. — 2010. — Vol. 41, № 1. — P. 33–37.
161. Aflatoonian, R. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression / R. Aflatoonian, A. Fazeli // J. Reprod. Immunol. — 2008. — Vol. 77, № 1. — P. 7–13.

162. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women / W. W. Andrews, J. C. Hauth, S. P. Cliver [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 195, № 6. — P. 1611–1616.
163. Association of Dll4/notch and HIF-1a-VEGF signaling in the angiogenesis of missed abortion / Y. Fang, S. Yu, Y. Ma [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 8. — P. e70667.
164. Atthill, L. Clinical lecture on the treatment of chronic endometritis / L. Atthill // *Br. Med. J.* — 1878. — Vol. 1, № 909. — P. 779–780.
165. Baxter, R. Screening for Chlamydia trachomatis infection in college women with a polymerase chain reaction assay / R. Baxter // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 30, № 2. — P. 406–407.
166. Bayer-Garner, I. B. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1 / I. B. Bayer-Garner, S. Korourian // *Mod. Pathol.* — 200. — Vol. 14, № 9. — P. 877–879.
167. Bowie, W. R. Drug therapies for sexually transmitted disease: clinical and economical considerations / W. R. Bowie // *Drugs*. — 1995. — Vol. 49, № 4. — P. 416–515.
168. Buckley, C. H. *Biopsy Pathology of the Endometrium* / C. H. Buckley, H. Fox. — London : Arnold, 2002. — 264 p.
169. Check, J. H. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options. Part 1. The importance of late proliferative phase endometrial thickness / J. H. Check // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38, № 3. — P. 197–200.
170. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. Engmann [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2010. — Vol. 93, № 2. — P. 437–441.
171. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 / M. Smith, K. A. Hagerty, B. Skipper, T. Bocklage // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2010. — Vol. 29, № 1. — P. 44–50.

172. Cokić-Damjanović, J. Herpes simplex virus and malignancies of female genital organs / J. Cokić-Damjanović, E. Horvat, A. Balog // *Med. Pregl.* — 2001. — Vol. 54, № 9–10. — P. 432–437.
173. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 4, № 72. — P. 386–391.
174. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2005. — Vol. 12, № 6. — P. 514–518.
175. Eckert, L. O. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome / L. O. Eckert, S. E. Hawes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 186, № 4. — P. 690–695.
176. Edington, N. The role of endothelial cell infection in the endometrium, placenta and foetus of equid herpesvirus 1 (EHV-1) abortions / N. Edington, B. Smyth, L. Griffiths // *J. Comp. Pathol.* — 1991. — Vol. 104, № 4. — P. 379–387.
177. Effects of gamma-irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices / L. Calucci, C. Pinzino, M. Zandomenighi [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* — 2003. — Vol. 51, № 4. — P. 927–934.
178. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20, № 5. — P. 1386–1389.
179. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C. L. Haggerty, R. B. Ness, A. Amortegui [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 188, № 1. — P. 141–148.
180. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome / L. O. Eckert, S. E. Hawes, P. K. Wölner-Hanssen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 186, № 4. — P. 690–695.
181. Espinoza, J. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery / J. Espinoza, O. Erez, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194, № 3. — P. 630–637.

182. Ferenczy, A. Pathophysiology of endometrial bleeding / A. Ferenczy // *Maturitas*. — 2003. — Vol. 45, № 1. — P. 1–14.
183. Fertility-enhancing hysteroscopic surgery / S. Bettocchi, M. T. Achillarre, O. Ceci, S. Luigi // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29, № 2. — P. 75–82.
184. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M. G. Munro, H. O. Critchley, M. S. Broder, I. S. Fraser // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2011. — Vol. 113, № 1. — P. 3–13.
185. First trimester serum angiogenic/anti-angiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology / O. Sánchez, E. Llurba, G. Marsal [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 5. — P. 358–365.
186. Ford, H. B. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy / H. B. Ford, D. J. Schust // *Rev. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 2, № 2. — P. 76–83.
187. Glasser, S. R. The Endometrium / S. R. Glasser, J. D. Aplin, S. Tabibzadeh. — London: Taylor and Francis, 2002. — 700 p.
188. Granot, I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // *Reproduction*. — 2012. — V. 144, № 6. — P. 661–668.
189. Greenwood, S. M. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations / S. M. Greenwood, J. J. Moran // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 58, № 2. — P. 176–184.
190. Haider, S. Human Tumour Necrosis Factor: Physiological and Pathological Roles in Placenta and Endometrium / S. Haider, M. Knöfler // *Placenta*. — 2009. — Vol. 30, № 2. — P. 111–123.
191. Heller, D. S. Pathologic basis for abnormal uterine bleeding with organic uterine pathologies / D. S. Heller // *Menopause*. — 2011. — Vol. 18, № 4. — P. 412–415.
192. Human endometrial stromal cell-trophoblast interactions: mutual stimulation of chemotactic migration and promigratory roles of cell surface molecules CD82

- and CEACAM1 / B. Gellersen, A. Wolf, M. Kruse [et al.] // *Biol. Reprod.* — 2013. — Vol. 88, № 3. — P. 80.
193. Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and inhibits stromal cell-derived factor-1 in human endometrial stromal cells / T. Tsuzuki, H. Okada, H. Cho [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 523–530.
  194. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction / A. E. Bolton, A. G. Pockley, K. J. Clough [et al.] // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1, № 8533. — P. 593–595.
  195. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis / B. Disep, B. A. Innes, H. R. Cochrane [et al.] // *Histopathology.* — 2004. — Vol. 45, № 6. — P. 625–632.
  196. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic, L. Ameryckx [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, № 4. — P. 1293. e9–11.
  197. Increased endometrial placenta growth factor (PLGF) gene expression in women with successful implantation / A. Santi, R. S. Felser, M. D. Mueller [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 96, № 3. — P. 663–668.
  198. Ingerslev, H. J. Chlamydia trachomatis in acute and chronic endometritis / H. J. Ingerslev, B. R. Møller, P. A. Mårdh // *Scand. J. Inf. Dis. Suppl.* — 1982. — Vol. 32. — P. 59–63.
  199. Inki, P. Expression of syndecan-1 in female reproductive tract tissues and cultured keratinocytes / P. Inki // *Mol. Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 3, № 4. — P. 299–305.
  200. Kannar, V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding / V. Kannar, H. K. Ligaiah, V. Sunita // *J. Lab. Physicians.* — 2012. — Vol. 4, № 2. — P. 69–73.
  201. Karakaya, Y. A. The role of Hofbauer cells on the pathogenesis of early pregnancy loss / Y. A. Karakaya, E. Ozer // *Placenta.* — 2013. — Vol. 34, № 12. — P. 1211–1215.

202. Karasneh, G. A. An important role for syndecan-1 in herpes simplex virus type-1 induced cell-to-cell fusion and virus spread / G. A. Karasneh, M. Ali, D. Shukla // PLoS One. — 2011. — Vol. 6, № 9. — P. 252–526.
203. Kaufmann, P. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / P. Kaufmann, S. Black, B. Huppertz // Biol. Reprod. — 2003. — Vol. 69, № 1. — P. 1–7.
204. Kayisli, U. A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology / Kayisli U. A, Mahutte N. G, Arici A. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 47, № 4. — P. 213–221.
205. Kildea, S. Reproductive health, infertility and sexually transmitted infections in indigenous women in a remote community in the Northern Territory / S. Kildea, F. J. Bowden // Aust. N. Z. J. Public Health. — 2000. — Vol. 24, № 4. — P. 382–386.
206. Kitaya, K. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Mod. Pathol. — 2010. — Vol. 23, № 8. — P. 1136–1146.
207. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Am. J. Reprod. Immunol. — 2011. — Vol. 66, № 5. — P. 410–415.
208. Kitaya, K. Inter-observer and intra-observer variability in immunohistochemical detection of endometrial stromal plasmacytes in chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // Exp. Ther. Med. — 2013. — Vol. 5, № 2. — P. 485–488.
209. Kitaya, K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages / K. Kitaya // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 95, № 3. — P. 1156–1158.
210. Laird, S. M. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ / S. M. Laird, N. Mariee, L. Wei // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26, № 6. — P. 1331–1337.
211. Limitation of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research / R. D. Vicetti Miguel, M. Chivucula, U. Krichnamurti [et al.] // Pathol. Res. Pract. — 2011. — Vol. 207, № 11. — P. 680–685.

212. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada Y, S. Taguchi [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 12. — P. 3474–3480.
213. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study / J. S. Yudkin, I. Juhan-Vague, E. Hawe [et al.] // *Metabolism.* — 2004. — Vol. 53, № 7. — P. 852–857.
214. Michels, T. C. Chronic endometritis / T. C. Michels // *Am. Fam. Physician.* — 1995. — Vol. 52, № 1. — P. 217–222.
215. Modulation of syndecans in the uterus throughout the menstrual cycle: comparison between endometrium and myometrium / T. Lorenzi, A. Turi, M. Morroni [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2011. — Vol. 95, № 8. — P. 2608–2611.
216. Mount, S. Chlamydia trachomatis in the endometrium: Can surgical pathologists identify plasma cell? / S. Mount, P. Mead, K. Cooper // *Adv. Anat. Pathol.* — 2001. — Vol. 8, № 6. — P. 327–329.
217. Mutter, G. L. Pathology of the Female Reproductive Tract. Third Edition. / G. L. Mutter, J. Prat. — UK: Churchill Livingstone, 2014. — P. 326–348.
218. Noyes, R. W. Dating the endometrial biopsy / R. W. Noyes, A. T. Hertig, J. Rock // *Fertil. Steril.* — 1950. — Vol. 1, № 1. — P. 3–25.
219. Pitsos, M. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis / M. Pitsos, J. Skurnick, D. Heller // *J. Reprod. Med.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 373–377.
220. Placental Hofbauer cells and complications of pregnancy / Z. Tang, V. M. Abrahams, G. Mor, S. Guller // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2011. — Vol. 1221. — P. 103–108.
221. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2009. — Vol. 68, № 2. — P. 108–115.

222. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, J. C. Hauth, S. P. Cliver [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 323–330.
223. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization / H. M. Fatemi, J. C. Kasius, A. Timmermans [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, № 8. — P. 1959–1965.
224. Psychoyos, A. Hormonal control of uterine receptivity for nidation / A. Psychoyos // *J. Reprod. Fertil. Suppl.* — 1976. — Vol. 25. — P. 17–28.
225. Psychoyos, A. Uterine receptivity for nidation / A. Psychoyos // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 476. — P. 36–42.
226. Robboy, S. J. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes / S. J. Robboy. — Churchill Livingstone, 2009. — Ch. 14. — P. 344–347.
227. Shah, I. Unsafe abortion in 2008: global and regional levels and trends / I. Shah, E. Ahman // *Reprod. Health Matters.* — 2010. — Vol. 18, № 36. — P. 90–101.
228. Sharkey, A. M. The endometrium as a cause of implantation failure / A. M. Sharkey, S. K. Smith // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 17, № 2. — P. 289–307.
229. Stern, R. A. Analysis of chronic endometritis for *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction / R. A. Stern, S. M. Svoboda-Newman, T. S. Frank // *Hum. Pathol.* — 1996. — Vol. 27, № 10. — P. 1085–1088.
230. Syndecan-1 knock-down in decidualized human endometrial stromal cells leads to significant changes in cytokine and angiogenic factor expression patterns / D. M. Baston-Büst, M. Götte, W. Janni [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 133.
231. Teng, Y. H. Molecular functions of syndecan-1 in disease / Y. H. Teng, R. S. Aquino, P. W. Park // *Matrix Biol.* — 2012. — Vol. 31, № 1. — P. 3–16.
232. The endometrium. Molecular, cellular, and clinical perspectives. Second edition / J. D. Aplin, A. T. Fazleabas, S. R. Glasser [et al.]. — Informa Healthcare, 2010. — 882 p.

233. The expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in the endometrium during the peri-implantation period in women with and without polyps / Y. Xiao, X. Peng, N. Ma [et al.] // *Hum. Fertil. (Camb)*. — 2014. — Vol. 17, № 1. — P. 67–71.
234. The immunological basis of villitis of unknown etiology — review / J. A. Tambllyn, D. M. Lissauer, R. Powell [et al.] // *Placenta*. — 2013. — Vol. 34, № 10. — P. 846–855.
235. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis / L. Franchi, T. Eigenbrod, R. Munoz-Planillo [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10, № 3. — P. 241–247.
236. The production of vascular endothelial growth factor and metalloproteinase via protease-activated receptor in human endometrial stromal cells / Y. Furukawa, Y. Kawano, J. Fukuda [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2009. — Vol. 91, № 2. — P. 535–541.
237. The realibility of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J. C. Kasius, F. J. Broekmans, D. M. Sie-Go [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 153–158.
238. The Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor by Hypoxia and Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  during Human Endometrial Repair / J. A. Maybin, N. Hirani, P. Brown [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 8. — P. 2475–2483.
239. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss / I. Cöl-Madendag, Y. Madendag, S. Ö. Altinkaya [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 30, № 2. — P. 153–156.
240. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion / J. Zolghadri, M. Momtahan, K. Aminian [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — Vol. 155, № 2. — P. 217–220.
241. Unique alterations in infection-induced immune activation during pregnancy / S. S. Witkin, I. M. Linhares, A. M. Bongiovanni [et al.] // *B. J. O. G.* — 2011. — Vol. 118, № 2. — P. 145–153.

242. Unusual inflammation in gynecologic pathology associated with defective endometrial receptivity / K. Kitaya, T. Yasuo, Y. Tada [et al.] // *Histol. Histopathol.* — 2014. — Vol. 29, № 9. — P. 1113–1127.
243. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy / A. Robson, L. K. Harris, B. A. Innes [et al.] // *Faseb. J.* — 2012. — Vol. 26, № 12. — P. 4876–4885.
244. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil / J. Wilkens, V. Male, P. Ghazal [et al.] // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 191, № 5. — P. 2226–2235.
245. Walter, L. M. Vascular endothelial growth factor-A isoform and (co)receptor expression are differentially regulated by 17 $\beta$ -oestradiol in the ovariectomised mouse uterus / L. M. Walter, P. A. W Rogers, J. E. Girling // *Reproduction.* — 2010. — Vol. 140. — P. 331–341.