Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Хелашвили Ирина Гильмеяровна

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

14.01.01 – Акушерство и гинекология
14.03.02 – Патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Казачкова Элла Алексеевна
доктор медицинских наук, профессор

Казачков Евгений Леонидович
доктор медицинских наук, профессор

Челябинск - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ (обзор литературы) 10

1.1. Определение понятия, частота встречаемости, этиологические и патогенетические аспекты, клиническая картина хронического эндометрита 10

1.2. Морфофункциональная характеристика эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом 15

1.3. Рецептивность эндометрия 21

1.4. Современные методы лечения больных хроническим эндометритом 26

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 32

2.1. Общая характеристика и принципы формирования групп исследования 32

2.2. Методы исследования 33

2.2.1. Общие клинические и гинекологические методы 33

2.2.2. Комплекс методов исследования микрофлоры генитального тракта 34

2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза 36

2.2.4. Оценка функционального состояния репродуктивной системы 37

2.2.5. Морфологические методы исследования 37

2.2.6. Статистические методы исследования 43

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ 46

3.1. Медико-социальный портрет пациенток, страдающих хроническим эндометритом 46

3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с хроническим эндометритом и различной функцией яичников 61

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ И РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ 81

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РАЗЛИЧНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ 121

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 126

ВЫВОДЫ 144

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 147

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 148

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И СТЕПЕНЬ ЕЕ РАЗРАБОТАННОСТИ

Одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии является хронический эндометрит (ХЭ), встречающийся преимущественно у женщин репродуктивного возраста и определяющий развитие нарушений менструальной и репродуктивной функций [112, 33, 19, 9, 39, 79]. Частота ХЭ многократно возрастает среди больных с бесплодием [53, 62, 102]. Нередко ХЭ является причиной неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов [89, 34, 71, 104]. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности, особенно с неразвивающейся беременностью в анамнезе, распространенность ХЭ достигает 73,1- 100 % [93, 25, 86, 75, 20, 82].

Проблеме ХЭ посвящены многие фундаментальные исследования [14, 40, 37, 38, 112, 96, 6, 79,102]. Однако целый ряд вопросов остается нерешенным. Так, не изучено в сравнительном аспекте состояние репродуктивного здоровья пациенток с ХЭ и различной эндокринной функцией яичников. Недостаточно исследованы клинико-микробиологические особенности течения заболевания у этих женщин. Не уточнены оптимальные сроки биопсии эндометрия для гистологического исследования последнего с целью верификации ХЭ и одновременной оценки рецептивности эндометрия, что чрезвычайно важно у пациенток с ХЭ и нарушением менструальной и детородной функций. Кроме того, не существует единого мнения о характере нарушений стероидной рецепции в слизистой оболочке матки при ХЭ. Сведения об особенностях рецептивности эндометрия у пациенток с ХЭ и различной функцией яичников в доступной литературе нам не встретились. В то же время знание этих особенностей позволило бы оптимизировать терапию ХЭ и способствовать полноценному восстановлению репродуктивного здоровья женщин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить клинико-морфологические особенности и рецептивность эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и различной эндокринной функцией яичников для оптимизации лечения этого страдания.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Охарактеризовать состояние репродуктивного здоровья пациенток с хроническим эндометритом и различной эндокринной функцией яичников.

2. Провести сравнительный анализ результатов клинико-микробиологического исследования пациенток с хроническим эндометритом и различной функцией яичников.

3. Оценить морфофункциональное состояние эндометрия и рецептивность слизистой оболочки матки у пациенток с хроническим эндометритом и различной функцией яичников.

4. Оптимизировать терапию пациенток с хроническим эндометритом и различной функцией яичников с учётом особенностей рецептивности эндометрия при данной патологии.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование носило характер клинического аналитического проспективного анализа и базировалось на позициях диалектического материализма и интегральном подходе, опирающемся на медико-социологический анализ.

Объект исследования – 161 пациентка с этиологически и гистологически верифицированным ХЭ и 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности (группа контроля).

Для решения поставленных задач использовали следующие методы: изучение паспортных данных, жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общее клиническое и гинекологическое исследования, комплекс методов диагностики генитальной инфекции, ультразвуковое исследование органов малого

таза, методы оценки функции яичников, патоморфологические (гистологические, морфометрические, иммуногистохимические), статистические методы.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ, АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ, ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА

Исследование проводили в соответствии с принципами доказательной медицины.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием лицензионных версий статистических пакетов SPSS 17.0 и отечественного пакета STADIA. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций основаны на достаточном количестве наблюдений.

Поскольку распределение в группах различались, были использованы методы непараметрической статистики с использованием тестов сравнения Краскел-Уоллеса и Манна-Уитни. Различия считались существенными, если уровень значимости критерия (вероятность ошибки первого рода) был менее 0,05. Для бинарных данных с целью определения различий в группах использовали Z-критерий для согласия частот с определением коэффициента корреляции рангов Спирмена. Для сравнения качественных признаков количественно малых групп применяли точный критерий Фишера. С целью определения переменных, существенно влияющих на классификацию, выполнен дискриминантный анализ с построением территориальной карты.

Основные положения научной работы доложены на научно-практической конференции “Акушерско-гинекологическая служба Челябинска: вчера, сегодня, завтра” (Челябинск, 2012); на III Общероссийском семинаре “Репродуктивный потенциал России: здоровье женщины – здоровье нации”, Казанские чтения (Казань, 2013); на Совещании-семинаре патологоанатомов УрФО “Современные методы исследования и подготовки кадров в патологической анатомии” (Екатеринбург, 2013); на научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала, регионов России и СНГ, посвя-

щенной 75-летнему юбилею профессора В. Л. Коваленко “Актуальные проблемы патологической анатомии” (Челябинск, 2013); на заседании Челябинского отделения Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2013); на пятых научных чтениях, посвященных памяти член-корр. РАМН, з. д. н. РФ, профессора О. К. Хмельницкого “Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека” (Санкт-Петербург, 2013).

Личный вклад автора заключается в разработке идеи, постановке цели и задач научного поиска и непосредственном участии во всех этапах исследования. Автором проведен анализ научных публикаций по теме диссертационного исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация клинических, лабораторных, морфологических, иммуногистохимических данных, их систематизация и статистическая обработка, подготовка публикаций и докладов.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. При хроническом эндометрите у женщин с различной эндокринной функцией яичников регистрируются особенности состояния репродуктивного здоровья и клинической картины заболевания.

2. При хроническом эндометрите нарушается рецептивность слизистой оболочки матки. Расстройства рецептивности эндометрия выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников.

3. Для оптимизации терапии хронического эндометрита у пациенток с различной эндокринной функцией яичников целесообразно учитывать состояние рецептивности эндометрия.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведен сравнительный анализ состояния репродуктивного здоровья, изучены клинико-микробиологические особенности пациенток с

ХЭ и различной эндокринной функцией яичников. Впервые дана комплексная оценка состояния рецептивности эндометрия на основании изучения характера секреторных преобразований, количества пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровня экспрессии рецепторов к строидным гормонам и лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) у женщин с ХЭ и различной функцией яичников. Установлено, что у пациенток с ХЭ наблюдаются структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия, которые выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников. С учетом полученных данных обоснована целесообразность применения прогестагенов (дидрогестерон) в комплексной терапии ХЭ у женщин с различной эндокринной функцией яичников.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Получены новые данные о клинико-микробиологических особенностях ХЭ, состоянии репродуктивного здоровья у пациенток с ХЭ и различной эндокринной функцией яичников, что расширяет и углубляет современные представления о течении заболевания. Показана целесообразность проведения биопсии эндометрия в предполагаемый период “окна имплантации” для объективного суждения о характере структурных изменений при ХЭ и состоянии рецептивности эндометрия. Дана комплексная оценка характера и степени выраженности нарушений рецептивности эндометрия у пациенток с ХЭ и различной эндокринной функцией яичников. Установлено, что у пациенток с ХЭ даже при нормальной функции яичников наблюдается расстройство рецептивности эндометрия. Чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, тем выраженнее расстройства рецептивности слизистой оболочки матки. Проведенное исследование позволило обосновать включение в комплекс лечебных мероприятий при ХЭ прогестагенов (дидрогестерон) независимо от состояния эндокринной функции яичников. Результаты работы позволяют оптимизировать тера-

пию ХЭ и могут быть использованы в практической деятельности врача акушера-гинеколога и патологоанатома.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты диссертационного исследования используются в педагогическом процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, внедрены в практическую работу женской консультации, гинекологических и патологоанатомического отделений МБУЗ ГКБ № 6 (Челябинск); МАУЗ « Центр планирования семьи и репродукции» (Челябинск).

ПУБЛИКАЦИИ

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, из них по теме диссертации опубликовано 17 научных работ общим объемом 4,39 печатных листов, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 работа опубликована в научном журнале, 10 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных съездов, конференций и симпозиумов. Опубликовано 1 учебное пособие для слушателей системы послевузовского и дополнительного профессионального образования.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 167 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 116 отечественных и 55 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 51 рисунком.

ГЛАВА 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение понятия, частота встречаемости, этиологические и патогенетические аспекты, клиническая картина хронического эндометрита

В современных условиях все большую актуальность приобретает проблема улучшения состояния репродуктивного здоровья населения, являющаяся приоритетным направлением государственной политики в области укрепления демографической ситуации в стране [102]. Увеличение числа бесплодных браков, рост частоты невынашивания беременности (НБ), неудачи в программах вспомогательных репродуктивных технологий требуют всестороннего изучения патологических процессов, ведущих к нарушению функций репродуктивной системы [62, 63, 89, 34, 52, 71]. Особое внимание в этой связи уделяется хроническим воспалительным заболеваниям женских половых органов, из которых наибольший интерес представляет ХЭ [53, 92,15, 19].

ХЭ является отдельной нозологической формой, что отражено в Международной статистической классификации болезней и причин смерти X пересмотра (МКБ-10). Согласно МКБ-10, ХЭ отнесен к блоку рубрик № 70-№ 77 «Воспалительные болезни женских тазовых органов», а именно № 71.1 – «Хроническая воспалительная болезнь матки».

ХЭ следует рассматривать как клинико-морфологическое понятие. Поэтому диагноз устанавливается на основании клинической картины заболевания и морфологических изменений эндометрия, характерных для ХЭ [40]. Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина (2013) определяют ХЭ как клинико-морфологический синдром, при котором в эндометрии возникают множественные морфофункциональные изменения воспалительного характера, приводящие к нарушению циклической биотрансформации и рецептивности слизистой оболочки матки.

Наиболее часто ХЭ развивается в репродуктивном возрасте, имеет длительное, нередко рецидивирующее течение, ведет к нарушению менструальной, секреторной и репродуктивной функций, что проявляется в осложненном течении беременности, родов и послеродового периода, а также служит причиной бесплодия и неудач в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [33, 112, 9, 19, 39, 79].

Частота встречаемости данной патологии варьирует в широких пределах и составляет, по данным разных авторов, от 2 % до 66,3 %. Такая вариабельность объясняется, с одной стороны, использованием различных морфологических критериев для верификации диагноза [60], а с другой стороны, разнообразием исследуемых когорт больных. Так, по данным Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалиной (2013), частота ХЭ в популяции гинекологических больных составляет 2,6 %, но пятикратно возрастает среди пациенток с бесплодием. Высокую встречаемость ХЭ у данной категории женщин отмечают и другие авторы [53, 62, 33], что зачастую является причиной неэффективных попыток экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов [89, 34, 71, 104]. Среди пациенток с привычным НБ, особенно с неразвивающейся беременностью в анамнезе, распространенность ХЭ достигает от 73,1 % до 100 %, [93, 25, 86, 75, 20, 82].

К факторам риска развития ХЭ относятся перенесенные инфекции влагалища и шейки матки в анамнезе, в том числе бактериальный вагиноз (БВ) [43, 18, 70], различные внутриматочные инвазивные вмешательства, среди которых особое место занимает хирургический аборт, в 62 % случаев приводящий к воспалительным осложнениям [113, 85], использование внутриматочных контрацептивов (ВМК), многократно увеличивающих риск возникновения ХЭ при длительном применении [165].

В настоящее время сформировались две противоположные точки зрения на роль инфекционного фактора в развитии ХЭ. Некоторые исследователи полагают, что циклическое отторжение эндометрия обеспечивает физиологическую противомикробную защиту слизистой оболочки матки, которая

не может быть стерильна за счет непрерывного микробного воздействия из нижних отделов полового тракта [119]. Большинство же авторов считают, что полость матки является стерильной, и при проникновении микроорганизмов в эндометрий, особенно на фоне нарушенного иммунологического гомеостаза, развивается каскад воспалительных реакций [27, 3]. В настоящее время в этиологии ХЭ превалируют условно-патогенные микроорганизмы, а также бактериальные и бактериально-вирусные ассоциации [24, 6].

Немаловажная роль принадлежит состоянию микробиоценоза влагалища. В работе Н. А. Гомболевской с соавт. (2012) установлена прямая корреляционная связь между изменениями вагинальной микрофлоры и выявлением условно-патогенных микроорганизмов в биоптатах эндометрия при ХЭ, являющихся превалирующими и этиологически связанными с БВ и аэробным (неспецифическим) вагинитом. Ассоциации бактериальной микрофлоры с хламидиями, микоплазмами, вирусами встречаются в эндоцервиксе в 2 раза чаще в сравнении с эндометрием и обнаруживаются в 80 % наблюдений. Более чем у 10 % обследованных женщин выявляются IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ) как свидетельство первичного инфицирования или реактивации хронической вирусной инфекции; IgG регистрируются более чем у половины пациенток, страдающих ХЭ [70]. В работе Ю. А. Петрова, Е. П. Евдокимова (2013) показано, что у 35,9 % пациенток с ХЭ диагностирован БВ, у 65,6 % - неспецифический вагинит. У 77,7 % женщин инфицированность носила смешанный характер в виде вирусно-вирусных, вирусно-бактериальных и бактериально-микотических ассоциаций.

В то же время характер биоценоза влагалища, цервикального канала и полости матки у женщин с ХЭ и различной функцией яичников не изучен.

Видовое разнообразие, а также низкий титр выделяемых культур при хроническом воспалительном процессе, может свидетельствовать о персистенции условно-патогенных микроорганизмов, то есть такой форме существования бактерий, при которой замедлен метаболизм, низка скорость раз-

множения и возможна смена возбудителя при циклическом отторжении эндометрия [17].

По данным Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалиной (2013), на фоне длительного воспалительного процесса в эндометрии формируется патологическая система с интенсивными склеротическими процессами, изменением архитектоники ткани, повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением межклеточных взаимодействий. Все вышеперечисленное приводит к неполноценности иммунного барьера слизистой оболочки матки и превалированию условно-патогенной флоры как ведущего микробного фактора воспалительного процесса. Каскад воспалительных реакций, запускаемых микроорганизмами, играет важную патогенетическую роль в механизмах, обеспечивающих хроническое течение воспалительного процесса в слизистой оболочке матки. Но значительная роль принадлежит состоянию иммунореактивности организма самой женщины. При ХЭ в ткани эндометрия происходит цитолиз большого количества нормальных клеточных элементов, что сопровождается высвобождением множества антигенов, оказывающих стимулирующее влияние на собственную ткань с последующим развитием аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждающее воздействие.

В исследованиях Е. А. Михниной (2009) показано, что одно из ведущих мест в патогенезе хронического воспаления слизистой оболочки матки занимает постинфекционный аутоиммунный синдром. При изучении состояния системного иммунитета и иммуногистохимическом исследовании эндометрия у пациенток, страдающих ХЭ и имеющих репродуктивные потери в анамнезе, отмечено резкое повышение уровня аутоантител к белкам слизистой оболочки матки, провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также увеличение инфильтрации эндометрия NK-клетками (CD16+ и CD56+), HLA-DR, В-лимфоцитами и нарушение экспрессии стероидных рецепторов.

По материалам Т. А. Плужниковой, Е. К. Комарова (2012), у 66 % женщин с НБ в анамнезе верифицирован ХЭ, а аутоиммунный компонент

воспалительного процесса встречается более чем у половины обследованных. В этой группе больных, несмотря на нормальные уровни стероидных гормонов в сыворотке крови, при иммуногистохимическом исследовании эндометрия отмечена неполноценная секреторная фаза, что не исключает повреждающего влияния антиэндометриальных антител (АЭА) на гормонрецепторные взаимодействия в ткани слизистой оболочки матки, вследствие чего нарушается морфофункциональное состояние эндометрия. По данным авторов, комплексная терапия ХЭ, включающая в себя, кроме нестероидных противовоспалительных препаратов, энзимов, гестагенов, физиотерапевтических методов, различного рода иммуномодуляторы (изопринозин, иммунофан, полиоксидоний), приводит к снижению количества циркулирующих АЭА, улучшению показателей местного иммунитета в виде достоверного уменьшения количества CD16+ и CD56+ NK-клеток, В-лимфоцитов и восстановлению морфологической структуры эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла.

Клиническая картина ХЭ складывается из болевого синдрома, нарушений менструального цикла, снижения репродуктивного потенциала и характеризуется длительным, стертым течением [37, 57, 103]. Более половины пациенток предъявляют жалобы на ноющие боли внизу живота или пояснично-крестцовой области, усиливающиеся при переохлаждении, болезненные менструации и половой акт [38, 6]. Имеются многочисленные сведения о том, что «ключевым» симптомом ХЭ являются нарушения менструальной функции, такие как перименструальные кровянистые выделения, меноррагии, гиперполименорея. Возникновение маточных кровотечений авторы связывают с выраженными изменениями процессов регенерации и десквамации, усилением проницаемости сосудистой стенки функционального слоя эндометрия на фоне хронического воспаления [98, 25, 112, 79].

При ХЭ наблюдаются НБ и бесплодие, чему способствуют нарушение циклической трансформации эндометрия, препятствующее нормальной имплантации и плацентации с формированием патологического ответа на бере-

менность; подавление местной иммунной защиты; патологические сдвиги в системе гемостаза [89, 15].

В то же время клиническая картина ХЭ у женщин с различной функцией яичников остается неизученной.

1.2. Морфофункциональная характеристика эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом

«Золотым стандартом» верификации диагноза ХЭ является морфологическое исследование слизистой оболочки матки. Материалом для исследования служит эндометрий, полученный при выскабливании стенок полости матки либо путем вакуумной аспирации с помощью устройства Pipelle. Пайпель-биопсия обладает рядом преимуществ в сравнении с традиционным выскабливанием: не требует анестезиологического пособия, расширения цервикального канала и госпитализации пациентки, имеет низкую себестоимость и, вместе с тем, позволяет относительно полно сохранять структурную организацию слизистой оболочки, обладая высокой диагностической точностью [98, 156].

Забор материала для гистологического исследования можно осуществлять в любой день менструального цикла, но не позднее чем за 5 дней до менструации, так как физиологические изменения эндометрия в позднюю стадию фазы секреции могут «симулировать» ХЭ [108, 73, 50, 157].

По мнению ряда авторов [116, 112, 75, 82, 127], забор материала для гистологического исследования эндометрия с целью исключения диагностических ошибок следует проводить на 7-10 день менструального цикла, то есть в фазу пролиферации, когда в слизистой оболочке наблюдается минимальное количество лимфоидных элементов. В то же время исследование эндометрия в эти сроки не позволяет оценить характер секреторных преобразований в период «окна имплантации», что чрезвычайно важно у пациенток с ХЭ и нарушением менструальной и детородной функций.

В настоящее время критерии морфологической диагностики ХЭ четко сформулированы: а) лимфоидно-плазмоклеточная инфильтрация стромы (диффузная либо очаговая, в различной степени выраженная) с примесью сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов; б) фибробластическая трансформация клеток стромы; в) очаговый фиброз стромы; г) склеротические изменения стенок спиральных артерий [40, 73, 103, 160, 141].

Роль плазматических клеток в верификации диагноза ХЭ долгое время была предметом дискуссии. Одни исследователи склонны считать, что обнаружение в слизистой оболочке матки только плазматических клеток является ведущим и достаточным морфологическим критерием для постановки диагноза [136, 135, 148, 151]. Другие исследователи полагают, что существуют формы воспалительного поражения эндометрия, проявляющиеся только появлением лимфоидных инфильтратов в строме и наличие плазмоцитов в инфильтрате не обязательно [11, 169].

В исследовании Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалиной (2013) показано, что при использовании иммуногистохимических методов обнаружения маркера плазматических клеток (CD138), выявляемость последних у пациенток с ХЭ составляет 100 %, тогда как при использовании только световой микроскопии плазмоциты встречаются лишь у 68 % женщин. Полагаем, однако, что не следует забывать хорошо проверенную временем надёжную гистохимическую окраску микропрепаратов по Браше, которая является более дешёвой и не менее специфичной для выявления плазматических клеток при ХЭ [81, 66, 40, 38, 6].

Большинство исследователей проблемы считают, что при длительном течении воспалительного процесса в эндометрии формируются очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий, приводящие к диапедезным кровоизлияниям, мелкоочаговым отложениям гемосидерина, накоплению интерстициальных коллагенов в периваскулярной ткани и значительному нарушению ангиоархитектоники ткани [110, 168]. Повреждение сосудов матки с преимущественным поражением базальных и

спиральных артерий приводит к значительным нарушениям перфузии ткани при хроническом воспалительном процессе [94]. По данным Н. В. Бойчук, А. Т. Егоровой (2009), очаговый характер склеротических изменений эндометрия у пациенток с ХЭ и привычным НБ в анамнезе встречается в 2 раза чаще в пролиферативную фазу менструального цикла и в 6 раз чаще – в секреторную фазу по сравнению со здоровыми женщинами. Выраженное склерозирование стромального и сосудистого компонентов, приводящее к хронической тканевой гипоксии у пациенток с ХЭ и привычным НБ, отмечено и другими авторами [55, 20].

При ХЭ наблюдаются мозаичность воспалительно-дисрегенераторных изменений, сложная гамма паренхиматозно-стромальных соотношений, отсутствие адекватных секреторных преобразований желез эндометрия. Для ХЭ весьма характерным является выраженное угнетение тканевых протективных иммунных реакций, снижение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ, способствующее значительному склерозированию стромы и стенок сосудов, повреждение рецепторного аппарата [41, 44, 45, 19, 39, 123, 155].

По данным А. В. Шуршалиной, Е. С. Силантьевой (2012), при ХЭ резко нарушаются межклеточные взаимодействия, повреждается экстрацеллюлярный матрикс, усиливается апоптоз клеток, возникает нарушение архитектоники ткани, дисфункция стероидных рецепторов, что ведет к выраженным изменениям функциональных параметров и трофическим расстройствам.

Пролиферативные изменения эпителия желез при ХЭ, проявляющиеся в виде простой гиперплазии эндометрия и железисто-фиброзных полипов, выявили А. В. Кузнецова с соавт. (2001), Н. В., Бойчук А. Т. Егорова (2009). Напротив, глубокие дистрофические расстройства покровных эпителиоцитов и гландулоцитов желез эндометрия с тенденцией к их атрофии у пациенток с ХЭ наблюдали Л. С. Ищенко (2007), Е. Е. Воропаева (2009), Е. Л. Казачков (2009). И. О. Маринкин, Г. И. Непомнящих (2012) рассматривают атрофию эндометрия у пациенток с привычным НБ как отражение синдрома регенера-

торно-пластической недостаточности, проявляющегося в снижении процессов внутриклеточной регенерации и приводящего к формированию пластического дефицита в ткани слизистой оболочки матки, который наблюдается и у пациенток с ХЭ.

При длительном течении хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке матки происходят грубые структурные изменения, которые обеспечивают патологическую афферентацию в структуры головного мозга, отвечающие за регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в результате чего функциональная активность яичников снижается, что нарушает процесс овуляции [59, 126]. Выраженные морфологические изменения эндометрия приводят к несоответствию его функционального состояния уровню стероидных гормонов, что в последующем отрицательно сказывается на процессах десквамации и регенерации функционального слоя.

Стероидные гормоны яичника контролируют процессы пролиферации и дифференциации эндометрия посредством их взаимодействия с функционально полноценными рецепторами, так называемыми «молекулами узнавания», благодаря которым клетка-мишень способна с высокой точностью отличить даже небольшую концентрацию тропных гормонов во внеклеточной жидкости [158]. Количество определенного вида рецепторов зависит не только от концентрации соответствующего гормона, но и от содержания стероидов других классов. Так, по материалам Н. М. Побединского с соавт. (2000), М. А. Пальцева, И. М. Кветного (2008), эстрадиол стимулирует синтез не только собственных рецепторов, но и рецепторов прогестерона и андрогенов, влияя как на процессы пролиферации, так и на развитие секреторного аппарата. Прогестерон усиливает синтез собственных рецепторов и подавляет синтез рецепторов эстрадиола. Рецепторы, несущие ответственность за специфическое узнавание и связывание тропного гормона, находятся на плазматических мембранах клеток. При формировании гормон-рецепторных комплексов последние избирательно стимулируют процесс

транскрипции специфических мРНК в ядре клетки и модифицируют соответствующие белки [61, 141].

На современном этапе известны два подтипа эстрогеновых рецепторов (ER) – α и β, имеющих сходную белковую структуру, но контролирующиеся разными генами. Экспрессия ER-α ассоциирована с процессами пролиферации клеток, экспрессия ER-β связана с секреторной фазой менструального цикла [166, 142, 124]. ER-β экспрессируются в стенках сосудов эндометрия, что указывает на их связь с ангиогенезом, принимают участие в процессах децидуализации стромы, влияют на процессы «созревания» шейки матки в течение беременности. Экспрессия ER-β превалирует при нормально развивающейся беременности, после исчезновения экспрессии ER-β наступают роды [140]. ER обнаруживаются как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия. Но если в клетках эпителия уровень их экспрессии меняется в зависимости от фазы цикла, то в строме количество ER является постоянным. Рецептор прогестерона (PR) также состоит из двух форм А и Б, но происходит от одного гена. Считается, что прогестерон влияет на эндометрий опосредованно через PR-A, что приводит к прогрессирующей дифференцировке стромальных клеток в децидуальные и тем самым завершает подготовку эндометрия к имплантации.

Содержание стероидных рецепторов в нормальном эндометрии и их правильная циклическая экспрессия на протяжении менструального цикла описана многими исследователями [68, 146, 128]. Считается, что экспрессия ER повышается в фолликулярную фазу менструального цикла, достигая своего пика к концу фазы пролиферации, после чего концентрация ER резко уменьшается на протяжении секреторной фазы. Экспрессия PR возрастает постепенно в пролиферативную и раннюю секреторную фазы и постепенно снижается в позднюю стадию фазы секреции. Недостаточная экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также нарушение их соотношения лежат в основе неполноценной лютеиновой фазы.

В то же время сведения об изменениях стероидной рецепции в слизистой оболочке матки при хроническом воспалительном процессе в эндометрии достаточно разноречивы. В работах Л. С. Ищенко (2007), Е. Л. Казачкова (2010), О. А. Алимовой (2011), Е. Е. Воропаевой (2012) убедительно показано усиление экспрессии ER и в меньшей степени PR при ХЭ, что нередко сопровождалось запаздыванием секреторных преобразований в слизистой оболочке матки. По данным Л. Г. Гогсадзе с соавт. (2013), при ХЭ выявлено достоверное снижение уровня экспрессии ER в железах и строме: в 1-ю фазу менструального цикла он соответствовал умеренным значениям и уменьшался к 19-22 дню. Что касается экспрессии PR, отмечено значительное ее снижение в железистом компоненте эндометрия в секреторную фазу в сравнении со здоровыми женщинами. Аналогичные результаты получены и другими авторами [55, 64], что позволило предположить инициирующую роль патологической рецептивности эндометрия при ХЭ в нарушении процессов пролиферации и неполноценной секреторной трансформации слизистой оболочки матки.

Значительное истощение рецепторного аппарата с резким снижением уровня стероидных рецепторов к началу секреторной фазы у пациенток с очень ранними репродуктивными потерями после ЭКО отметили Е. Б. Рудакова с соавт. (2008). По результатам исследований И. В. Бойчук, А. Т. Егоровой (2009), у женщин с ХЭ и привычным НБ при наличии выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации имеет место гиперэкспрессия стероидных рецепторов в фолликулярную фазу менструального цикла и тенденция к снижению уровня экспрессии рецепторов к прогестерону в лютеиновую фазу. Т. В. Соколовой с соавт. (2004) показано увеличение экспрессии ER и PR в позднюю стадию фазы секреции у пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции в анамнезе, тогда как уровень их в пролиферативную фазу не отличался от здоровых. По мнению авторов, это явилось следствием низкой концентрации прогестерона в периферической крови и недостаточного подавляющего влияния его на рецепторный аппарат эндометрия.

В работе Ю. А. Петрова (2012) изменения стероидной рецепции при хроническом воспалении рассмотрены с позиции выделения гистероскопических макротипов морфологически верифицированного ХЭ на гиперпластический, смешанный и гипопластический варианты. В когорте исследуемых женщин с гипопластическим типом ХЭ отмечена повышенная концентрация ER в железах на фоне сниженной их активности в строме при нормальной экспрессии PR. У пациенток с гиперпластическим макротипом ХЭ преобладание экспрессии ER в железистом компоненте сочеталось с низким уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону. Дисбаланс в экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии может быть одним из факторов нарушения рецептивности слизистой оболочки матки.

1.3. Рецептивность эндометрия

Рецептивность (англ. receptivity – чувствительность, восприимчивость) – с философской точки зрения Канта, способность объекта воспринимать информацию окружающей среды [122]. Важно отметить, что рецепция – это сложный процесс интеграции и взаимодействия, когда внешнее воздействие формирует ряд изменений в самом объекте. Термин «рецептивность эндометрия» впервые появился в 50-60 гг. прошлого столетия в сериях научных работ, изучающих влияние различных гормональных препаратов на функциональную состоятельность слизистой оболочки матки [133, 152]. Но лишь с внедрением молекулярных технологий началась новая веха исследований, позволивших наполнить современным научным смыслом понятие «рецептивность эндометрия» [121].

Рецептивность эндометрия – комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия, определяющий способность его к имплантации, процесс сложной интеграции и многоуровневого «диалога» между слизистой оболочкой полости матки и эмбрионом в период «имплантационного окна». Потеря эндометрием рецептивности влечет за собой срыв имплантации или развитие ее патологических вариантов [114, 4, 121]. Неадекватная рецептив-

ность эндометрия обусловливает около 2/3 неудачных имплантаций, в то время как «эмбриональный фактор» ответственен лишь за 1/3 [36, 161].

«Окно имплантации» – чётко определенный период времени, когда эндометрий характеризуется максимальной восприимчивостью к внешним сигналам, продолжительность его составляет в среднем четыре дня: с 6 по 8 день пика секреции лютеинизирующего гормона или 20-24 день менструального цикла при 28-дневном цикле [170, 138, 117, 134].

На современном этапе известны три уровня рецептивности: генетический; протеомный; гистологический.

Генетические исследования показали, что в период открытия «окна имплантации» возрастает экспрессия около 395 генов и одновременно снижается экспрессия около 186 генов, различных протеаз, молекул клеточной адгезии и матриксных белков в 10 раз [120, 171].

Среди протеомных маркеров, влияющих на рецептивность, выделяют различные факторы роста, цитокины, молекулы клеточной адгезии, интегрины: семейство IL-1, LIF, αVβ3, EGF, TNF-α и другие. Интегрины – семейство трансмембранных гликопротеинов, формирующих трансмембранные рецепторы, которые связываются с лигандами других клеток и компонентами экстрацеллюлярного матрикса [114, 134]. Интегрин αVβ3 экспрессируется в клетках эндотелия сосудов и железистом эпителии эндометрия, причем, в глубоких слоях желез он появляется именно в «окно имплантации». На экспрессию интегринов влияют различные факторы: увеличивают их EGF, HB-EGF, а уменьшает эстрадиол. В фазу пролиферации высокие цифры эстрогенов подавляют выработку интегринов, а в лютеиновую фазу за счет увеличения количества прогестерона, ингибирующего синтез ER, экспрессия интегринов возрастает.

Одним из наиболее изученных протеомных маркеров рецептивности является лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), относящийся к семейству интерлейкина-6. LIF экспрессируется в строме и в железистом эпителии эндометрия. Но в отличие от стромы, где изменения экспрессии данного фак-

тора не наблюдаются, повышение экспрессии в эпителии желез достигает пика к 20-му дню менструального цикла [162]. Нарушение экспрессии LIF характерно для пациенток с бесплодием, имеющим в анамнезе неэффективные попытки ЭКО. Снижение экспрессии данного маркера отмечено и у женщин с наличием гидросальпингсов, оперативное удаление которых приводило к восстановлению экспрессии LIF [159, 137].

Одним из ключевых маркеров гистологического уровня рецептивности являются пиноподии – микроскопические выпячивания в апикальной части поверхностного эпителия эндометрия, образующиеся на месте микроворсинок и выступающие в маточную полость именно в период «окна имплантации» [2]. К 20-му дню нормального менструального цикла центральная зона апикальной поверхности эпителия эндометрия набухает, число микроворсинок и их длина уменьшается, они сливаются между собой, формируя гладкие выпячивания мембраны, напоминающие по форме грибы, что и является зрелыми пиноподиями («пиноподия» - «ножка, которая пьет» (греч.)) В зависимости от занимаемой площади пиноподии разделяются на изобилующие (более 50 %), умеренные (20-50 %) и не выраженные (менее 20 %) [76, 77, 46]. Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности пиноподий, здесь же концентрированно экспрессируется LIF [118, 125].

Развитие пиноподий связано с повышением уровня прогестерона и, по данным ряда авторов, с экспрессией LIF, интегрина αVβ3. В 2007 году M. Donaghay, B. A. Lessey использовали определение уровня пиноподий с целью выявления максимальной рецептивности для переноса донорских эмбрионов у пациенток с многократными неудачными попытками ЭКО в анамнезе и достигли клинического эффекта в 67 % случаев, что в 2,6 раз превысило результаты контрольной группы. Однако существуют и другие мнения, подвергающие сомнению ценность пиноподий как маркера «окна имплантации» [153].

Важно заметить, что экспрессия молекулярных и гистохимических маркеров «имплантационного окна» должна выявляться точно в среднюю стадию секреторной трансформации, так как именно тогда эндометрий может обладать рецептивными свойствами [36, 56, 58, 127].

Большое внимание в настоящее время уделяется различным патологическим процессам, способным оказывать неблагоприятное влияние на рецептивность эндометрия. Особый интерес вызывают пациентки с неэффективными программами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе. М. М. Левиашвили с соавт. (2012) при обследовании женщин с безуспешными попытками ЭКО оценивали рецептивность эндометрия, количество пиноподий, экспрессию LIF и отметили достоверное снижение количества эндометриальных пиноподий, что согласуется с результатами исследования G. Nikas, L. Aghalanova (2003). Установлено, что у пациенток с неэффективными попытками ВРТ имеется дисбаланс в экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, в основном за счет уменьшения экспрессии эстрогеновых рецепторов, а также достоверного снижения экспрессии LIF с отсутствием тенденции к усилению экспрессии этого цитокина от глубокого слоя эндометрия к более поверхностному.

По данным Е. В Дюжевой с соавт. (2009), нормальная экспрессия ER и PR играет ведущую роль в нидации эмбриона в программах ЭКО. Наиболее успешной в плане наступления беременности (56 %) отмечена группа исследуемых женщин с отсутствием патологических изменений в морфологическом и рецепторном статусе слизистой оболочки матки. Но даже при несоответствии строения эндометрия дню менструального цикла и отсутствии дисбаланса в концентрации ER и PR частота наступления беременности была достоверно выше (28,6 %), чем у женщин, эндометрий которых имел морфологическую картину средней стадии фазы секреции, но при иммуногистохимическом исследовании был отмечен высокий уровень экспрессии ER и PR, характерный для поздней стадии фазы пролиферации. У таких пациенток частота успешных попыток ЭКО была наиболее низкой и составила 10 %.

Позднее Е. В. Дюжева с соавт.(2011) детально исследовали структурные особенности и рецепторный статус эндометрия у женщин с неудачами имплантации и показали, что в программах ВРТ определяющими прогностическими факторами наступления беременности является соотношение PR/ERα в строме в диапазоне от 2 до 3 и количество клеток поверхностного эпителия с наличием пиноподий более 50 %. Наиболее неблагоприятным прогностическим критерием считается гиперэкспрессия ERα в среднюю секреторную фазу менструального цикла. Высказано предположение, что гиперэкспрессия ERα в средне-лютеиновую фазу у пациенток с нормальным содержанием стероидных гормонов в сыворотке крови может свидетельствовать о повреждении рецепторного аппарата на тканевом уровне.

При синдроме регенераторно-пластической недостаточности слизистой оболочки матки, проявляющейся в атрофии эндометрия, И. О. Маринкин, Г. И. Непомнящих (2012) выявили редукцию белоксинтезирующих ядерных и цитоплазматических органелл в эпителиоцитах, сочетающуюся со значительным снижением экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при ХЭ представлены в работе Е. А. Коган с соавт. (2012), однако авторы не учитывали при этом характер эндокринной функции яичников.

Дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам и, как следствие, нарушение соотношения PR/ERα отмечен в работах Ю. А. Доброхотовой с соавт. (2012), Е. А Коган с соавт. (2012), посвященных изучению морфологических особенностей и рецептивности эндометрия у пациенток с миомой матки.

Таким образом, сведения о рецептивности эндометрия при ХЭ малочисленны и противоречивы. Кроме того, в доступной литературе мы не встретили данных, касающихся изучения рецептивности эндометрия при ХЭ у женщин с различной функцией яичников.

1.4. Современные методы лечения больных хроническим эндометритом

В современной литературе фармакологические основы терапии ХЭ освещены достаточно подробно [98, 112, 97]. Тем не менее, ввиду преобладания стертых форм течения заболевания, скудности клинических проявлений, сложности выявления инфекционных агентов в эндометрии, лечение ХЭ сопряжено со значительными трудностями и недостаточно эффективно. Кроме того, контроль эффективности лечебных мероприятий на основании динамики клинических симптомов и неинвазивных методов исследования не дает точных представлений о восстановлении рецептивности эндометрия [103].

Большинство авторов придерживаются мнения, что терапия ХЭ должна быть комплексной, поэтапной и учитывать не только этиологический фактор, но и все звенья патогенеза [21, 24, 115, 79].

На первом этапе проводится антимикробная терапия. Долгое время вопрос о назначении антимикробной терапии оставался дискутабельным. В научных работах, датированных последними десятилетиями прошлого века [67, 14], авторы не считали целесообразным применение антибактериальных препаратов при отсутствии признаков обострения хронического воспалительного процесса, не придавая существенного значения микробному фактору в развитии заболевания. Е. М. Демидова (1992) предложила направить усилия в терапии пациенток с ХЭ на нормализацию местного и общего иммунитета при выявлении стерильных бактериологических посевов из полости матки и шеечного канала.

С развитием диагностических возможностей, новых представлений об этиологии и патогенезе ХЭ отношение к антимикробной терапии претерпело значительные изменения. Однако вопрос выбора антибактериальных препаратов остается открытым. Некоторые авторы придерживаются мнения, что антимикробная терапия обязательно должна основываться на данных микробиологического исследования, то есть быть этиотропной [69, 21]. Ю. А. Петров (2012) считает, что назначение антибактериальных препаратов должно начинаться со дня повышения температуры тела на фоне применения

иммуноактивных препаратов (пирогенал, гоновакцина) только при выявлении причинно значимой флоры в количественном выражении с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов. Дифференцированный подход к выбору антимикробной терапии в зависимости от этиологически значимых микробных ассоциаций отмечен и в работе О. А. Алимовой (2011).

Ряд исследователей придерживаются точки зрения, что в реальности антимикробная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) всегда является эмпирической, обосновывая свое мнение сложностью идентификации микробного агента и зачастую некорректностью микробиологического исследования [107, 130]. Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина (2013) считают оправданным проведение эмпирической терапии препаратами широкого антибактериального и противовирусного спектра действия при невозможности проведения микробиологического исследования либо стерильных посевах у пациенток с ХЭ, в остальных случаях комплексное лечение должно быть этиологически обоснованным.

В отечественной литературе обсуждаются пути введения антибактериальных препаратов непосредственно в слизистую оболочку матки. Высокая концентрация лекарственных веществ, созданная непосредственно в очаге хронического воспаления, поддерживается в течение суток и достаточна для ликвидации большинства возбудителей [40]. Данный способ введения обладает высоким терапевтическим эффектом [10, 21] и регламентирован Национальным руководством по гинекологии (2009). Другие авторы придерживаются мнения, что многократные маточные манипуляции не только способствуют контаминации маточной полости влагалищной флорой, но и сохраняют риск травмы ткани и распространения инфекции в миометрий [103]. Согласно международным протоколам лечения ВЗОМТ, классические пути введения антибактериальных препаратов, к которым относятся пероральный и парентеральный, обеспечивают достаточную их концентрацию в очаге воспаления [149, 154].

Режимы и схемы антибиотикотерапии ВЗОМТ в амбулаторных условиях согласуются с Европейским руководством по воспалительным заболеваниям органов малого таза и перигепатиту и адаптированы для применения в Российской Федерации. К ним относятся следующие схемы: 1. Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в сутки в течение 14 дней с однократным приемом цефалоспоринов (цефиксим 0,4 г внутрь либо цефтриаксон 0,5 внутримышечно) при подозрении на гонококковую инфекцию; 2. Амоксициллин/клавуланат 0,625 г 3 раза в сутки или 0,875 г 2 раза в сутки внутрь в сочетании с пероральным приемом азитромицина 1 г в 1-й и 8-й день приема; 3. Офлоксацин 0,4 г в сутки или левофлоксацин 0,5 г в сутки в сочетании с метронидазолом 0,5 г 3 раза в сутки в течение 14 дней [88].

Второй этап лечения ХЭ направлен на коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление трофики, гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Важным звеном коррекции трофики является применение метаболической терапии, направленной на усиление тканевого обмена и активации энергетических процессов в клетках. Одним из препаратов, отвечающих этим требованиям, является Актовегин – высокоочищенный гемодериват крови телят, который принимают по 1 таблетке внутрь 2 раза в день в течение 25 дней либо 200-400 мг внутримышечно или внутривенно в течение 10 дней. Препарат оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие, улучшая доставку и утилизацию кислорода и глюкозы и повышая тем самым энергетические ресурсы клетки [115, 167].

Ю. А. Петров (2012) предлагает с целью улучшения трофики эндометрия использовать тампоны с поликомпонентной мазью, содержащей прополис. Н. В. Бойчук, А. Т. Егорова (2009) предложили применение препаратов, улучшающих кровообращение в сочетании с системной энзимотерапией.

Неотъемлемой частью комплексной терапии ХЭ является применение лечебных физических факторов. По мнению В. М. Стругацкого (2004), раннее начало и интенсивный режим физиотерапевтических воздействий с обя-

зательным динамическим контролем ответных реакций организма способствуют повышению клинической эффективности лечения. Изучение возможности трофического влияния лечебных физических факторов на эндометрий привлекает внимание многих исследователей. В комплексной терапии ХЭ широко используются магнитное поле ультравысокой частоты, ультразвук в импульсном режиме, электрофорез различных лекарственных средств, низкочастотная магнитотерапия, токи надтональной частоты и интерференционные токи [51, 96]. В ряде работ показана эффективность электроимпульсной терапии и импульсного электростатического поля низкой частоты, внутриматочной гелий-неоновой лазеротерапии, применения сочетанной внутриматочной и внутривенной низкоинтенсивной лазеротерапии [8, 22].

Е. С. Силантьева с соавт. (2004) использовали в прегравидарной подготовке женщин, страдающих ХЭ, электроимпульсную терапию при помощи физиотерапевтического комплекса «Андро-Гин» под контролем реографических показателей. Наблюдения показали, что данный вид физиотерапии оказывал выраженное и устойчивое болеутоляющее действие, улучшал гемодинамику в сосудистом бассейне малого таза и, тем самым, стимулировал функцию яичников, что способствовало восстановлению менструального цикла. Данные о патогенетически обоснованном применении комплекса «Андро-Гин» приведены и в работе С. Н. Борисова (2004). Автор показал, что воспалительные заболевания матки и придатков характеризуются, помимо местных проявлений, патологическими изменениями системного характера с вовлечением системы регуляции гомеостаза. Использование мультифакторного воздействия указанного комплекса позволяет в том числе корректировать иммунные и гормональные нарушения, способствует нормализации микрофлоры нижнего этажа полового тракта.

А. А. Кожин с соавт. (2008) предложили использовать одновременно несколько источников физического воздействия (сочетанное действие электростимуляции шейки матки и чрескожное облучение инфракрасным лазером проекции локтевой вены), каждый из которых улучшает реакцию и по-

вышает чувствительность органа или всего организма на действие другого. Ю. А. Петров (2012) предлагает использовать УФО аутокрови, плазмаферез и СКЭНАР-терапию.

По мнению С. А. Мартынова (2005), эффективность применения лечебных физических факторов зависит от соответствия преобладающего эффекта лечебного воздействия ведущему патогенетическому варианту заболевания. При фиброзе эндометрия наиболее эффективны электролечебные, при воспалении – магнитолечебные процедуры.

Не существует единого мнения о целесообразности использования циклической гормональной терапии в комплексном лечении ХЭ. Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина (2013) считают оправданным только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипофункции яичников или ановуляции. Применение циклической заместительной гормональной терапии без особых на то показаний, по мнению авторов, может усиливать патологическую регенерацию подверженного хроническому воспалению эндометрия. Однако имеются публикации, подвергающие сомнению неоправданность назначения гормональных препаратов. Некоторые исследователи считают, что гормонотерапия приводит к стимуляции пониженной рецепторной функции яичников и эндометрия, способствует восстановлению циклических процессов и росту слизистой оболочки матки. По материалам Н. В. Бойчук, А. Т. Егоровой (2009), проведение гормональной терапии должно основываться на изучении морфологии эндометрия и уровня рецепторов эндометрия к воздействию эстрогенов и прогестерона. Авторы считают обоснованным назначение дидрогестерона 20 мг в сутки с 12-го по 25-й день менструального цикла у пациенток с умеренно выраженной экспрессией ER и пролиферативными изменениями эндометрия. Дидрогестерон, являясь аналогом натурального прогестерона, ингибирует синтез ER и способствует преобладанию экспрессии PR, что повышает чувствительность эндометрия к прогестерону [31]. На снижение экспрессии ER под влиянием прогестагенов указывают Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская (2013).

Имеется множество публикаций, в которых назначение циклической гормональной терапии позволило нормализовать как структурно-функциональное состояние эндометрия, так и сформировать полноценные морфологические реакции поверхностного эпителия, увеличив экспрессию прогестероновых и эстрогеновых рецепторов. В исследованиях Е. В. Дюжевой с соавт. (2009) и в более поздних работах [36] показано, что назначение 17β-эстрадиола в трансдермальной форме введения и микронизированного прогестерона (Утрожестан) в течение двух менструальных циклов у пациенток с нормальным уровнем стероидных гормонов в сыворотке крови приводит к резко выраженной экспрессии PR на 19-23 день лечебного цикла. Эти данные согласуются с материалами И. О. Маринкина с соавт. (2012), показавшими положительное влияние циклической гормональной терапии на внутриклеточную регенерацию эпителиоцитов эндометрия и восстановление необходимого уровня экспрессии рецепторного аппарата к стероидным гормонам яичников. Однако эти сведения касаются пациенток с неудачными попытками ЭКО, где ХЭ явился критерием для исключения из исследования.

Противоречивость и скудность сведений о целесообразности, объеме и продолжительности назначения гормональной терапии при ХЭ диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов, обусловливающих морфофункциональные изменения слизистой оболочки матки, в том числе с целью восстановления показателей рецептивности эндометрия как основы для реализации репродуктивной функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и принципы формирования групп исследования

Исследование проводили в 1-ом гинекологическом отделении и женской консультации МБУЗ Городская клиническая больница № 6 г. Челябинска (главный врач – М. Г. Вербитский), являющихся клинической базой кафедры Акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, и медицинском центре “Familia” в период с 2008 по 2012 гг.

План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Исследования выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации “Надлежащая клиническая практика”(2005).

Обследовано 230 женщин с гистологически верифицированным ХЭ различной степени активности. У 161 (70 %) пациентки в эндометрии выявлены микроорганизмы-возбудители ХЭ. В работе представлены результаты углубленного клинико-морфологического обследования и лечения 161 пациентки с этиологически и гистологически верифицированным ХЭ.

Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст женщин (18-45 лет), наличие этиологически и гистологически верифицированного ХЭ различной степени активности, отсутствие венерических заболеваний (сифилиса, гонореи, трихомониаза), ВИЧ-инфекции, информированное согласие пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Критерии исключения: постабортный либо послеродовой периоды, кисты и опухоли яичников, миома матки, клинически активный аденомиоз, местное или системное использование антибактериальных, гормональных, иммуномодулирующих препаратов менее чем за 3 месяца до настоящего исследования, отсутствие информированного согласия на участие в проводимом исследовании.

Для решения поставленных задач все пациентки, страдающие ХЭ, были разделены на три группы в зависимости от характера эндокринной функции яичников. Первую группу составили 43 пациентки с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом; вторую – 80 женщин с ХЭ, у которых была выявлена недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла, третью – 38 больных с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Группу контроля составили 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности.

Всех пациенток обследовали по единой схеме, включающей изучение паспортных данных, жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общее клиническое и гинекологическое исследования, комплекс методов диагностики генитальной инфекции, ультразвуковое исследование органов малого таза, методы оценки функции яичников, патоморфологические (гистологические, морфометрические, иммуногистохимические), статистические методы.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общие клинические и гинекологические методы

Во время консультирования пациенток при первом обращении изучали жалобы, проводили тщательный сбор анамнеза жизни и заболевания, обращая особое внимание на характер соматической патологии, становление менструальной функции, характер нарушений менструального цикла, дисменорею и диспареунию, если таковые имелись, возраст сексуального дебюта, количество половых партнеров, использование контрацептивных средств. Изучали репродуктивную функцию женщин: особенности течения и исходы беременностей, наличие самопроизвольных выкидышей либо неразвивающихся беременностей в анамнезе, бесплодия, искусственных абортов. Обращали внимание на наличие гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств на органах малого таза.

При объективном исследовании принимали во внимание особенности телосложения, характер и степень полового оволосения, наличие или отсутствие лактореи. Во время гинекологического осмотра учитывали наличие патологических белей, оценивали состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки, величину, консистенцию, болезненность матки и придатков и способность их к смещению.

2.2.2. Комплекс методов исследования микрофлоры генитального тракта

Исследование микрофлоры генитального тракта у пациенток с ХЭ проводили в микробиологической лаборатории МБУЗ ГКБ № 6 г. Челябинска, возглавляемой канд. мед. наук, доцентом Л. И. Бахаревой. Исследованию подвергали материал, взятый из влагалища, цервикального канала и полости матки, а также сыворотку крови для иммуноферментного анализа. Оценку микробиоценоза влагалища осуществляли по данным микроскопии мазка, окрашенного по Граму и метиленовой синью, pH-метрии содержимого влагалища с целью определения кислотности при помощи тест-полосок (pHydrion, USA), аминного теста с 10 %-ным раствором гидроокиси калия. Бактериоскопия влагалищного содержимого, взятого из заднего свода, позволяла выявить «ключевые клетки», грамотрицательные бактерии рода Mobiluncus и Leptotrichia spp., почкующиеся дрожжевые клетки, псевдомицелий гриба, оценить степень лейкоцитоза. На основании вышеописанных характеристик оценивали тип биоценоза влагалища согласно рекомендациям Е. Ф. Кира (2001).

С целью идентификации возбудителя и определения количественного состава микроорганизмов проводили культуральное исследование содержимого цервикального канала и полости матки. Микробиологическое исследование материала выполняли в соответствии с приказом № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лаборато-

риях лечебно-профилактических учреждений». Забор материала из шеечного канала осуществляли стерильным ватным тампоном, пропитанным гемолизированной кровью, который впоследствии помещали в стерильную пробирку с изотоническим раствором хлорида натрия и в течение часа доставляли в лабораторию. С целью минимизирования риска контаминации материала из полости матки микрофлорой нижних отделов полового тракта перед взятием биоптата эндометрия шейку матки и шеечный канал тщательно обрабатывали 0,05 %-ным раствором хлоргексидина.

Культивирование исследуемого материала проводили в аэробных, микроаэрофильных и анаэробных условиях. Для выделения факультативно-анаэробных грамположительных бактерий использовали сахарный агар с добавлением 5 %-ной донорской крови. Типирование штаммов золотистого стафилококка проводили фагами международного набора. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли на основании их морфологических и тинкториальных свойств. Количественную оценку возбудителя определяли методом секторного посева на плотную среду. Диагностически значимым считали титр ≥ 105 колониеобразующих единиц в 1 мл [30]. При выявлении микроорганизмов в этиологически значимом титре с целью определения чувствительности к ним антибиотиков проводили биохимические тесты с использованием 10 дифференциальных дисков. При отсутствии роста аэробной микрофлоры и выявлении бактериального вагиноза, установленного по наличию не менее трех критериев Амселя (белые или сероватые гомогенные выделения из влагалища, pH>4,5, положительный аминотест, обнаружение в мазках «ключевых клеток»), проводили обследование, направленное на обнаружение облигатных анаэробов. С этой целью использовали микросистемы АНАЭРОтест производства LACHEMA (Czech Republic).

Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Herpes simplex 1 и 2 типов (ВПГ) и Cytomegalovirus (ЦМВ) верифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Материал получали из цервикального канала

после предварительного удаления шеечной слизи и путем пайпель-биопсии эндометрия, исследование проводили с помощью реагентов для качественного определения ДНК микроорганизмов в биологических образцах. Для обнаружения Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis проводили культивирование, полуколичественную оценку титра и определение чувствительности к антибиотикам с помощью набора Mycoplasma IST 2 (USA). Титр более 104 КОЕ/мл считали этиологически значимым.

Всем пациенткам проводили определение титров антител класса M и G к ВПГ 1 и 2 типов и ЦМВ методом иммуноферментного анализа при помощи тест-систем ДС-ИФА-АНТИ-ВПГ1/2-М и –G, ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М и –G (г. Н. Новгород). При положительном результате рассчитывали индекс авидности, позволяющий диагностировать стадию инфицирования, с использованием тест-систем «ВПГ-1/2-IgG-Авидность-ДС» и «ЦМВ-IgG-Авидность-ДС». Активность герпетической инфекции оценивали согласно рекомендациям В. Ф. Долгушиной с соавт. (2008).

2.2.3. Ультразвуковое исследование органов малого таза

Эхографическое исследование органов малого таза проводили всем пациенткам на 5-7 и 20-22 день менструального цикла на ультразвуковых диагностических системах: «Toshiba XARIO» и «MEDISON ACCUVIX V 20» с использованием конвексных, объемных и трансвагинальных датчиков. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) учитывали наличие сочетанной патологии гениталий (миома матки, аденомиоз, кисты и опухоли яичников, патология маточных труб). Оценивали состояние яичников: их размеры, структуру, развитие фолликулярного аппарата, наличие полноценного желтого тела. Особое внимание обращали на эхографические критерии ХЭ, разработанные В. Н. Демидовым (1993), к которым относятся участки повышенной эхогенности в зоне срединного М-эха; четкие гиперэхогенные образования в базальном слое эндометрия, являющиеся очагами фиброза и кальциноза; рас-

ширение полости матки за счет жидкостного содержимого; асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия.

2.2.4. Оценка функционального состояния репродуктивной системы

Оценка функционального состояния репродуктивной системы включала в себя следующие методы:

1. Проведение тестов функциональной диагностики: измерение базальной температуры, феномен «зрачка» по О. А. Голубевой, феномен «тягучести» шеечной слизи Клифта [105].

2. Определение концентраций гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. Уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной системы (ФСГ, ЛГ, пролактин, ТТГ), стероидных гормонов яичников и надпочечников (эстрадиол, тестостерон, ДГЭАС) исследовали на 2-3 день менструального цикла. Содержание прогестерона определяли на 21-22 день менструального цикла. Исследования выполнены в центре «Прогрессивные медицинские технологии» с использованием стандартных наборов Immunotech.

3. УЗИ органов малого таза.

4. Оценка морфофункционального состояния эндометрия.

2.2.5. Морфологические методы исследования

Морфологический раздел работы выполнен на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России (зав. – доктор медицинских наук, профессор Е. Л. Казачков). У всех женщин проводили морфологическое изучение эндометрия. Последний получали путем пайпель-биопсии с помощью Medscand Endorette («Medscand Medical», Sweden) на 20-22-й день менструального цикла.

У пациенток основных групп биопсию эндометрия проводили повторно через 3 месяца после лечения с целью морфологической верификации страдания и контроля за материальным субстратом выздоровления. При этом

стремились к получению первичного диагностического и контрольного биоптатов в один и тот же 20-22-й день менструального цикла.

Эндометрий подвергали комплексному морфологическому исследованию. Интерпретацию морфологических картин перестройки эндометрия и оценку степени их соответствия стадиям и фазам менструального цикла осуществляли по общепринятым критериям [108, 110, 50].

Фрагменты биопсийного материала помещали для световой микроскопии в 10 % раствор нейтрального формалина на 24 часа. Затем материал обезвоживали, обезжиривали и заливали в парафин в гистологическом автомате по общепринятой методике [74]. С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм на роторных микротомах по несколько (5-7) на 10-15 предметных стеклах.

Методы окраски депарафинированных срезов для световой микроскопии, использованные в работе, указаны в таблица 2.2.1. Для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей, приготовленных по общепринятым нормам [81, 66, 91].

Гистологическое исследование материала осуществляли в световом микроскопе при увеличении от х70 до х1000 на основе алгоритмизации, обеспечивающей наиболее достоверную верификацию патологического процесса. При изучении эндометрия пользовались унифицированным алгоритмом I-го порядка, предложенным О. К. Хмельницким (1980), О. К. Хмельницким, А. Л. Черемных (1984).

Для объективного суждения о сущности структурных перестроек эндометрия, о динамике морфологических изменений слизистой оболочки матки в процессе лечения ХЭ применяли полуколичественный метод оценки степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации, плазматизации и фибротизации стромы эндометрия в биопсийном материале, разработанный Э. А. Казачковой (1984, 2000). Критерии оценки, условно выраженные в баллах, представляли раздельно для характеристики содержания лимфоцитов,

плазматических клеток, степени выраженности фибробластической трансформации клеток и фиброза стромы эндометрии. При этом обращали внимание на степень активности воспалительного процесса при ХЭ [6, 20].

Таблица 2.2.1. – Гистологические и гистохимические методы светооптического исследования биоптатов эндометрия

Наименование окраски	Выявляемые структуры	Количество Микропрепаратов
гематоксилин и эозин	обзорная микроскопия	342
пикрофуксин по ван Гизону	коллагеновые волокна	342
ШИК-реакция с постановкой контрольных реакций, толуидиновый синий	клеточные и стромальные мукополисахариды, грибы	342
анилиновый генциановый фиолетовый по Грам-Вейгерту, окраска по Гомори-Грокотту	бактерии и грибы	342
метиловый зеленый-пиронин по Браше	РНК плазматических клеток	342

В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа х600 подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии в 10 полях зрения. При этом мы, как и Е. А. Коган с соавт. (2012), различали среди пиноподий созревающие, зрелые и увядающие их варианты. В зависимости от площади, занимающей эпителиальный покров, пиноподии характеризовались как изобилующие (более 50 %), умеренные (от 20 до 50 %) и не выраженные (менее 20 %) [117].

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Их фиксировали в 10 % растворе нейтрального забуференного формалина в течение 18-24 часов, заливали в парафин по принятым стандартам. Затем готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на покрытые силаном предметные стекла (DAKO, Denmark), тщательно высушивали, депарафинировали, обезвоживали и отмывали в растворе трисбуфера при pH 7,2-7,4.

Моноклональные (МКАТ) или поликлональные (ПКАТ) антитела, используемые в исследовании, были предназначены для работы с парафиновыми срезами с помощью разработанных протоколов (Novocastra protocols). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» («Novocastra», UK). Выбор варианта обработки депарафинированных срезов осуществляли с учетом инструкций фирмы-производителя. Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля, регламентированных в инструкциях фирмы-производителя, а также отрицательного контроля с нормальным мышиным иммуноглобулином на тех же самых срезах. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля: в случае отсутствия окрашивания, в том числе и фонового, и позитивной реакции с положительным контролем приступали к иммуногистохимическому анализу исследуемого материала.

С целью демаскировки и восстановления структуры антигенных детерминант на поверхности клеток, изменившихся в процессе фиксации ткани, гистологические срезы подвергали термической обработке в ретривере PTLink фирмы DAKO (Denmark) в цитратном буферном растворе при pH 6,0 при температуре 96^0C в течение 20 минут. После отмывки в буфере наносили пероксидазный блок в течение 5 минут, вновь промывали в буфере, наносили на препарат МКАТ/ПКАТ в рабочих разведениях (таблица 2.2.2) и продолжали инкубацию в течение 60 минут при температуре 37^0C. Для ви-

зуализации антиген-реактивных клеток использовали тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» (r. t. u., «Novocastra», UK).

После окончания инкубации с первичными антителами препараты тщательно отмывали, обрабатывали сначала вторичными биотинилированными, затем третичными стрептавидиновыми антителами. По окончании 30 минутной инкубации при температуре 37^0С и тщательной отмывки антиген-реактивные клетки визуализировали с помощью 3,3-диаминобензидина тетрахлорида в буферном растворе. Препараты докрашивали водным раствором гематоксилина Майера в течение 30 секунд, а с целью получения подсинивающего эффекта обрабатывали в растворе 37мМ аммония. После редегидратации в спиртах препараты осветляли в 2 объемах ксилола и заключали в канадский бальзам. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по их коричневому окрашиванию.

Таблица 2.2.2. – Панель антител, использованная в иммуногистохимическом исследовании

МКАТ / ПКАТ	Клон	Рабочее разведение	Фирма-изготовитель
Estrogen Receptor Antibodies	6F11	ready to use	«Novocastra» (UK)
Progesterone Receptor Antibodies	1A6	ready to use	«Novocastra» (UK)
LIF Antibody	Polyclonal	1:70	«Epitomics Inc.» (USA)
«Novostain Universal Detection Kit»	NCL-D	ready to use	«Novocastra» (UK)

Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток поверхностного эпителия, желёз и стромы, экспрессирующих ER и PR (ER – clone 6F11, r. t. u; PR – clone 1A6, r. t. u.; «Novocastra», UK) с помощью метода гистологического счёта HISTO Score с последующим вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER). Анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили с учётом количества окрашенных клеток и интенсивности окраски эпителиоцитов желёз и клеток стромы эндометрия. Для этого использовали формулу: HS=1a+2b+3c, где a - % слабо окрашенных клеток, b - % умеренно окрашенных клеток, c - % выражено окрашенных клеток. 1, 2, 3 – степень выраженности экспрессии, выраженная в баллах. Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах следующим образом: 0-10 баллов – отсутствие либо следы экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия [48]. Кроме того, с учетом неравномерного распределения PR между клетками стромы и гландулоцитами желез при ХЭ [38] вычисляли эпителиально-стромальный прогестероновый коэффициент (ЭСПК), равный отношению числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR.

Исследование уровня экспрессии LIF как маркёра рецептивности эндометрия [114, 162, 137] проводили, используя поликлональные кроличьи антитела (polyclonal, 1:70) системы «Epitomics Inc.» (USA). Результаты иммуногистохимических реакций для LIF анализировали с помощью полуколичественного метода, подсчитывая баллы по следующей методике: отсутствие иммуноокрашенных клеток (-) – 0 баллов, менее 5 % иммуноокрашенных клеток (±) – 0,5 балла, более 5 %, но менее 20 % иммуноокрашенных клеток (+) – 2 балла, от 20 до 40 % иммуноокрашенных клеток (++) – 4 балла, более 40 % иммуноокрашенных клеток (+++) – 6 баллов [65].

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss Jena», Ger-

many) с использованием цифровой фотокамеры («Carl Zeiss Jena», Germany).

Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология 5.1» (Санкт-Петербург, Россия) с приложениями для обработки морфологических данных. На ранних этапах исследования (2008 г.) использовали объект- и окуляр-микрометр, морфометрическую сетку и метод точкосчётной объёмометрии [106, 1].

2.2.6. Статистические методы исследования

Всю статистическую обработку результатов исследований выполняли исключительно с использованием лицензионных версий статистических пакетов SPSS 17.0 и отечественного пакета STADIA.

Применяемые процедуры зависели от вида исходных данных и задач на обработку.

Описательная статистика для количественных данных. Описательную статистику использовали для анализа количественных данных. Рассчитывали средние значения и ошибки среднего (M±m), дисперсию D, С. К. О. (среднее квадратическое отклонение), доверительные интервалы при уровне доверительной вероятности 0,95, моду, медиану, коэффициенты асимметрии и эксцесса, межквартильный размах, максимальное и минимальное значение.

Эти показатели дают довольно точное представление о переменной. Для большей наглядности в отдельных случаях приводили гистограммы переменных величин, позволяющие судить хотя бы приближенно о виде распределения.

Описательная статистика для дискретных (номинальных и бинарных) данных. Для дискретных данных рассчитывали так называемые частотные таблицы, в которых указывали количество параметров того или иного значения дискретной случайной величины. Для большей наглядности практически в каждом случае строили гистограммы.

Поскольку все пациенты были разбиты на отдельные группы, то анализ выполняли для каждой из групп.

Сравнение переменных (групп). Так как групп было более чем две, то их сравнение проводили в два этапа. При этом использовали непараметрические критерии, так как закон распределения был явно не нормальный и равенство дисперсий не соблюдалось. На первом этапе выполняли тест сравнения нескольких групп по критерию Краскел-Уоллеса. На втором этапе для тех переменных и групп, для которых тест Краскел-Уоллеса показывал наличие различий, проводили тест парных сравнений по критерию Манна-Уитни. Окончательное решение о наличии или отсутствии различий принимали для тех переменных и групп, для которых оба теста показывали наличие различий. Все результаты по сравнению приведены в соответствующих таблицах. Различия считали существенными, если уровень значимости критерия (вероятность ошибки первого рода) был менее 0,05.

Для определения различий в группах между номинальными или мультиноминальными данными использовали таблицы сопряженности признаков вида (2x2) или (2xm) или (mxn). В этих таблицах рассчитывали абсолютное и процентное соотношение между соответствующими данными, значение критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность, уровень значимости, коэффициент сопряженности, коэффициент корреляции Спирмена, а для таблиц 2x2 дополнительно рассчитывали относительный риск и доверительный интервал для него. Для малого количества данных в ячейке определяли точный критерий Фишера.

Для бинарных данных и таблиц вида 2x2 для определения различий в группах использовали так Z-критерий для согласия частот с определением доверительного интервала и ошибки первого рода. Результаты анализа также приведены в соответствующих таблицах и главах работы.

Для объединения переменных в кластеры (группы) был проведен двухэтапный кластерный анализ, с определением меры Log-правдоподобия и ав-

томатическим определением числа кластеров и использованием Байесовского информационного критерия.

Для определения переменных, существенно влияющих на классификацию, был выполнен дискриминантный анализ, пошаговый метод с использованием расстояния Махалонобиса как меры близости и построением территориальной карты для визуализации результатов анализа.

Все статистические расчёты выполнены в Центре математической и статистической поддержки медицинских исследований при ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Автор выражает признательность заведующему кафедрой высшей математики и информатики к. т. н. доценту А. А. Болотову за консультативную помощь при выполнении статистических расчётов.

ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

В ходе проведенного исследования составлен медико-социальный портрет и изучено репродуктивное здоровье женщин, страдающих хроническим эндометритом и имеющих различную эндокринную функцию яичников.

3.1. Медико-социальный портрет пациенток, страдающих хроническим эндометритом

Все пациентки находились в репродуктивном возрасте. Распределение по возрастам в исследуемых группах представлено на рисунке 3.1.1.

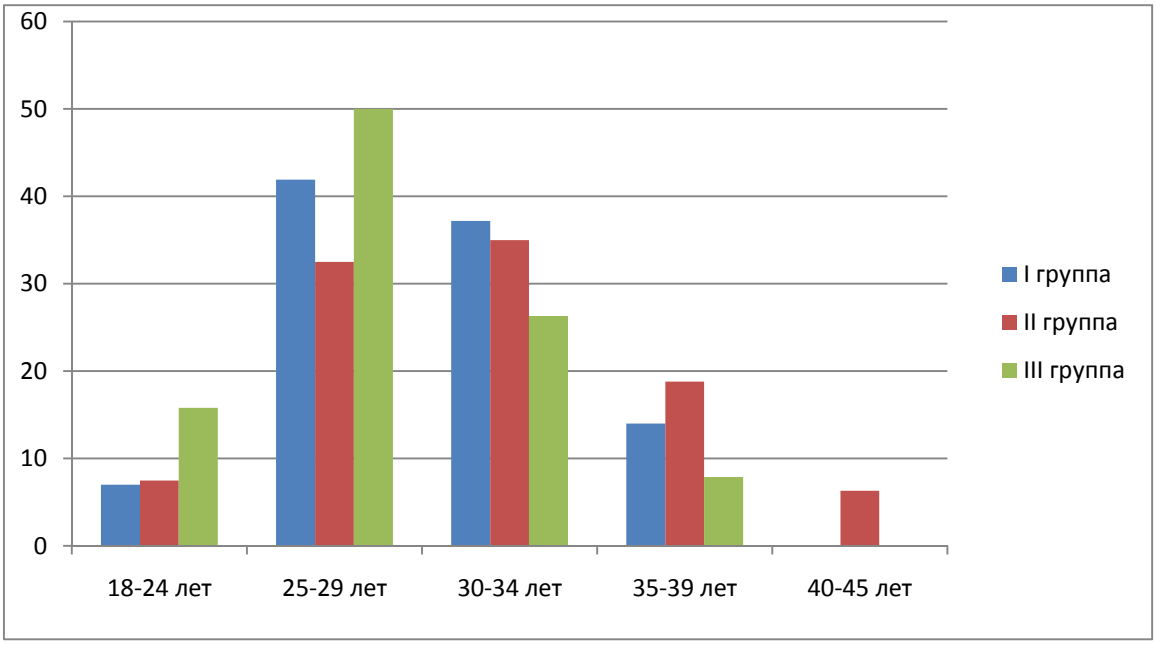


Рисунок 3.1.1. - Распределение пациенток с хроническим эндометритом по группам в зависимости от возраста (%)

Как видно из приведенного рисунка, пик частоты регистрации ХЭ приходился на возраст пациенток от 25 до 34 лет и составлял в общей сложности 72,6 %. Мы не заметили существенных различий в возрастной характеристике между пациентками I и II групп, тогда как в III группе больные были достоверно моложе. Преобладающее число женщин с ХЭ и ановуляторной дис-

функцией яичников находилось в возрасте 25-29 лет (p_{2-3}=0,0422), в возрастной группе 20-24 лет удельный вес пациенток этой же группы был выше остальных более чем в 2 раза, а в возрастной группе 35-39 лет наоборот, более чем в 2 раза ниже.

Анализируя социальный статус женщин, страдающих ХЭ, мы не отметили существенных различий между группами. Социальное положение исследуемых пациенток представлено в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1. – Социальное положение женщин с хроническим эндометритом

Социальное Положение	I группа		II группа		III группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
домохозяйки	9	20,9	15	18,8	7	18,4	31	19,5
рабочие	5	11,6	8	10	2	5,3	15	9,3
служащие	29	67,4	51	63,8	28	73,7	108	67,1
индивидуальные предприниматели	–	–	4	5	1	0,6	5	3,1
студентки, учащиеся	–	–	2	2,5	–	–	2	1,2

Как видно из приведенной таблицы, подавляющее число респондентов относилось к категории служащих (67,1 %) и имело среднее специальное или высшее образование. Пятая часть исследуемых нигде не работала. Женщины, занятые на производстве, в группе пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников встречались в 2 раза реже, чем в остальных группах.

Распределение пациенток с ХЭ по месту жительства продемонстрировано на рисунке 3.1.2. Как видно из рисунка, удельный вес городских и сель-

ских жителей было идентичным во II и III группах, в группе пациенток с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом количество сельских жителей было вдвое меньше (p_{1-2}=0,0002).

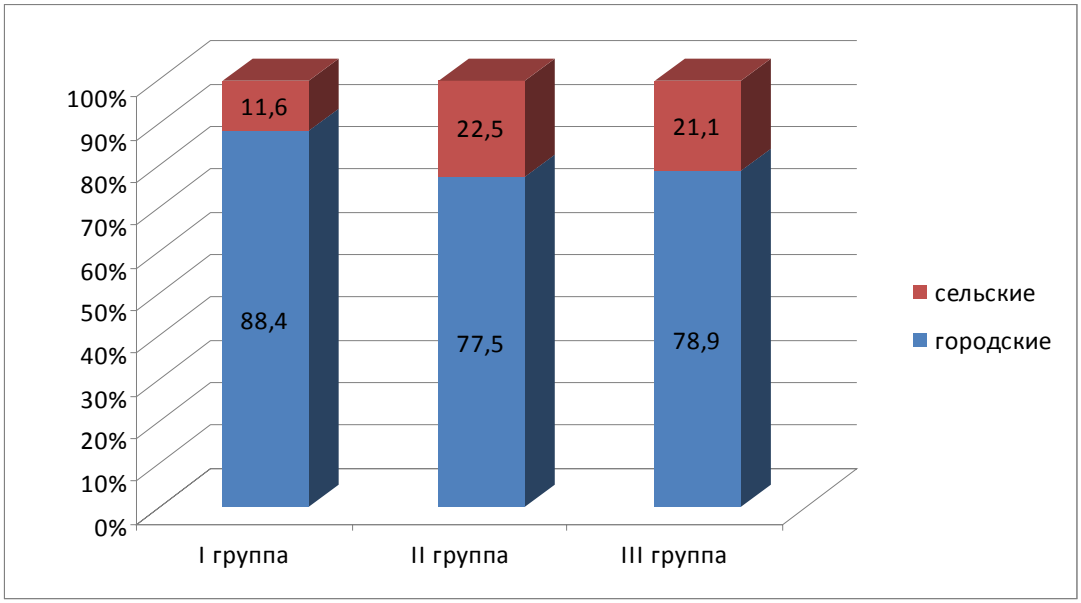


Рисунок 3.1.2. - Место проживания пациенток с хроническим эндометритом

Большое количество женщин страдали различными соматическими заболеваниями и инфекциями, из которых наиболее часто встречались респираторные вирусные инфекции (36,6 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (17,4 %), заболевания мочевыводящих путей и органов дыхания (по 9,9 %).Демонстрация экстрагенитальной патологии, наблюдающейся у пациенток исследуемых групп, представлена в таблице 3.1.2.. Анализируя приведенную таблицу, мы отметили, что у пациенток с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазой респираторные вирусные инфекции (более 4 эпизодов в год) наблюдаются несколько чаще, чем у больных I и III групп. Во II группе в 2,4 раза чаще регистрируются воспалительные заболевания мочевыводящих путей, основная доля из которых приходится на пиелонефриты и циститы. Пациенты с ХЭ и НЛФ в 5,3 раза чаще страдают хрониче-

скими воспалительными заболеваниями дыхательных путей по сравнению с больными III группы, что имеет достоверные различия (p_{2-3}=0,0282).

Таблица 3.1.2. – Структура соматических заболеваний в анамнезе у пациенток с хроническим эндометритом

Виды соматической патологии	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Частые ОРВИ	14	32,6	34	42,5	11	28,9
Патология щитовидной железы	2	4,7	5	6,3	4	10,5
Болезни мочевыделительной системы	4	9,3	10	12,5	2	5,3
Заболевания желудочнокишечного тракта	7	16,3	12	15	9	23,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы	2	4,7	6	7,5	3	7,9
Заболевания нервной системы	4	9,3	2	2,5	1	2,6
Заболевания дыхательной системы	4	9,3	11 P_{2-3}=0,0282	13,8	1 P_{2-3}=0,0282	2,6
Вирусные гепатиты	1	2,3	2	2,5	2	5,3
Лекарственная аллергия	5	11,6	8	10	3	7,9

Женщины III группы в 1,5 раза чаще указывали на заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронические гастриты, дискенезия желчевыводящих путей. У этой же группы пациенток в 2 раза чаще встречались вирусные гепатиты и патология щитовидной железы, такая как диффузный

нетоксический зоб или аутоиммунный тиреоидит. У пациенток II и III групп в 1,6 раз чаще диагностировали патологию сердечно-сосудистой системы, преимущественно, за счет нейро-циркуляторной дистонии; тогда как заболевания нервной системы, такие как мигрень, сдавления нервных корешков при остеохондрозе, регистрировались в 3,7 раз реже. Женщины III группы несколько реже указывали на лекарственную аллергию на различные антибактериальные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины, выражающуюся в виде крапивницы или отека Квинке.

Средний возраст наступления менархе не имел статистически значимых различий в группах и составил 12,8 ± 0,54 лет. Позднее менархе достоверно чаще наблюдалось в группе пациенток с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазой (p_{1-2}=0,0019, p_{2-3}=0,0019). Своевременное менархе отмечено у 95,7 % опрошенных, причем в I и III группах получены сходные результаты (рисунок 3.1.3.)

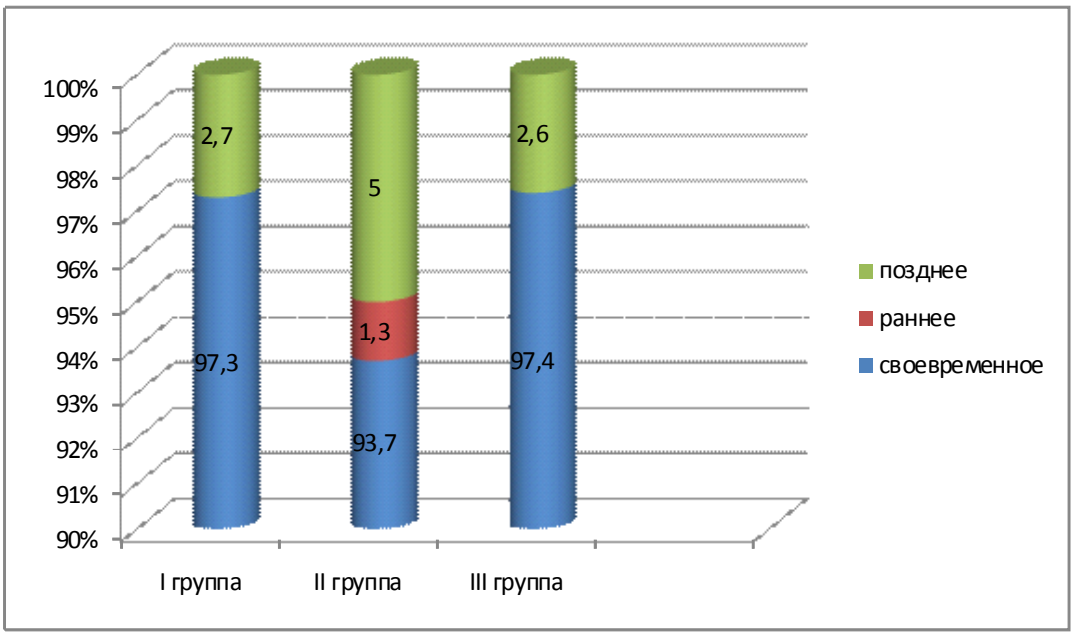


Рисунок 3.1.3. - Распределение пациенток в группах по наступлению менархе

В группе больных ХЭ, у которых была выявлена неполноценная лютеиновая фаза, у 5 % пациенток зарегистрировано позднее менархе, наступившее после 17 лет, а у 1,3 % - раннее.

Следует отметить раннее начало половой жизни почти у половины больных (48,4 %). Достоверно выше этот показатель у пациенток II группы (p_{1-2}<0,000, p_{2-3}<0,000) (рисунок 3.1.4.).

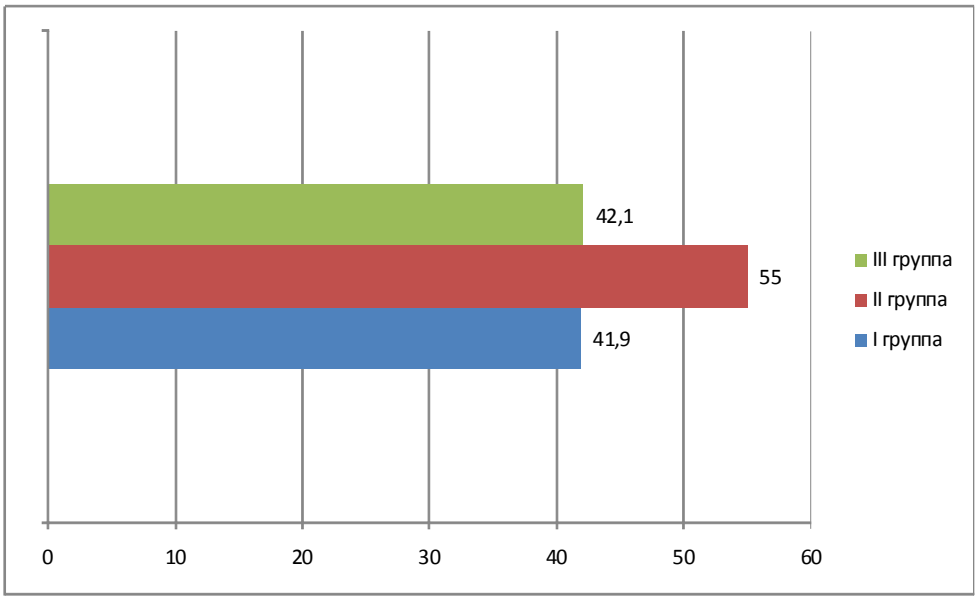


Рисунок 3.1.4. - Распределение пациенток в группах по раннему сексуальному дебюту до 18 лет (%)

Обращает на себя внимание во всех группах высокая частота сексуальных контактов вне брака: 42,2 % женщин пренебрегают институтом семьи. Несколько меньше таких пациенток в I группе (рисунок 3.1.5.).

У женщин всех трех групп отмечено большое количество половых партнеров (42,2 %), наибольшим этот показатель был в группе больных с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазой (48,7 %) (рисунок 3.1.6.).

Был проведен сравнительный анализ репродуктивного поведения пациенток с ХЭ. Отмечено, что треть женщин (31,7 %) пренебрегают методами контрацепции, и количество их в исследуемых группах не имеет достоверных различий. Около трети пациенток (29,8 %) с целью предохранения от нежелательной беременности используют мужской презерватив, уровень таких больных несколько ниже во II группе. Применение комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе отметили 28,6 % респондентов, причем наименьшим этот показатель был в I группе (20,9 %), а наибольшим - (32,5 %) во II группе, хотя эти различия не были статистически значимыми.

Внутриматочные контрацептивы использовали в прошлом 4,3 % больных, наиболее часто (7 %) – женщины с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом. К прерванному половому акту с целью контрацепции прибегали 3,7 % пациенток. Незначительное количество женщин использовали спермициды. Способы контрацепции показаны на рисунках 3.1.7.,3.1.8.,3.1.9..

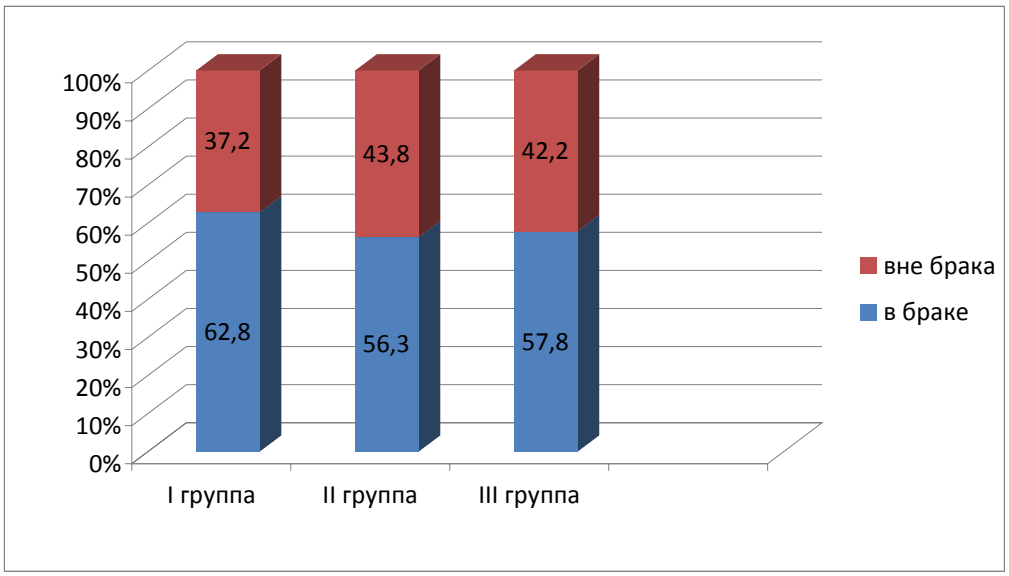


Рисунок 3.1.5. - Частота сексуальных контактов вне брака у исследуемых пациенток (%)

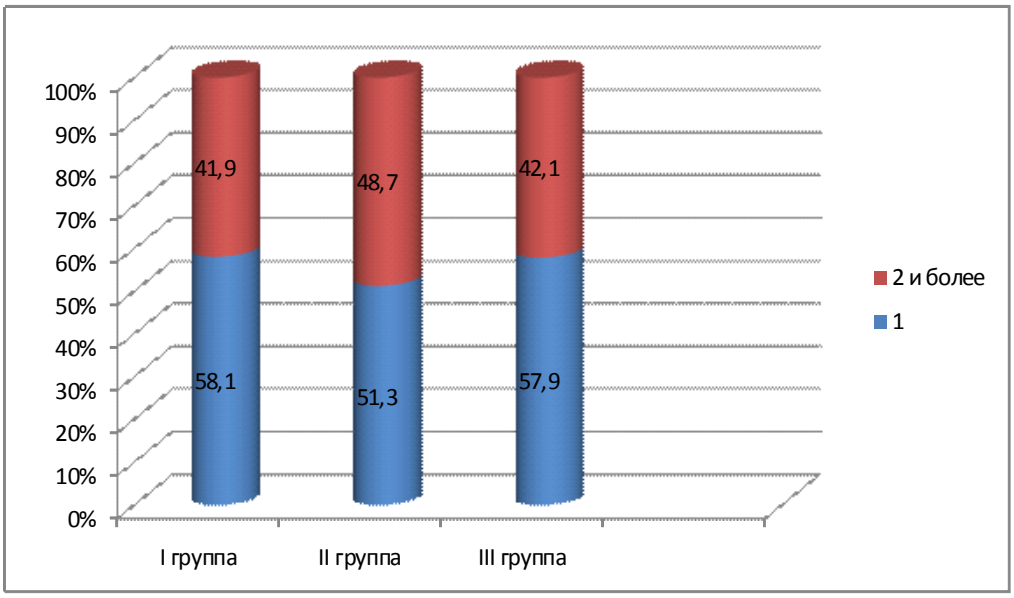


Рисунок 3.1.6. - Распределение пациенток в группах по количеству половых партнеров (%)

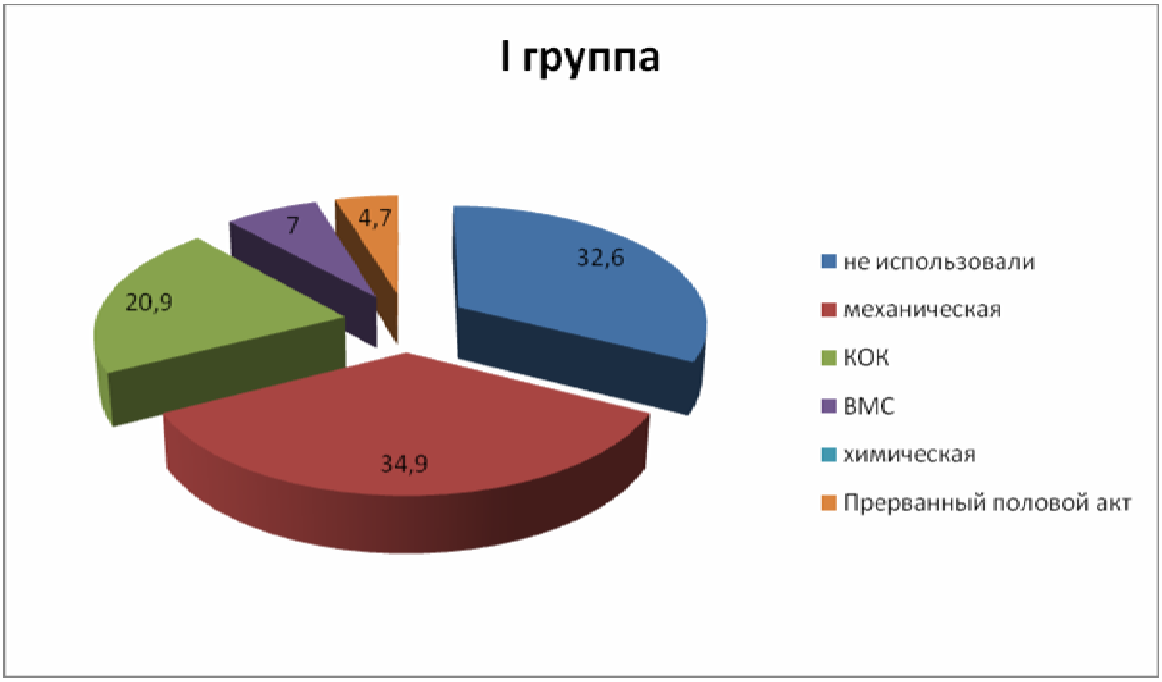


Рисунок 3.1.7. - Использование контрацептивных средств пациентками I группы (%)

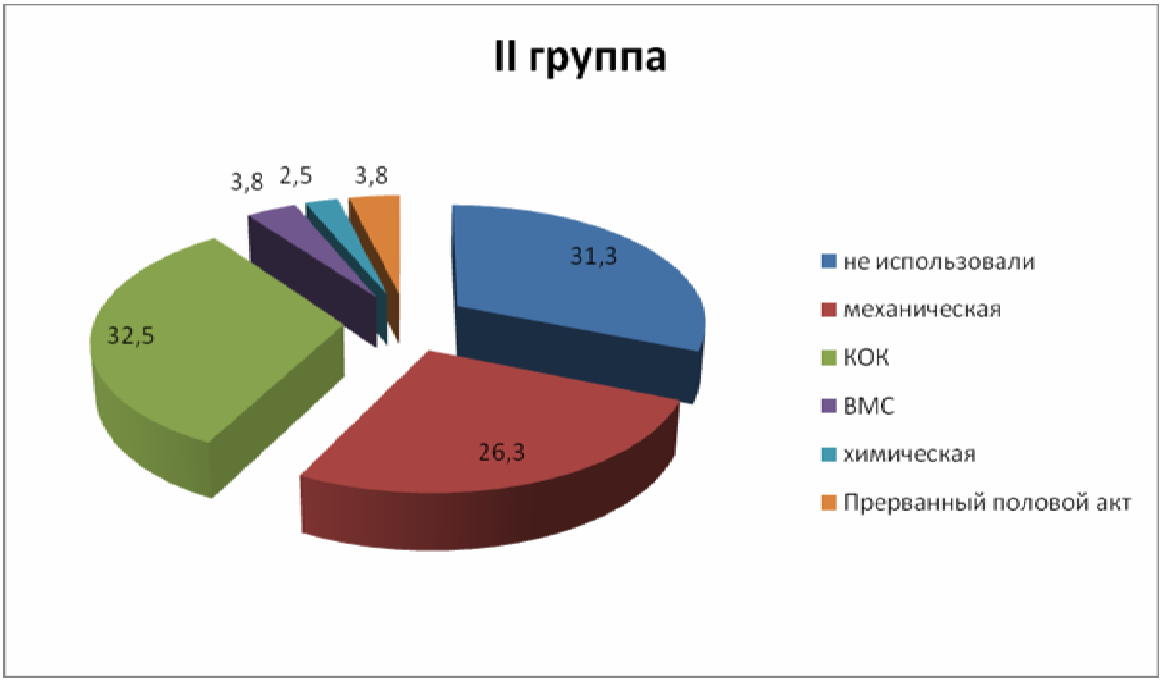


Рисунок 3.1.8. - Использование контрацептивных средств пациентками II группы (%)

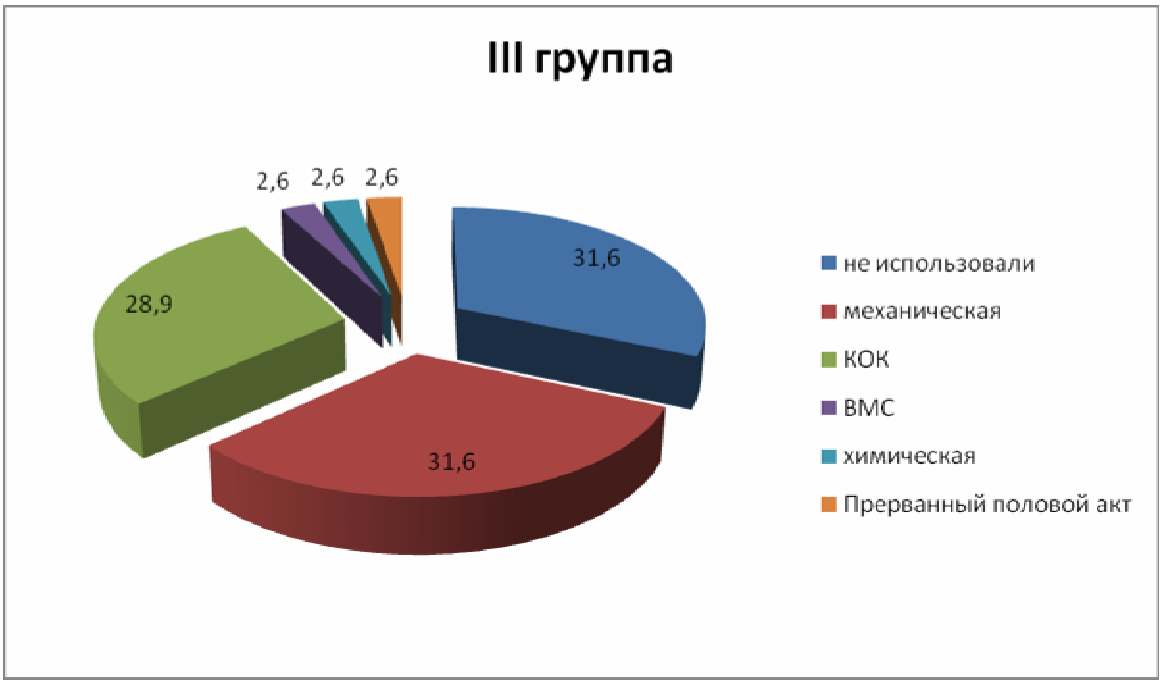


Рисунок 3.1.9. - Использование контрацептивных средств пациентками III группы (%)

У трети пациенток наблюдались искусственные прерывания беременности. У 25,6 % женщин I группы и 18,8 % - II группы был как минимум один хирургический аборт в анамнезе, достоверно ниже этот показатель наблюдался в III группе (p_{1-3}=0,0426). Два и более аборта отмечено у 13 % больных, причем количество таких пациенток не имело статистически значимых различий в I и II группах (14 % и 13,8 % соответственно), но было несколько ниже в группе пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников (таблица 3.1.3.).

Таблица 3.1.3. – Репродуктивная функция пациенток с хроническим эндометритом

В анамнезе		I группа		II группа		III группа	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Роды	не имели	27	68,3	56	70	31	81,6
	одни	15 P_{1-3}=0,0558	34,9	16	20	7	18,4
	2 и более	1 P_{1-2}=0,0546	2.3	8 P_{2-3}=0,0158	10	- P_{2-3}=0,0158	-
Артифици-альные аборты	не имели	26	60,5	54	67,5	30	78,9
	один	11 P_{1-3}=0,0426	25,6	15	18,8	4 P_{1-3}=0,0426	10,5
	2 и более	6	14	11	13,8	4	10,5
Самопро-извольные выкидыши	не имели	7 P_{1-2}=0,0054 P_{1-3}=0,0334	16,3	31 P_{1-2}=0,0054	38,8	13 P_{1-3}=0,0334	34,2
	один	21 P_{1-2}=0,0234 P_{1-3}=0,0208	48,8	24 P_{1-2}=0,0234	30	10 P_{1-3}=0,0208	26,3
	2 и более	15	34,9	25	31,3	15	39,5
Внематочная беременность		2	4,7	4	5	-	-
Бесплодие		4	9,3	9	11,3	5	13,2

У подавляющего числа больных (70,8 %) в анамнезе не было родов; этот показатель отличался в III группе исследуемых женщин и составил 81,6 %. В I группе количество пациенток, имеющих одни роды в анамнезе, было в 1,7 раз больше, чем во II группе и в 1,9 раз больше, чем в третьей. Двое родов и более достоверно чаще наблюдалось во II группе (p_{2-3}=0,0158), хотя само количество таких респондентов было мало: всего лишь 8(10 %) женщин II группы и 1 пациентка I группы, в III группе таких женщин не было вообще.

Обращает на себя внимание высокая частота невынашивания беременности (68,3 %). Почти у половины пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом (48,8 %) отмечен один самопроизвольный выкидыш в анамнезе, что достоверно выше, чем во II и в III группах (p_{1-2}=0,0234, p_{1-3}=0,0208). У 34,3 % женщин наблюдалась привычная потеря беременности. Количество пациенток с двумя и более выкидышами и /или неразвивающимися беременностями в анамнезе было приблизительно одинаковым и не имело статистических различий в группах.

Из гинекологических заболеваний 28,6 % опрошенных отмечали заболевания шейки матки, такие как осложненная эктопия цилиндрического эпителия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой и среднетяжелой степеней, хронический цервицит. Количество таких пациенток было приблизительно одинаковым в группах и не имело достоверных отличий. У 37,3 % больных в анамнезе имели место воспалительные заболевания матки и придатков, в том числе как осложнение постабортного или послеродового периодов. Причем достоверно чаще такие пациентки встречались в I и II группах, где количество их почти в 2 раза было выше (p_{1-3}=0,025, p_{2-3}=0,013).

Длительность ХЭ составила в среднем 2,4±0,6 лет и не имела достоверных отличий в группах. Всем этим пациенткам проводилась противовоспалительная терапия, включающая чаще всего антибиотики и физиолечение. Из

гормональных препаратов назначались, в основном, комбинированные эстроген-гестагенные препараты: 6 (13,95 %) пациенткам I группы, 15 (18,7 %) – II группы и 2 (5,26 %) – III группы либо с целью контрацепции либо для коррекции менструального цикла. Прогестагены получали лишь 6 (7,5 %) женщин с ХЭ и НЛФ, тогда как больным с ХЭ и ановуляцией, равно как и пациенткам с ХЭ и ненарушенной функцией яичников прогестагены вообще не назначались. У 10,5 % больных III группы ранее ставился диагноз СПКЯ, что имело достоверные отличия (p_{1-3}=0,007, p_{2-3}=0,0212). Среди женщин II группы этот диагноз выставлялся 2 (2,5 %) пациенткам. У 6,8 % больных наблюдались аномальные маточные кровотечения: 8,8 % - во II группе,10,5 % - в III группе, в группе больных с овуляторным менструальным циклом подобных случаев не было (p_{1-3}=0,007). По поводу бесплодия наблюдались 11,2 % женщин, причем у пациенток с ХЭ и нарушенной функцией яичников встречаемость данной патологии была выше (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4. – Структура гинекологических заболеваний в анамнезе у пациенток с хроническим эндометритом

В анамнезе	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Заболевания шейки матки	13	30,2	22	27,5	11 P_{2-3}=0,09	28,9
ВЗОМТ	18 P_{1-3}=0,025	41,9	34 P_{2-3}=0,013	42,5	8 P_{1-3}=0,025 P_{2-3}=0,013	21,1
Бесплодие	4	9,3	9	11,3	5	13,2

В анамнезе	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
СПКЯ	– P_{1-3}=0,007	–	2 P_{2-3}=0,0212	2,5	4 P_{1-3}=0,007 P_{2-3}=0,0212	10,5
Аномальные маточные кровотечения	– P_{1-3}=0,007	–	7	8,8	4 P_{1-3}=0,007	10,5
Невынашивание беременности	36 P_{1-2}=0,0054 P_{1-3}=0,0334	83,7	49 P_{1-2}=0,0054	61,3	25 P_{1-3}=0,0334	65,8
Полипы эндометрия	2 P_{1-3}=0,039	4,7	1	1,3	– P_{1-3}=0,039	-
Кисты яичников	1	2,3	2	2,5	1	2,6

Как видно из приведенной таблицы, у значительного количества пациенток имело место невынашивание беременности, достоверно больше таких больных отмечено в группе с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом (p_{1-2}=0,0054, p_{1-3}=0,0334). Достоверно чаще у женщин этой же группы ранее диагностировались полипы эндометрия (p_{1-3}=0,039). Кисты яичников наблюдались в прошлом всего лишь у 4(2,5 %) пациенток.

Во всех группах имел место высокий процент женщин с репродуктивно-значимыми инфекциями в анамнезе, из которых наиболее часто встречались уреаплазменная (21,7 %) и хламидийная (16,8 %) инфекции.

Таблица 3.1.5. – Структура репродуктивно-значимых инфекций в анамнезе у пациенток с хроническим эндометритом

Инфекции в анамнезе	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Хламидийная инфекция	5	11,6	14	17,5	8	21,1
Уреаплазменная инфекция	10	23,3	15	18,8	10	26,3
Микоплазменная инфекция	3	7	7	8,8	1	2,6
ВПГ- инфекция	2	4,7	4	5	4	10,5
ЦМВ- инфекция	2	4,7	5	6,3	2	5,3
Трихомониаз	2 P_{1-2}=0,007 P_{1-3}=0,039	4,7	– P_{1-2}=0,007	-	– P_{1-3}=0,039	-
Генитальный кандидоз	1	2,3	1	1,3	–	-
Бактериальный вагиноз	1	2,3	3	3,8	–	-
ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска	– P_{1-3}=0,0136	-	1 P_{2-3}=0,0014	1,3	3 P_{1-3}=0,0136 P_{2-3}=0,0014	7,9

Как видно из приведенной таблицы, каждая шестая пациентка отмечала перенесенную в анамнезе хламидийную инфекцию, количество таких боль-

ных было в 1,8 раз больше в III группе. У каждой пятой женщины, страдающей ХЭ, ранее была выявлена уреаплазменная инфекция, но достоверных различий в исследуемых группах не отмечалось. Не было статистически достоверной разницы среди пациенток, перенесших микоплазменную инфекцию, хотя количество их в группе с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников было в 2,7 раз меньше, чем в первой, и в в 3,4 раза меньше, чем во второй. Среди женщин этой же группы достоверно чаще встречалась ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска. У 6,2 % больных была герпесвирусная инфекция в анамнезе, у - 5,6 % цитомегаловирусная, но статистически значимых различий в группах нами отмечено не было.

Таким образом, в результате проведенного анализа нами было выявлено, что подавляющее число пациенток с ХЭ находится в среднем репродуктивном возрасте, причем женщины с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников достоверно моложе. Большинство исследуемых больных относится к категории служащих (67,1 %) и имеют среднее специальное или высшее образование. Удельный вес сельских жителей среди пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом встречается достоверно реже. Значительное количество женщин, страдающих ХЭ, имеют в анамнезе различную соматическую патологию. Более трети отмечают частые респираторные вирусные инфекции, несколько чаще – пациентки с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазы. В этой же группе больных чаще встречаются болезни мочевыделительной системы, среди которых превалируют хронические пиелонефриты и циститы, и заболевания дыхательных путей, в основном, хронические бронхиты. Все это может свидетельствовать о снижении адаптационного потенциала и неспецифической резистентности организма в целом. У значительного количества пациенток отмечено раннее начало половой жизни (достоверно выше этот показатель среди пациенток с ХЭ и НЛФ), высокая частота сексуальных контактов вне брака, большое количество половых партнеров, пренебрежение контрацептивными средствами, что не выявило

статистически значимых различий между группами. Около трети женщин имеют в анамнезе искусственные хирургические аборты, достоверно реже артифициальные аборты отмечены у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Две трети исследуемых больных страдают невынашиванием беременности, причем спорадические выкидыши в I группе встречаются достоверно чаще. Привычное невынашивание беременности встречается у 34,2 % пациенток с ХЭ и не имеет статистических различий в группах. Подавляющее число больных имеют различные гинекологические заболевания в анамнезе, среди которых превалируют ВЗОМТ и заболевания шейки матки. Достоверно реже ВЗОМТ встречаются у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. У каждой пятой отмечена уреаплазменная инфекция в прошлом, у каждой шестой – хламидийная инфекция, но статистически значимых различий в группах нами зарегистрировано не было. Достоверно чаще у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников выявляется ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска.

3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с хроническим эндометритом и различной функцией яичников

У всех пациенток сравниваемых групп нами был проведен детальный анализ жалоб, являющихся причиной обращения в медицинское учреждение. Среди клинических проявлений оценивался болевой синдром, проявляющийся в болях внизу живота, диспареунии либо дисменореи. В целом, 21,7 % опрошенных предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота, причем количество во II группе было в 1,6 раз больше, чем в первой и в 1,4 раза больше, чем в третьей. Со слов пациенток, боли носили почти постоянный характер, оценивались ими как ноющие, тянущие, локализовались в гипогастральной области, реже - в поясничной, и не зависели от дня менструального цикла. Болезненные менструации отмечали 25,5 % обследованных женщин, причем чаще пациентки с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников (34,2 %). На боли при половой жизни обращали внимание 21,7 % пациенток, досто-

верно больше таких больных было в группе с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Около половины пациенток – 75 (46,6 %) - обращали внимание на патологические бели из половых путей, нередко сопровождающиеся неприятным запахом, зудом и жжением в области вульвы. Достоверно больше таких больных было среди женщин с ХЭ и нарушенной функцией яичников. Другим ведущим симптомом ХЭ являлись циклические или ациклические кровотечения, а также перименструальные кровяные выделения из половых путей. Подобные жалобы были отмечены у 19,3 % обследованных женщин, чаще во II (22,5 %) и в III (26,3 %) группах, что достоверно отличалось от группы пациенток с нормальным овуляторным менструальным циклом (p_{1-2}=0,0148, p_{1-3}=0,0076) (таблица 3.2.1.)

На нерегулярный менструальный цикл обращали внимание 24,8 % опрошенных женщин. Но, как видно из приведенной таблицы, количество больных, предъявляющих данные жалобы, существенно различалось в исследуемых группах. Женщины II группы в 2 раза чаще отмечали подобные состояния по сравнению с пациентками, страдающими ХЭ без нарушения функции яичников. Достоверно чаще нарушения менструального цикла встречались у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников (p_{1-3}=0,0006, p_{2-3}=0,024). Среди больных данной группы жалобы на нерегулярный ритм менструаций превалировали над другими и встречались в 3,5 раза чаще в сравнении с пациентками I группы и в 1,8 раз чаще в сравнении с женщинами II группы.

11,2 % пациентов предъявляли жалобы на отсутствие беременности в течение года и более регулярной половой жизни без использования контрацептивных средств. Количество таких больных было наименьшим в I группе и составило 9,3 %. Более чем у двух третей женщин поводом для обращения к врачу послужило в том числе невынашивание беременности. Достоверно больше таких пациентов зарегистрировано в группе с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом.

Таблица 3.2.1. – Основные жалобы пациенток
с хроническим эндометритом

Жалобы	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Боли внизу живота	7	16,3	21	26,3	7	18,4
Болезненный половой акт	6 $_{1\text{-}3}$=0,0298	13,9	17	21,3	12 $_{1\text{-}3}$=0,0298	31,6
Болезненные менструации	8	18,6	20	25	13	34,2
Патологические выделения из половых путей	14 $_{1\text{-}2}$=0,0291 $_{1\text{-}3}$=0,04	32,6	41 $_{1\text{-}2}$=0,0291	51,3	20 $_{1\text{-}3}$=0,04	52,7
Циклические и ациклические к ровотечения	3 $_{1\text{-}2}$=0,0148 $_{1\text{-}3}$=0,0076	7	18 $_{1\text{-}2}$=0,0148	22,5	10 $_{1\text{-}3}$=0,0076	26,3
Нерегулярный менструальный цикл	5 $_{1\text{-}3}$=0,0006	11,6	19 $_{2\text{-}3}$=0,024	23,8	16 $_{1\text{-}3}$=0,0006 $_{2\text{-}3}$=0,024	42,1
Бесплодие	4	9,3	9	11,3	5	13,2
Невынашивание беременности	36 $_{1\text{-}2}$=0,0054 $_{1\text{-}3=}$0,0334	83,7	49 $_{1\text{-}2}$=0,0054	61,3	25 $_{1\text{-}3}$=0,0334	65,8

При общем осмотре пациенток обращали внимание на тип телосложения, развитие вторичных половых признаков, наличие или отсутствие гирсутизма, определяли индекс массы тела. У всех обследованных женщин был выявлен женский тип телосложения. У 20,4 % пациенток отмечен избыток массы тела с равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки и преимущественным отложением ее в области живота и бедер; 6,7 % страдали

дефицитом массы тела; у 72,9 % женщин индекс массы тела соответствовал нормальным значениям.

При исследовании молочных желез у 18 пациенток отмечена галакторея (11,2 %).

Гирсутизм, выражающийся в избыточном росте волос на околососковых полях, белой линии живота, области бедер и, реже, верхней губе, был отмечен у 28 пациенток, что составило 17,4 %.

При осмотре наружных половых органов не было выявлено отека, изъязвлений либо экскориаций, развитие половых органов соответствовало женскому морфотипу. Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах выявил наличие эктопии шейки матки у 6 человек I группы (13,9 %), у 11 – II группы (13,7 %) и 4 – III группы (10,5 %). У 23,3 % пациенток I группы, 21,3 % - II группы и 18,4 % - III группы имелись признаки хронического цервицита. При бимануальном исследовании у 37 женщин (22,9 %) отмечено незначительное увеличение размеров матки. Ограничение в подвижности и некоторую болезненность при пальпации матки наблюдали у 44 пациенток (27,3 %), тогда как “тяжистость” и слабовыраженную болезненность при пальпации придатков отмечали у 64 больных (39,8 %), в III группе таких женщин было меньше – 34 %, тогда как в остальных чуть больше 41 %.

Всем пациенткам было проведено эхографическое исследование органов малого таза. У 26,7 % больных ХЭ были выявлены признаки воспаления, которые выражались в участках повышенной эхогенности М-эха, наличии внутриматочных синехий либо расширения полости матки, признаков спаечного процесса в малом тазу, изменении индекса резистентности и систолодиастолического соотношения при цветном допплеровском картировании. Достоверно чаще (в 37,5 % случаях) эти изменения встречались у пациенток II группы ($p=0,008$). В III группе у 23,75 % больных выявлены мультифолликулярные яичники, что имело достоверные различия в группах ($p_{1-2}=0,0114$, $p_{1-3}<0,00$, $p_{2-3}=0,0238$); у 13,2 % - поликистозные, что значительно превышает данную патологию в других группах ($p_{1-3}=0,0034$, $p_{2-3}=0,0012$).

Таблица 3.2.2. – Варианты сопутствующей патологии, выявленной при эхографическом исследовании у пациенток с хроническим эндометритом

Виды патологии	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Гипоплазия матки	– P_{1-2}=0,0312 P_{1-3}=0,0136	–	5 P_{1-2}=0,0312	6,3	3 P_{1-3}=0,0136	7,9
Мультифоллику-лярные яичники	– P_{1-2}=0,0114 P_{2-3}=0,0238 P_{1-3}<0,000	–	8 P_{1-2}=0,0114 P_{2-3}=0,0238	10	9 P_{1-3}<0,000 P_{2-3}=0,0238	23,7
СПКЯ	– P_{1-3}=0,0034	–	1 P_{2-3}=0,0012	1,3	5 P_{1-3}=0,0034 P_{2-3}=0,0012	13,2
Асимметрия толщины М-эха	– P_{1-3}=0,0376	–	1	1,3	1 P_{1-3}=0,0376	2,6
Аномалии развития матки	3	7	7	8,8	4	10,5
Полип эндометрия	2	4,7	5	6,3	1	2,6
Хронический сальпингоофорит	6 P_{1-2}=0,0032	14	30 P_{1-2}=0,0032 P_{2-3}=0,0214	37,5	7 P_{2-3}=0,0214	18,4

Проведена оценка микробиоценоза влагалища, микробного пейзажа цервикального канала и полости матки у больных с ХЭ и различной функцией яичников.

Состояние микробиоценоза влагалища у исследуемых больных представлено в таблице 3.2.3. Типичное состояние нормального биотопа влагалища, характеризующееся доминированием лактобактерий, отсутствием грамотрицательной микрофлоры и лейкоцитоза, наблюдалось у половины пациенток I группы, что имело достоверные различия в группах (p_{1-2}<0,00, p_{1-3}=0,0024). У пациенток II и III групп нормоценоз влагалища был зарегистрирован лишь у 20 % и 21,1 % соответственно. Неспецифический вагинит, выражающийся значительным лейкоцитозом и фагоцитозом, обнаружением большого количества макрофагов, эпителиальных клеток, во II и III группах встречался в 1,7 раз чаще, чем в первой. Отмечена высокая частота бактериального вагиноза как во II, так и в III группах (30 % и 28,9 % соответственно). У 21,3 % женщин II группы и у 23,7 % - III выявлены мицелий и споры гриба, тогда как в I группе встречаемость кандидозного вагинита была достоверно ниже (p_{1-3}=0,039).

Таблица 3.2.3.– Состояние микробиоценоза влагалища у пациенток с хроническим эндометритом

Варианты биоценоза влагалища	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Нормоценоз	22 P_{1-2}<0,0 P_{1-3}=0,0024	51,2	16 P_{1-2}<0,0	20	8 P_{1-3}=0,0024	21,1
Неспецифический вагинит	7	16,3	23	28,8	10	26,3
Бактериальный вагиноз	10	23,3	24	30	11	28,9
Кандидозный вагинит	4 P_{1-3}=0,039	9,3	17	21,3	9 P_{1-3}=0,039	23,7

При культуральном исследовании материала из цервикального канала у 49 % пациенток не обнаружено условно-патогенной в диагностическом титре и патогенной микрофлоры. При проведении сравнительного анализа была отмечена значительная вариабельность между группами. В III группе лишь у 22,8 % пациенток микрофлора в диагностическом титре не была выделена, тогда как во II группе таких женщин было больше в 2 раза (46,8 %), а в I группе - в 2,5 раза (55,8 %). У остальных 51 % исследованных пациенток почти с одинаковой частотой выявлялись как монокультуры, так и ассоциации нескольких возбудителей, среди которых преобладали бактериально-микоплазменные. При анализе микробного пейзажа шеечного канала наиболее часто встречающимися являлись: E. coli (11,8 %), Ent. faeccalis (8,7 %), St. epidermidis (8,1 %), Candida albikans (11,2 %). Видовой состав выявленных микроорганизмов представлен в таблице 3.2.4.

Таблица 3.2.4. Спектр микрофлоры, выявленной в цервикальном канале, у пациенток с хроническим эндом**етритом**

Микроорганизмы	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Грамположительные кокки						
Staphylococcus Epidermidis	3	7	4 P_{2-3}=0,0202	5	6 P_{2-3}=0,0202	15,8
Staphyiococcus Saprophyticus	– P_{1-3}=0,007	–	5	6,3	4 P_{1-3}=0,007	10,5
Staphyiococcus Aureus	1	2,3	1	1,3	-	-
Streptococcus Zimogenes	– P_{1-3}=0,025	–	1	1,3	2 P_{1-3}=0,025	5,3
Streptococcus Agalactiae	3	7	4	5	1	2,6

Микроорганизмы	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Enterococcus Faeccalis	5	11,6	6	7,5	3	7,9
Enterococcus Durans	–	–	3	3,8	1	2,6
Факультативно анаэробные грамотрицательные палочки						
Escherichia Coli	6	14	10	12,5	3	7,9
Klebsiella Pneumonia	–	–	2	2,5	–	-
Прочие микроорганизмы						
Gardnerella Vaginalis	2	4,7	3	3,8	2	5,3
Candida Albicans	4	9,3	8	10	6	15,8
Chlamidia Trachomatis	5	11,6	11	13,8	3	7,9
Ureaplasma Urealiticum	13	30,2	24	30	16	42,1
Mycoplasma Genitalium	4	9,3	8	10	2	5,3
Herpes simplex virus I-II	4	9,3	11	13,8	5	13,2
Cytomegalovirus	4	9,3	9	11,3	5	13,2
Humen papilloma virus A_7 и A_9	4	9,3	3	3,8	3	7,9

Как видно из приведенной таблицы, у пациенток III группы патологическая обсемененность микроорганизмами цервикального канала встречалась наиболее часто. Достоверно чаще у них выделялись: Staphylococcus epider-

midis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus zymogenes, Enterococcus zymogenes в сравнении с женщинами I группы. Staphylococcus epidermidis был обнаружен у 15,8 % пациенток, что в 2 раза превышало данный показатель у женщин I группы и в 3 раза у II группы. У пациенток III группы в 4,5 раз чаще, чем в I группе и в 2,7 раз чаще, чем во II группе высевался Enterococcus zimogenes, в 1,5 раз чаще была обнаружена Candida albicans. Высеваемость кишечной палочки, напротив, была почти в 2 раза ниже.

Обращает на себя внимание высокая частота уреаплазменной (32,9 %), хламидийной (11,8 %) и вирусных инфекций, из которых12,4 % приходится на ВПГ, а 11,2 % на ЦМВ. Причем количество больных с выявленными вирусными и уреаплазменной инфекциями во II и III группах в 1,4 раза больше, чем в первой. Chlamidia trachomatis и Mycoplasma genitalium обнаруживались в III группе в 1,7 раз реже, чем в остальных.

В таблице 3.2.5. представлен спектр микроорганизмов, выделенных из полости матки у пациенток с хроническим эндометритом

Таблица 3.2.5. – Характер микроорганизмов, обнаруженных в полости матки, у пациенток с ХЭ

Микроорганизмы	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Грамположительные кокки						
Staphylococcus Epidermidis	2	4,7	4	5	4	10,5
Staphyiococcus Saprophyticus	– P_{1-3}=0,0136	–	4	5	3 P_{1-3}=0,0136	7,9
Streptococcus Zimogenes	– P_{1-3}=0,025	–	– P_{2-3}=0,0046	–	2 P_{1-3}=0,025 P_{2-3}=0,0046	5,3
Streptococcus Agalactiae	2	4,7	6	7,5	2	5,3

Микроорганизмы	I группа		II группа		III группа	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Enterococcus Faeccalis	3	7	7	8,8	3	7,9
Enterococus Zimogenes	– P_{1-3}=0,0034	–	2 P_{2-3}=0,0068	2,5	5 P_{1-3}=0,0034 P_{2-3}=0,0068	13,2
Enterococcus Durans	–	–	2	2,5	–	–
Факультативно анаэробные грамотрицательные палочки						
Escherichia Coli	4	9,3	8	10	2	5,3
Klebsiella Pneumonia	–	–	2	2,5	–	–
Микроаэрофильные микроорганизмы						
Gardnerella Vaginalis	– P_{1-3}=0,025	–	2	2,5	2P_{1-3}=0,025	5,3
Прочие микроорганизмы						
Chlamidia Trachomatis	8	18,6	15	18,8	5	13,2
Ureaplasma Urealiticum	18	41,8	28	35	19	50
Herpes simplex virus I-II	9	20,9	15	18,8	7	18,4
Cytomegalovirus	5	11,6	11	13,8	6	15,8
Humen papilloma virus A_7 и A_9	2	4,7	5	6,3	2	5,3

Следует отметить, что микроорганизмы, выделенные в ткани эндометрия, были сходными с микрофлорой цервикального канала. Условно-патогенная микрофлора (Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus zymogenes, Enterococcus zymogenes) и микроаэрофилы (Gardnerella vaginalis) достоверно чаще встречались у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников; кишечная палочка, наоборот, у этой группы больных высевалась в 1,9 раз реже. Необходимо подчеркнуть, что обнаружение в ткани эндометрия различных микроорганизмов была зарегистрировано в 100 % случаев в виде монокультур и микробных ассоциаций, среди которых преобладали микоплазменно-вирусные. Наиболее часто в эпителиоцитах слизистой оболочки матки выявлялись возбудители репродуктивно-значимых инфекций. Сравнивая уровень обсемененности ими цервикального канала и полости матки, мы установили, что в эндометрии микроорганизмы встречаются чаще. Особенно это касается хламидий и ВПГ, обнаружение которых в биоптатах эндометрия выше в 1,5 раза. Достоверных различий между группами нами замечено не было, хотя Chlamidia trachomatis встречалась у пациенток III группы в 1,4 раза реже, а Ureaplasma urealiticus в 1,4 раза чаще, чем во II группе. У каждой пятой пациентки в эпителиоцитах эндометрия был идентифицирован ВПГ, с одинаковой частотой встречающийся во всех трех группах больных.

Методом иммуноферментного анализа был исследован уровень специфических иммуноглобулинов класса M и G к вирусным инфекциям (ВПГ I-II и ЦМВ) с обязательным определением индекса авидности. Пациенток с низкоавидными антителами, у которых индекс авидности был менее 35 %, и отсутствием Ig G, что могло свидетельствовать о первичном инфицировании, выявлено не было. Высокий титр Ig G и индекс авидности, превышающий 50 %, расценивались нами как инфекция в прошлом. Наличие Ig M и Ig G при индексе авидности, находящемся в интервале 35-50 %, указывали на вторичное инфицирование. Результаты исследования приведены в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6. – Результаты исследования пациенток с хроническим эндометритом на наличие специфических антител в периферической крови к вирусам простого герпеса и цитомегаловирусу

	I группа		II группа		III группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Вирус простого герпеса						
Хронич. инфекция	20	46,5	41	51,3	15	39,5
Реактивация	3	7	3	3,8	3	7,9
Цитомегаловирус						
Хронич. инфекция	22	51,2	39	48,8	19	50
Реактивация	3 P_{1-3}=0,0244	7	4	5	– P_{1-3}=0,0244	-

Как видно из приведенной таблицы, у половины женщин с ХЭ практически с одинаковой частотой встречались хронические герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции, но достоверных различий в группах нами замечено не было. Количество пациенток с реактивацией ВПГ во II группе было вдвое меньше, реактивация ЦМВ достоверно чаще встречалась у женщин I группы в сравнении с III.

Всем пациенткам проводилась оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по тестам функциональной диагностики (ректальная термометрия с изучением графиков базальной температуры, симптом растяжения шеечной слизи, симптом “ зрачка”), определению уров-

ня гонадотропных и яичниковых половых стероидных гормонов в сыворотке крови и результатам морфологического исследования биоптатов эндометрия, взятых на 20-22 день менструального цикла. При анализе графиков базальной температуры у 43 пациенток I группы (100 %) был зарегистрирован нормальный двухфазный менструальный цикл. У 80 человек, составивших II группу, базальная температура носила двухфазный характер с неполноценной лютеиновой фазой. При оценке графиков базальной температуры 38 пациенток, вошедших в III группу, были зарегистрированы монофазные кривые, свидетельствующие о стойкой ановуляции. Клинические данные согласовались с лабораторными исследованиями. Анализируя уровень стероидных гормонов, мы отметили патологически низкие уровни эстрадиола в 28 % наблюдений, достоверно чаще во II и III группах (33,85 и 33,6 %). Неполноценная фолликулярная фаза у этих пациенток приводила к недостаточности лютеиновой фазы. Неполноценной лютеиновой фазе способствовало и значительно более низкое содержание прогестерона, уровень которого определялся на 21-й день менструального цикла. У 18 (11,2 %) женщин было зарегистрировано повышенное содержание пролактина в сыворотке крови. Всем им с целью исключения макропролактиномы гипофиза была проведена магнитно-резонансная томография. Данный диагноз не был подтвержден ни у одной пациентки. У 25 (15,5 %) женщин, вошедших в III группу, была выявлена выше нормальных значений концентрация тестостерона. Гиперандрогения надпочечникового генеза у этих больных была исключена путем определения уровня дигидроэпиандростерона-сульфата и 17-гидроксипрогестерона, концентрация которых не выходила за пределы нормальных значений. Результаты исследования представлены в таблица 3.2.7.

Таблица 3.2.7. – Варианты выявленных нарушений
в содержании гонадотропных и стероидных гормонов
у женщин с хроническим эндометритом

Виды нарушений	I группа		II группа		III группа	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гипопрогестеронемия	– P_{1-2}=0,01 P_{1-3}<0,00	–	80 P_{1-2}=0,01 P_{2-3}<0,00	100	25 P_{1-3}<0,00 P_{2-3}<0,00	65,8
Гиперпролактинемия	– P_{1-3}<0,00	–	– P_{2-3}<0,00	–	18 P_{1-3}<0,00 P_{2-3}<0,00	47,4
Гиперандрогенемия	– P_{1-3}<0,00	–	– P_{2-3}<0,00	–	25 P_{1-3}<0,00 P_{2-3}<0,00	65,8
Гипоэстрогенемия	6 P_{1-2}=0,01 P_{1-3}=0,0298	14	27 P_{1-2}=0,01	33,8	12 P_{1-3}=0,0298	31,6

Показатели ФСГ и ЛГ были в нормальных пределах у пациенток I и II групп, и только в III группе у 17 пациенток (44,7 %) было отмечено повышение ЛГ, а соотношение ЛГ к ФСГ превышало 2,5.

В ходе проведенного исследования были выделены медицинские факторы, достоверно оказывающие влияние на распределение пациенток по группам.

С целью определения переменных, существенно влияющих на классификацию, был выполнен дискриминантный анализ, пошаговый метод с использованием расстояния Махалонобиса, как меры близости, и построением территориальной карты для визуализации результатов анализа. Переменные, влияющие на распределение по классам, представлены в таблицах, где приведены нормированные и ненормированные значения коэффициентов дискри-

минирующей функции и координаты центров групповых центроидов. Чем больше отдалены центроиды друг от друга, тем более вероятно правильное предсказание. Вклад переменных в классификацию отражен в нормированных коэффициентах канонической дискриминантной функции (таблица 3.2.8.).

Таблица 3.2.8. – Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

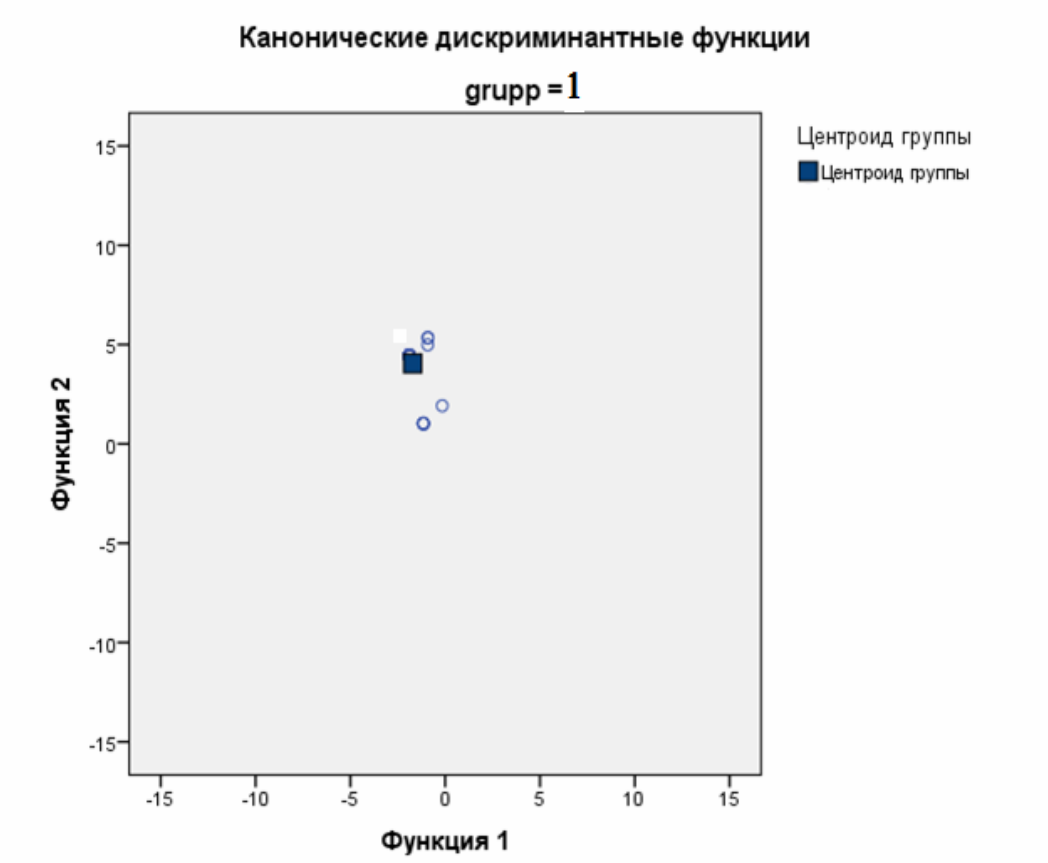
	Функция	
	1	2
Staph. epidermidis	0,271	0,242
Enter. zymogenes	0,213	0,117
Нормальный уровень гормонов	-0,149	0,675
Гипопрогестеронемия	-0,176	-0,750
Гиперпролактинемия	1,488	0,259
Гиперандрогения	1,574	0,078
Асимметрия толщины М-эха	-0,315	-0,025

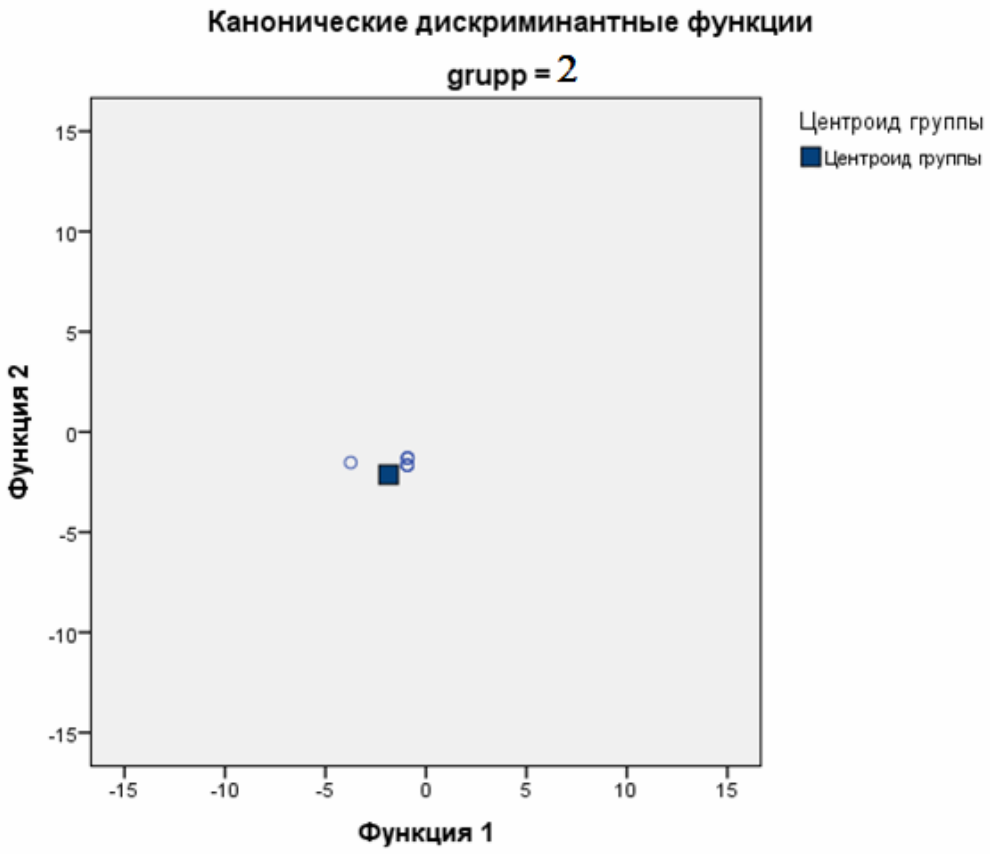
Таблица 3.2.9. – Ненормированные коэффициенты канонической дискриминантрой функции

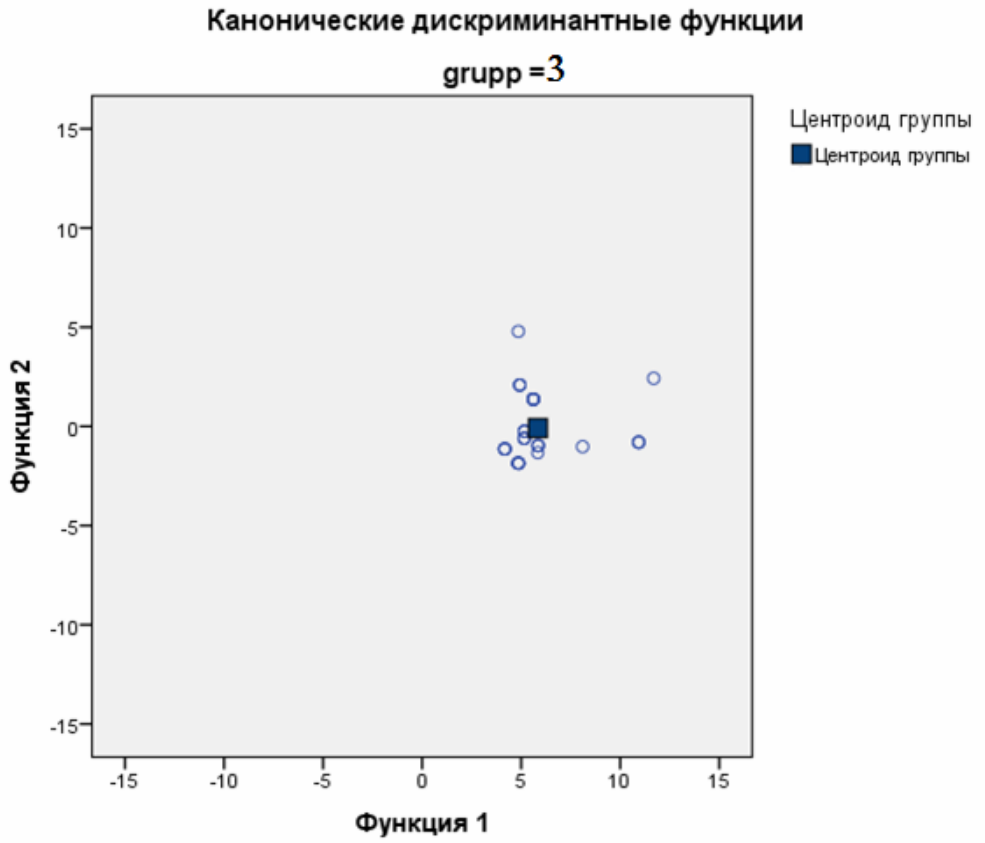
	Функция	
	1	2
A1 Staph. epidermidis	0,998	0,893
A2 Enter. zymogenes	0,984	0,538
A3 Нормальный уровень гормонов	-0,756	3,424
A4 Гипопрогестеронемия	-0,757	–3,225
A5 Гиперпролактинемия	6,077	1,059
A6 Гиперандрогения	6,763	0,337
A7Асимметрия толщины М- эха	-2,831	-0,223
(Константа)	-1,152	1,028

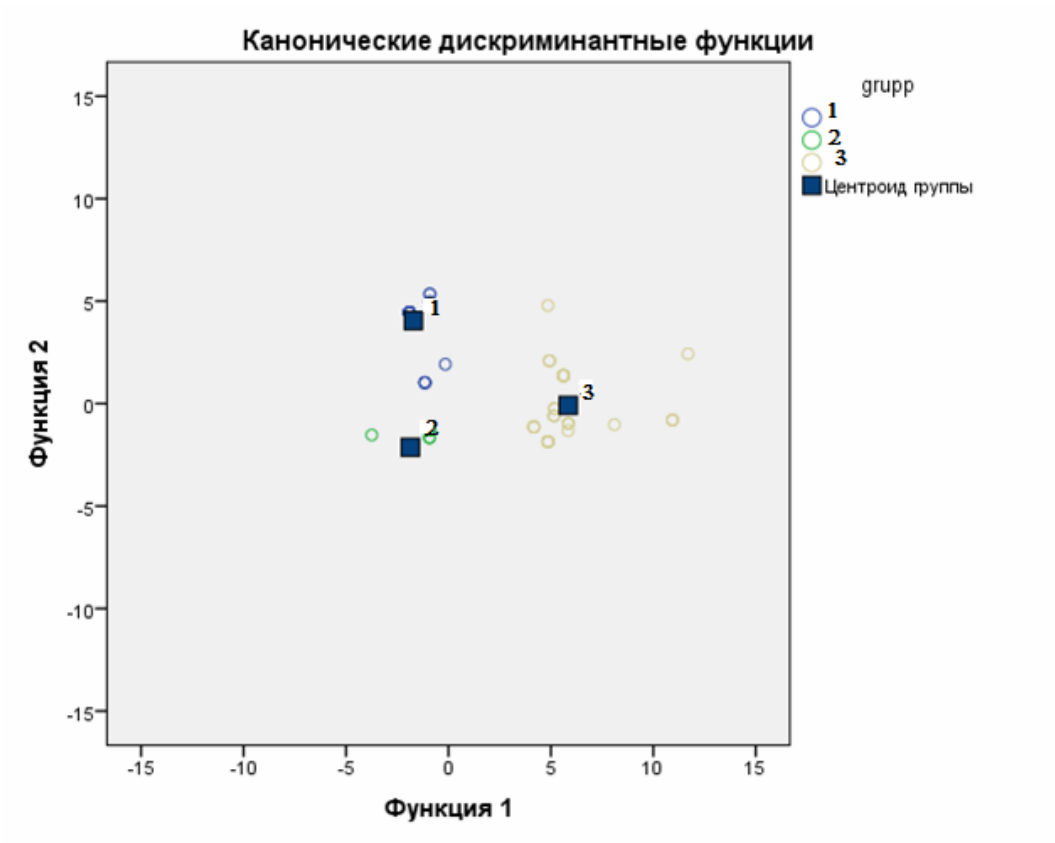
Таблица 3.2.10. – Ненормированные канонические дискриминантные функции вычеслены в центроидах групп

Группы	Функция	
	1	2
1	-1,710	4,049
2	-1,858	-2,135
3	5,845	-0,088




Канонические дискриминантные функции
grupp = 2
Центроид группы
Центроид группы
Функция 2
Функция 1
15
10
5
0
-5
-10
-15
-15
-10
-5
0
5
10
15


Канонические дискриминантные функции
grupp =3
Центроид группы
Центроид группы
Функция 2
Функция 1
15
10
5
0
-5
-10
-15
-15
-10
-5
0
5
10
15



Наибольший вклад для отнесения пациентки в каждую конкретную группу вносят переменные “гиперандрогения” и “ гиперпролактинемия” в функции 1 и “гипопрогестеронемия” и “нормальный уровень гормонов” в функции 2.

Выражение для дискриминантной функции приведено на основании таблицы ненормированных коэффициентов:

$$F_1(x) = -1{,}152-0{,}998(A_1)+0{,}984(A_2)-0{,}756(A_3)-0{,}757(A_4)+6{,}077(A_5)+6{,}763(A_6)-2{,}831(A_7)$$

$$F_2(x) = 1{,}028+0{,}893(A_1)+0{,}538(A_2)+3{,}424(A_3)-3{,}225(A_4)+1{,}059(A_5)+0{,}337(A_6)-0{,}223(A_7)$$

Например: Пациентка А., 27 лет, у которой при обследовании в цервикальном канале не был обнаружен Staphylococcus epidermidis (A_1=0), был выявлен Enterococcus zymogenes (A_2=1), имелись отклонения в содержании стероидных и яичниковых гормонов (A_3=0), а именно: гипопрогестеронемия (A_4=1), гиперандрогения (A_6=1), но отсутствовала гиперпролактинемия (A_5=0), не зарегистрировано асимметрии толщины М-эха по результатам УЗИ (A_7=0).

```
   -16,0     -12,0      -8,0      -4,0        ,0       4,0       8,0      12,0      16,0
       +---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+
 16,0 +                                                                 13              +
      I                                                                13              I
      I                                                               13               I
      I                                                              13                I
      I                                                             13                 I
      I                                                            13                  I
 12,0 +          +         +         +         +         +        13         +         +
      I                                                         13                     I
      I                                                         13                     I
      I                                                        13                      I
      I                                                       13                       I
      I                                                      13                        I
  8,0 +          +         +         +         +         +   13    +         +         +
      I                                                    13                          I
      I                                                   13                           I
      I                                                  13                            I
      I                                                 13                             I
      I                                                13                              I
  4,0 +          +         +         +     *   +       13+         +         +         +
      I                                               13                               I
      I                                              13                                I
      I                                             13                                 I
      I1111111111111111111111111111111111111111111  13                                 I
      I2222222222222222222222222222222222222222222113                                  I
   ,0 +          +         +         +         +  223    +    *    +         +         +
      I                                            23                                  I
      I                                            23                                  I
      I                                   *         23                                 I
      I                                             23                                I
      I                                             23                                I
 -4,0 +          +         +         +         +      23 +         +         +         +
      I                                              23                                I
      I                                               23                               I
      I                                               23                               I
      I                                                23                              I
      I                                                23                              I
 -8,0 +          +         +         +         +         23        +         +         +
      I                                                 23                             I
      I                                                 23                             I
      I                                                  23                            I
      I                                                  23                            I
      I                                                   23                           I
-12,0 +          +         +         +         +         + 23      +         +         +
      I                                                    23                          I
      I                                                    23                          I
      I                                                     23                         I
      I                                                     23                         I
      I                                                     23                         I
-16,0 +                                                      23                        +
       +---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+
   -16,0     -12,0      -8,0      -4,0        ,0       4,0       8,0      12,0      16,0
```

Выражение для дискриминирующей функции будет следующим:

$F_1(x)$ =-1,152+0+0,984-0-0,757+0+6,763+0=5,838

$F_2(x)$ =1,028+0+0,538+0-3,225+0+0,337-0=-1,322

На территориальной карте находим оси, проходящие через полученные координаты F_1 и F_2, и откладываем точку пересечения. Точка пересечения данных функций находится в области группы III, следовательно, пациентка А. относится к группе больных с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников.

Таким образом, основными проявлениями ХЭ являются нарушения репродуктивной функции: невынашивание беременности (68,3 %), бесплодие (11,2 %); нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл (24,8 %), аномальные маточные кровотечения (19,3 %); болевой синдром: дисменорея (25,5 %), хроническая тазовая боль (21,7 %), диспареуния (21,7 %). При ХЭ и нормальной функции яичников болевой синдром и нарушения менструальной функции встречаются достоверно реже, а невынашивание беременности – достоверно чаще, чем у женщин с ХЭ и нарушенной функцией яичников.

При ХЭ и нарушенной функции яичников (недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция) достоверно реже, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников, встречается нормальный биоценоз влагалища, а кандидозный вагинит достоверно чаще. Спектр микроорганизмов, выделенных из цервикального канала и полости матки, сходный и не имеет существенных отличий у женщин с ХЭ и различной функцией яичников. В биоптатах эндометрия возбудители репродуктивно-значимых инфекций обнаруживаются чаще, чем в цервикальном канале, особенно это касается хламидий и ВПГ. У женщин с ХЭ и ановуляцией в эндометрии достоверно чаще регистрируются Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus zimogenes, Enterococcus zimogenes и Gardnerella vaginalis. Инфицирование эндометрия чаще происходит на фоне вагинальных инфекций, что может свидетельствовать о восходящем инфицировании и подчеркивает значимость выявления и коррекции нарушений биоценоза влагалища.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ И РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ

Изучен эндометрий 161 пациентки с этиологически и гистологически верифицированным ХЭ. Среди обследованных было 43 женщины с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом (1-я группа), 80 больных с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла (2-я группа), 38 женщин с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников (3-я группа). 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности, составили группу контроля.

У всех пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп гистологически был диагностирован ХЭ. Для объективизации суждений о сущности, степени выраженности и динамике структурных изменений слизистой оболочки матки в процессе лечения ХЭ пользовались разработанным ранее [40]полуколичественным методом оценки лимфоцитарной инфильтрации, плазматизации и фибротизации стромы эндометрия в биопсийном материале. Для характеристики степени активности воспалительного процесса в систему анализа структурных изменений эндометрия был введён блок оценки выраженности гранулоцитарной (нейтрофильные гранулоциты) инфильтрации слизистой оболочки матки [5].Система оценочных критериев, условно выраженных в баллах, представлена ниже.

Степень выраженности гранулоцитарной инфильтрации стромы и желез эндометрия

1 балл – в строме слизистой оболочки матки видны диффузно расположенные немногочисленные нейтрофильные гранулоциты (низкая степень активности хронического воспалительного процесса);

2 балла – в строме эндометрия располагаются многочисленные нейтрофильные гранулоциты с тенденцией к их очаговым скоплениям (умеренная степень активности хронического воспалительного процесса);

3 балла – в строме эндометрия определяются многочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты, а также их скопления в строме и просвете желез (высокая степень активности хронического воспалительного процесса).

Степень выраженности лимфоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки матки

1 балл – в строме эндометрия располагаются диффузно рассеянные одиночные лимфоциты;

2 балла – в строме слизистой оболочки матки обнаруживаются многочисленные диффузно рассеянные лимфоциты без тенденции к очаговым скоплениями;

3 балла – в строме эндометрия наряду с диффузно рассеянными лимфоцитами видны их очаговые скопления, но без образования фолликулов;

4 балла – в гистологическом срезе эндометрия выявляется разное количество диффузно рассеянных лимфоцитов и лимфоцитарные фолликулы.

Степень выраженности инфильтрации стромы эндометрия плазматическими клетками

1 балл – в строме эндометрия располагаются единичные плазматические клетки;

2 балла – в строме слизистой оболочки матки выявляются диффузно рассеянные одиночные плазмоциты;

3 балла – в строме эндометрия наряду с диффузно рассеянными плазматическими клетками обнаруживаются их очаговые скопления.

Степень выраженности фибротизации стромы слизистой оболочки матки

А. Фибробластическая трансформация клеток стромы

1 балл – в строме эндометрия обнаруживаются отдельные мелкие поля из клеток фибробластического ряда;

2 балла – в тканевом срезе слизистой оболочки матки в строме располагаются многочисленные мелкие скопления фибробластов;

3 балла – в строме эндометрия определяются крупные поля из фибробластических клеток.

Б. Фиброз стромы

1 балл – в тканевом срезе эндометрия в строме определяются немногочисленные мелкие поля, содержащие фуксинофильные волокнистые структуры;

2 балла – в строме эндометрия видны многочисленные мелкие поля из фуксинофильных коллагеновых волокон;

3 балла – в тканевом срезе слизистой оболочки матки в строме располагаются крупные поля коллагеновых волокон.

При морфологическом исследовании эндометрия выявлены значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез (гландулоцитов), различно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов.

Дистрофические изменения различной степени выраженности поверхностных эпителиоцитов, гландулоцитов желез и клеток стромы эндометрия обнаруживаются у абсолютного большинства обследованных женщин (154; 95,7 %). При вирусном, бактериальном и хламидийном генезе ХЭ альтеративные расстройства компонентов слизистой оболочки матки наблюдаются значительно чаще и наиболее выражены. При этом определяются глубокие дистрофические расстройства как покровных эпителиоцитов и клеток желез, так и клеток стромы эндометрия (рисунок 4.1) в виде явлений распространенного кариопикноза и кариорексиса, плазмолизиса некоторых клеточных элементов вплоть до мелких очагов некробиоза и некроза эпителиоцитов.

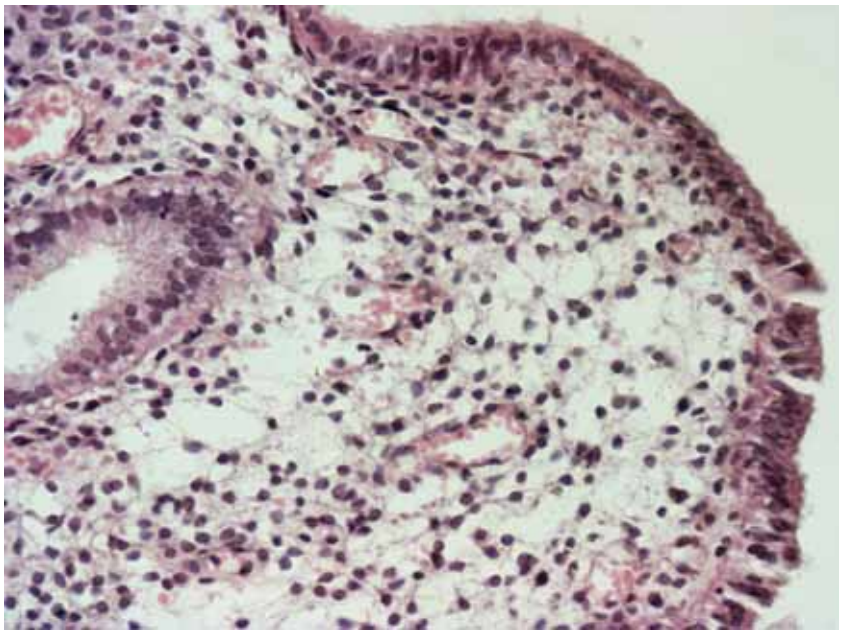


Рисунок 4.1. - Выраженные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и гландулоцитов желез эндометрия при хроническим эндометрите бактериальной природы

Окраска гематоксилином и эозином, х400.

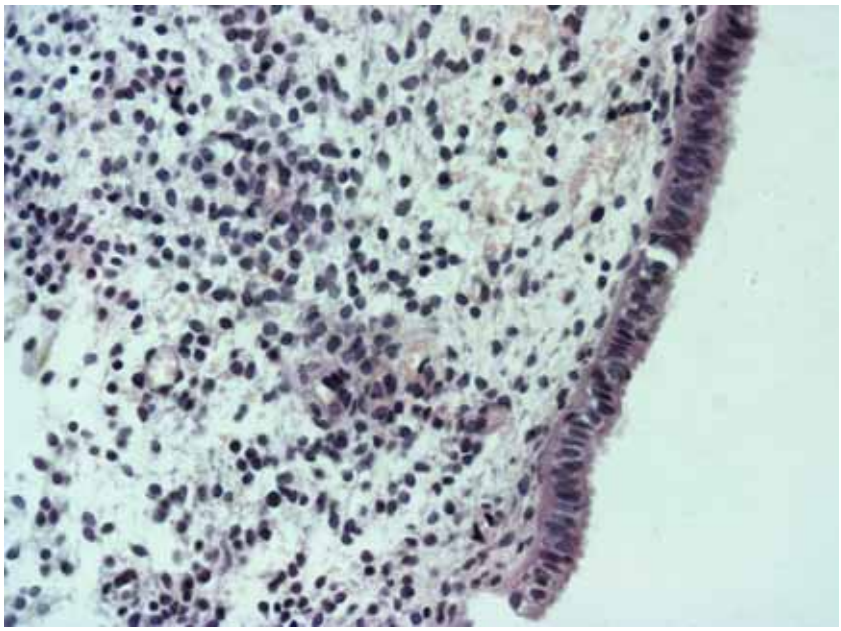


Рисунок 4.2. Лёгкие дистрофические расстройства покровного эпителия эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом микоплазменного генеза

Окраска гематоксилином и эозином, х400.

В биоптатах эндометрия пациенток с ХЭ микоплазменного и смешанного инфекционного происхождения наблюдаются альтеративные изменения отдельных групп покровных клеток и эпителиоцитов желез слабой или умеренной степени выраженности в виде пикноза ядер, эозинофильной зернистости цитоплазмы и гиалиново-капельных изменений гландулоцитов (рисунок 4.2).

Во всех наблюдениях сравниваемых групп выявляется различно выраженная лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки матки.

Наиболее часто при ХЭ в строме слизистой оболочки матки регистрируется умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоплазмоцитарных элементов. Лимфоциты диффузно рассеяны в интерстиции эндометрия, реже встречаются их очаговые скопления (по 4-6 клеток в поле зрения) без формирования фолликулов (3 балла) (рисунок 4.3), которые иногда располагаются вокруг сосудов и маточных желез. Здесь же видны диффузно рассеянные одиночные плазмоциты по 2-4 в поле зрения (2 балла).

Иногда при ХЭ регистрируются явления продуктивного васкулита в базальном эндометрии, часто сопровождающегося дистрофическими изменениями и некробиозом эндотелиоцитов. В интерстиции слизистой оболочке матки видна скудная воспалительноклеточная инфильтрация, элементы которой представлены макрофагами, лимфоцитами и гистиоцитами, располагающимися в виде мелких скоплений. Лимфоциты и плазмоциты встречаются в виде одиночных диффузно рассеянных клеток, местами лежащих по 2-4 вместе (1 балл), сопровождающих сосуды и эндометриальные железы. Такими же топическими характеристиками отличаются и плазмоциты (1-2 балла) (рисунок 4.4). ХЭ с описанной структурной характеристикой зачастую имеет вирусную природу.

В некоторых наблюдениях наряду со значительными дистрофическими изменениями покровных эпителиоцитов и клеток желез, отмечается выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация стромы слизистой оболочки матки.

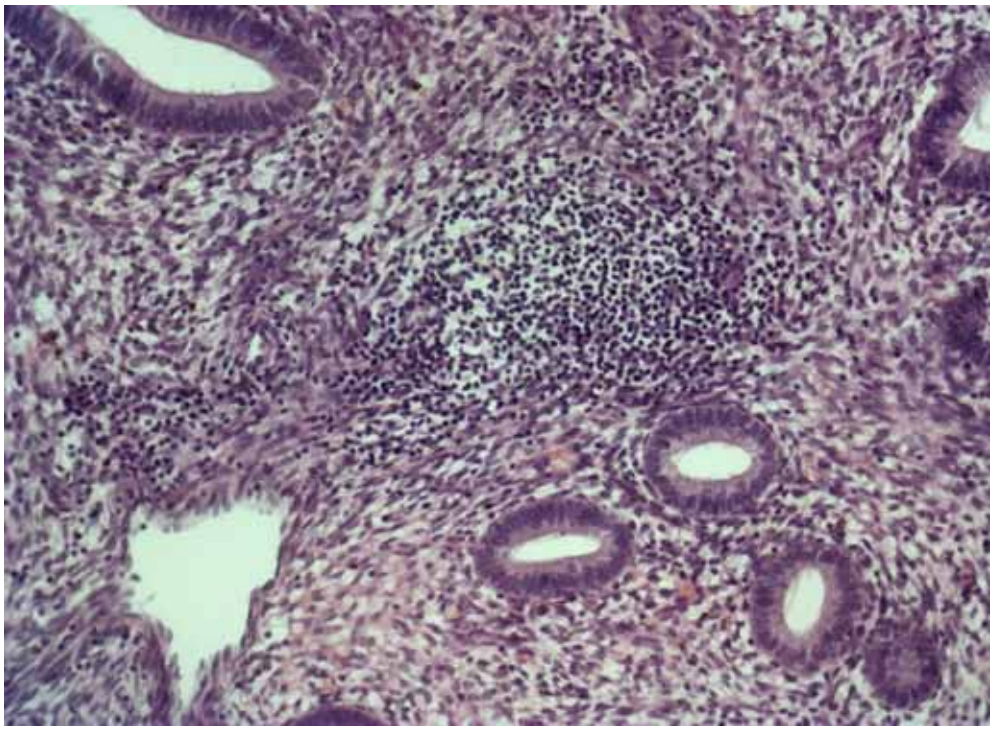


Рисунок 4.3. - Умеренная лимфоцитарная инфильтрация стромы эндометрии (2-3 балла) при микоплазменном генезе хронического эндометрита

Умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с диффузно рассеянными лимфоцитами в интерстиции слизистой оболочки матки и очаговыми скоплениями лимфоцитов без четкого формирования фолликулов.

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

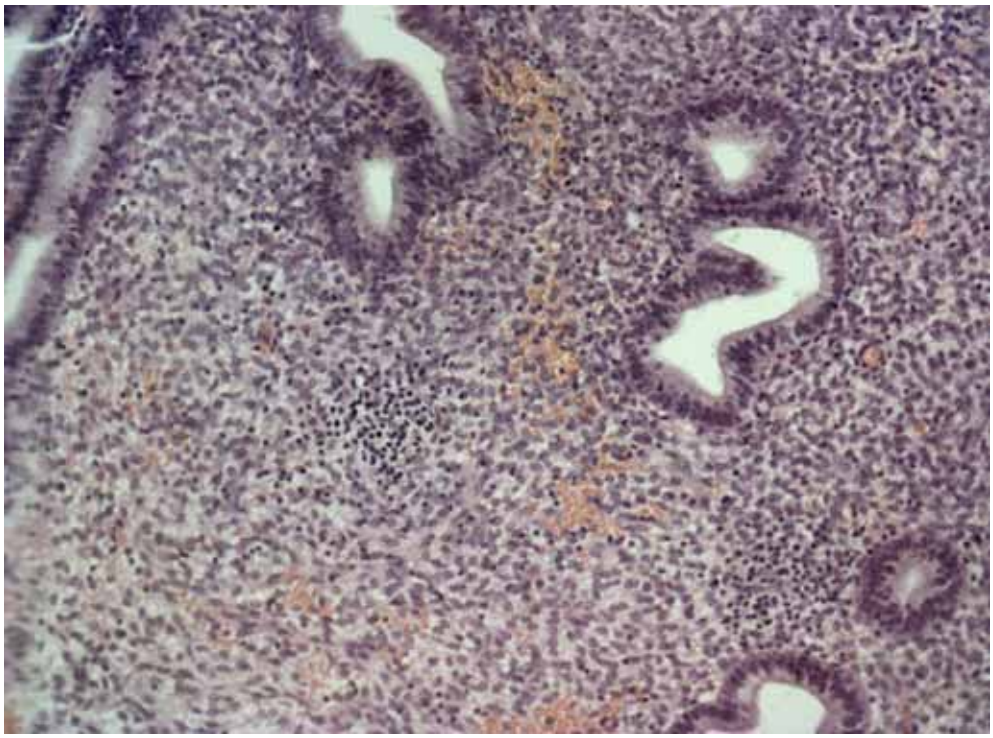


Рисунок 4.4. - Лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки матки (1-2 балла) при хроническом эндометрите вирусного происхождения

Скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация с расположением её элементов в виде одиночных диффузно рассеянных клеток.

Окраска гематоксилином и эозином. х200.

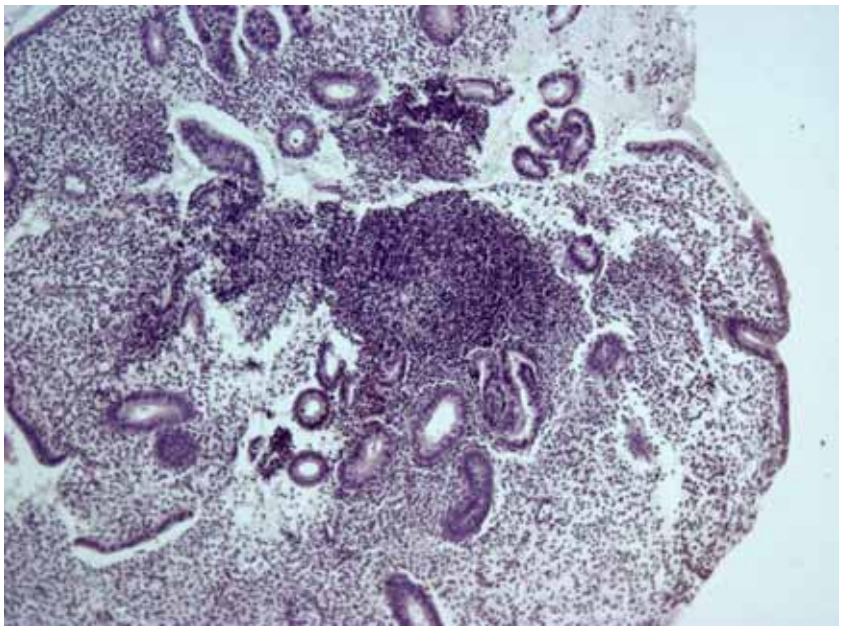
При этом обнаруживается значительное количество диффузно рассеянных лимфоцитов, местами с формированием лимфоцитарных фолликулов без герминативных центров (4 балла) (рисунок 4.5). Плазмоциты располагаются в строме слизистой оболочки матки диффузно, причем повсеместно выявляются их скопления по 6-8 клеток в поле зрения (3 балла), нередко в перигландулярных и периваскулярных пространствах. В этиологическом аспекте эти наблюдения ХЭ закономерно имеют бактериальный генез.

Среди элементов воспалительно-клеточного инфильтрата при ХЭ в биоптатах всех групп присутствуют нейтрофильные гранулоциты с наименьшим представительством этих клеток при ХЭ микоплазменного, вирус-

ного и хламидийного происхождения. Это указывает на низкую степень активности хронического воспалительного процесса при этих этиологических вариантах ХЭ (рисунок 4.6).

Напротив, при микст- и бактериальном генезе ХЭ степень активности воспалительного процесса расценена как умеренная. При этом в строме эндометрия определяются умеренно представленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты (2 балла). В единичных случаях при ХЭ бактериального происхождения регистрируется высокая степень активности хронического воспалительного процесса, что сопровождается инфильтрацией стромы слизистой оболочки матки многочисленными диффузно расположенными нейтрофильными гранулоцитами с тенденцией к их очаговым скоплениям вперемежку с лимфоцитами и наличию элементов инфильтрата в просветах эндометриальных желёз (3 балла) (рисунок 4.7).

Во всех наблюдениях ХЭ клетки стромы эндометрия претерпели фибробластическую трансформацию. Чаще всего фибробласты формируют крупные поля, расположенные как вокруг желез и сосудов, так и вне связи с этими структурами (3 балла) (рисунок 4.8). При этом закономерно в строме слизистой оболочки матки обнаруживаются мелкие и крупные поля фиброза (2-3 балла) с выраженной фуксинофилией (с учетом тинкториальных свойств волокон соединительной ткани – преобладание коллагена I типа).



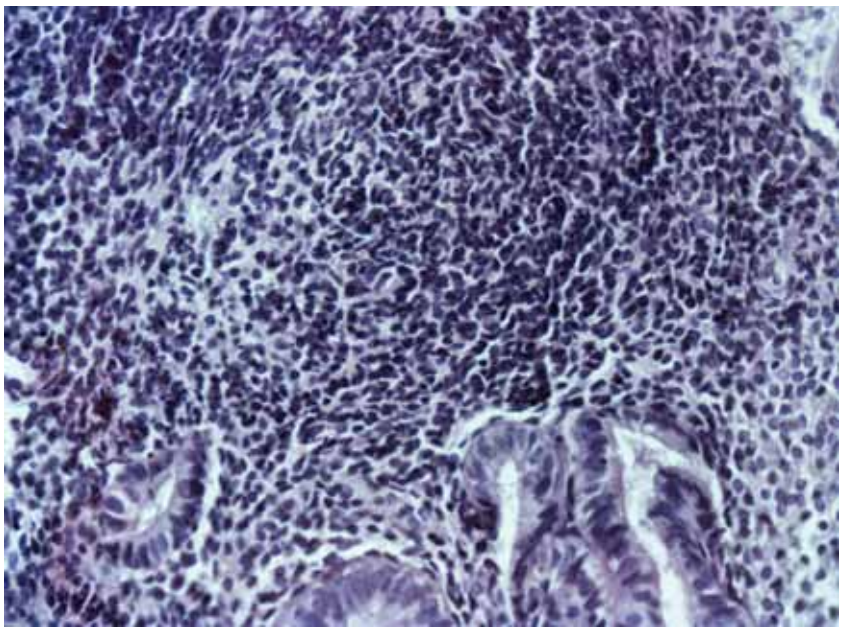


Рисунок 4.5. - Лимфоплазмоцитарная инфильтрация стромы эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом бактериального генеза

а – выраженные скопления лимфоцитов с формированием лимфоцитарных фолликулов без герминативных центров (4 балла);

б – деталь рисунка 4.5, а.

Окраска гематоксилином и эозином. а – х200, б – х600.

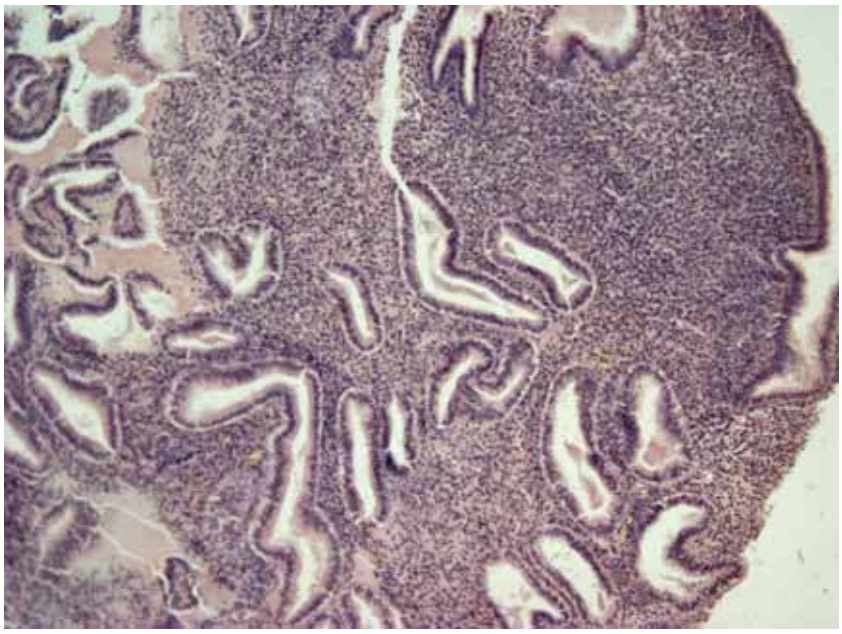


Рисунок 4.6. - Морфологическая характеристика хронического эндометрита вирусной этиологии низкой степени активности воспалительного процесса

Немногочисленные диффузно расположенные в строме эндометрия нейтрофильные гранулоциты (1 балл).

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

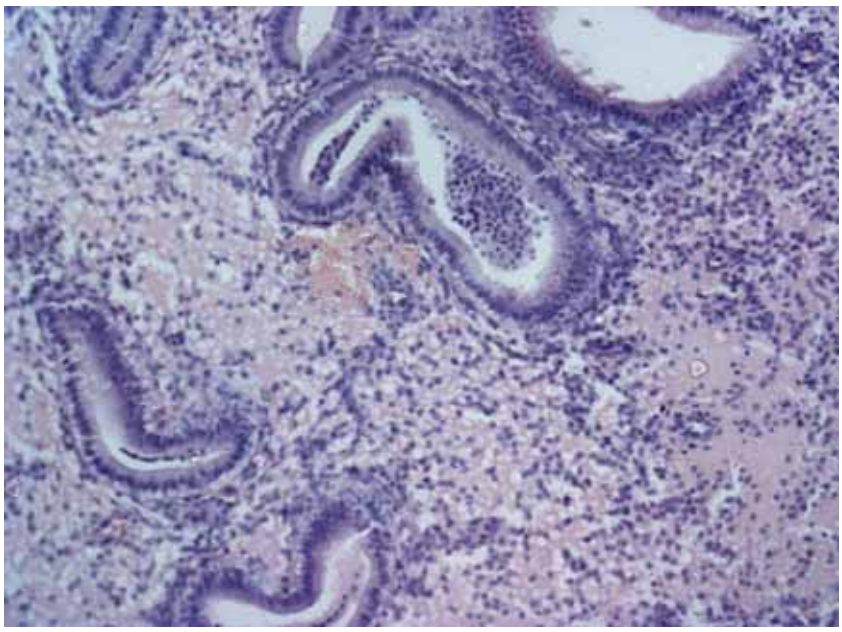


Рисунок 4.7. - Структурные изменения при хроническом эндометрите бакте риальной природы высокой степени активности воспалительного процесса

Многочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты в строме эндометрия, вокруг желёз и в просветах железистых ацинусов (3 балла).

Окраска гематоксилином и эозином, х400.

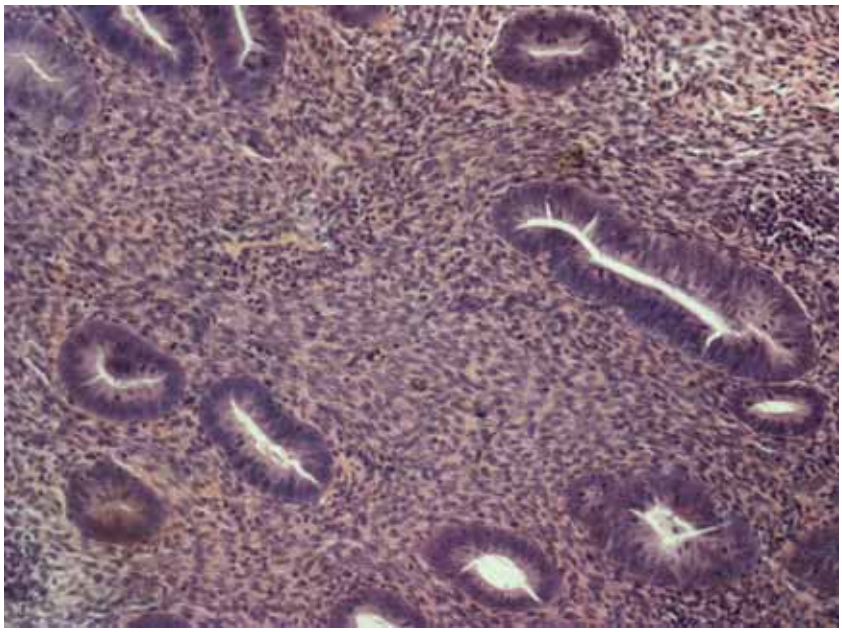


Рисунок 4.8. - Фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия при хроническом эндометрите вирусного генеза Фибробласты формируют мелкие и крупные поля в интерстиции слизистой оболочки матки (2-3 балла), расположенные как вокруг желез и сосудов, так и вне этих структур.

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

Рисунок 4.9. - Значительное увеличение количества фибробластов в строме слизистой оболочки матки (3 балла) у пациентки с хроническим эндометритом хламидийного происхождения

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

В строме эндометрия пациенток с ХЭ вирусного и бактериального происхождения закономерно определяются крупные поля из фибробластов (3 балла) среди мультифокусных разрастаний фуксинофильных волокон в виде мелких полей (2 балла). Для хламидийного ХЭ характерна значительная фибропластическая перестройка элементов стромы (3 балла) (рисунок 4.9).

Что касается степени фибротизации стромы слизистой оболочки матки при хламидийном генезе страдания, то в интерстиции эндометрия повсеместно определяются крупные поля из фибробластов (3 балла) среди обширных фуксинофильных разрастаний коллагеновых волокон, зачастую с явлениями гиалиноза, что свидетельствует о выраженном и распространенном фиброзе слизистой оболочки матки (рисунок 4.10).

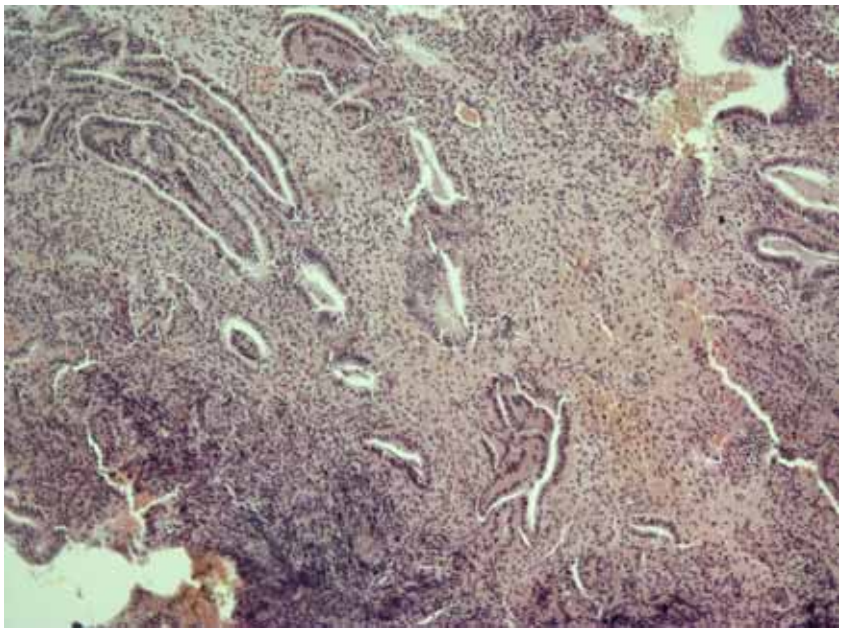


Рисунок 4.10. - Выраженный фиброз стромы слизистой оболочки матки (3 балла) с атрофией эпителиоцитов маточных желез у пациентки с хроническим эндометритом хламидийного происхождения *Окраска гематоксилином и эозином, х200.*

Для анализа состояния рецептивности эндометрия – комплекса структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки с чёткими хронологическими и пространственными константами, определяющего спо-

собность эндометрия к имплантации [46], на материале образцов эндометрия пациенток всех анализируемых групп нами изучен характер секреторных преобразований, количества пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и лейкемия-ингибирующему фактору (LIF).

При морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки матки 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности, оказалось, что картина строения эндометрия этих пациенток группы контроля соответствует средней стадии фазы секреции менструального цикла. Функциональный слой эндометрия выглядит высоким, его глубокая фракция – губчатой. В этой фракции железистые крипты развиты значительно, штопорообразной формы, тесно прилежат друг к другу, строма представлена скудно. Поверхностная фракция функционального слоя, напротив, выглядит компактной, железы менее извиты, волокнистый и клеточный компартменты стромы значительны. Поверхностный эпителий компактного слоя высокий цилиндрический, не секретирующий. Большая часть округлых, светлых, пузырьковидных ядер гландулоцитов желёз ориентированы базально, их апикальные отделы куполообразные либо нечёткие, с признаками апокринной секреции в просвет железы, содержат ШИК-позитивный мелкодисперсный гранулированный материал, который выявляется и в растянутых складчатых просветах железистых крипт (рисунок 4.11).

Строма эндометрия рыхлая, умеренно отёчная, особенно в поверхностном отделе функционального слоя. Здесь обнаруживается децидуаподобная периваскулярная реакция клеточных элементов, которые выглядят крупными, округлыми или полигональными, а их цитоплазма содержит ШИК-позитивный материал. Видны островки предецидуальных клеток, которые наиболее диффузно распространены в компактной фракции функционального слоя, особенно в его поверхностных отделах, и напоминают вид «булыжной мостовой» (рисунок 4.12).

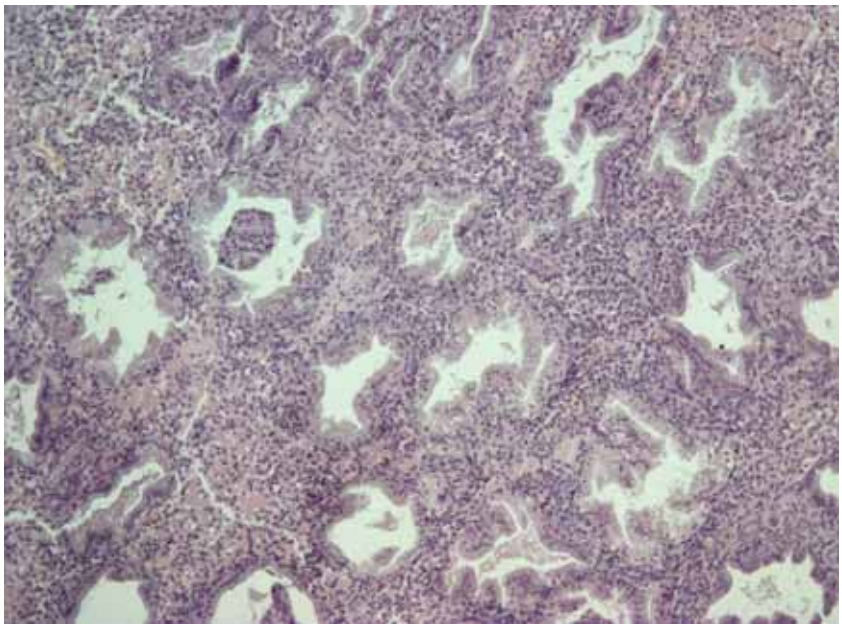


Рисунок 4.11. - Эндометрий средней стадии фазы секреции менструального цикла у пациентки группы контроля

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

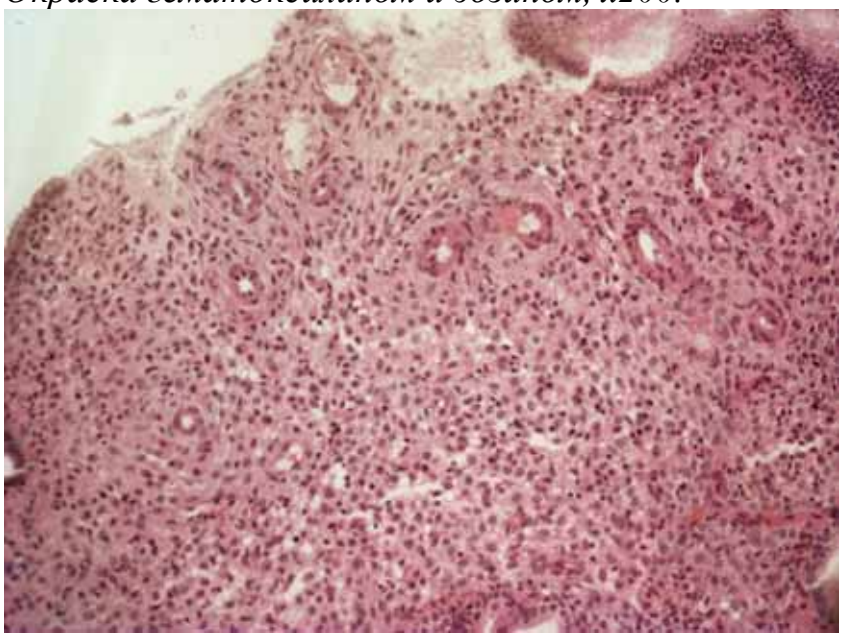


Рисунок 4.12. - Децидуальная трансформация клеток стромы эндометрия средней стадии фазы секреции менструального цикла у пациентки группы контроля Окраска гематоксилином и эозином, х200.

Спиральные артерии образуют «клубки», значительно извиты, выявляются как в спонгиозном, так и в самых поверхностных отделах компактного

слоя (рисунок 4.13). «Клубки» спиральных артерий при снижении отёка стромы выражены наиболее чётко. Венулы эндометрия расширены.

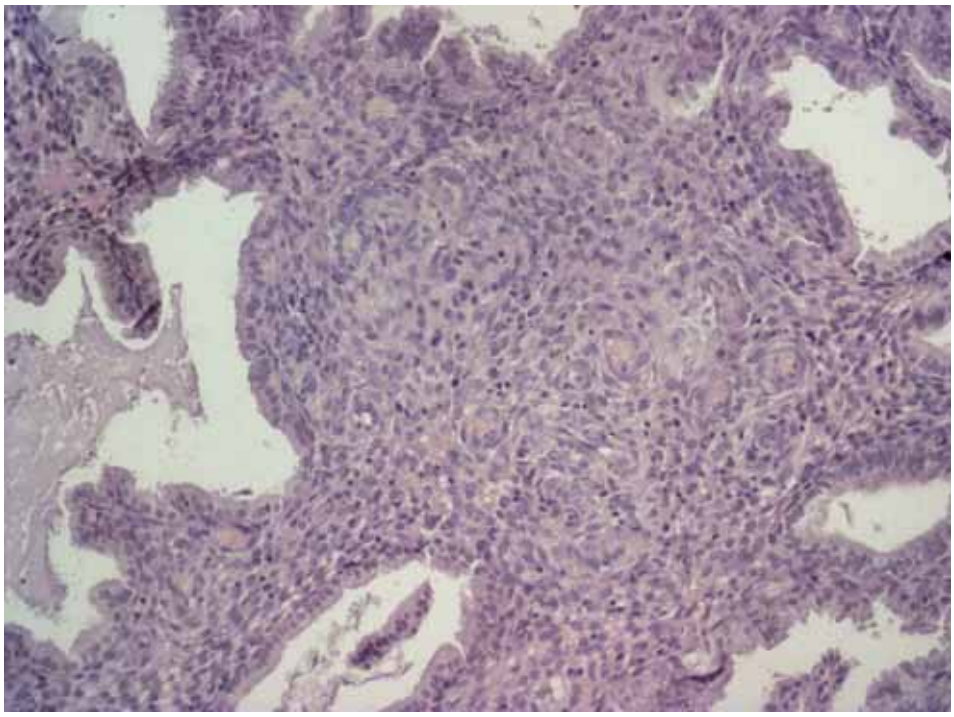


Рисунок 4.13. – «Клубки» спиральных артерий в строме эндометрия средней стадии фазы секреции менструального цикла у пациентки группы контроля

Окраска гематоксилином и эозином, х200.

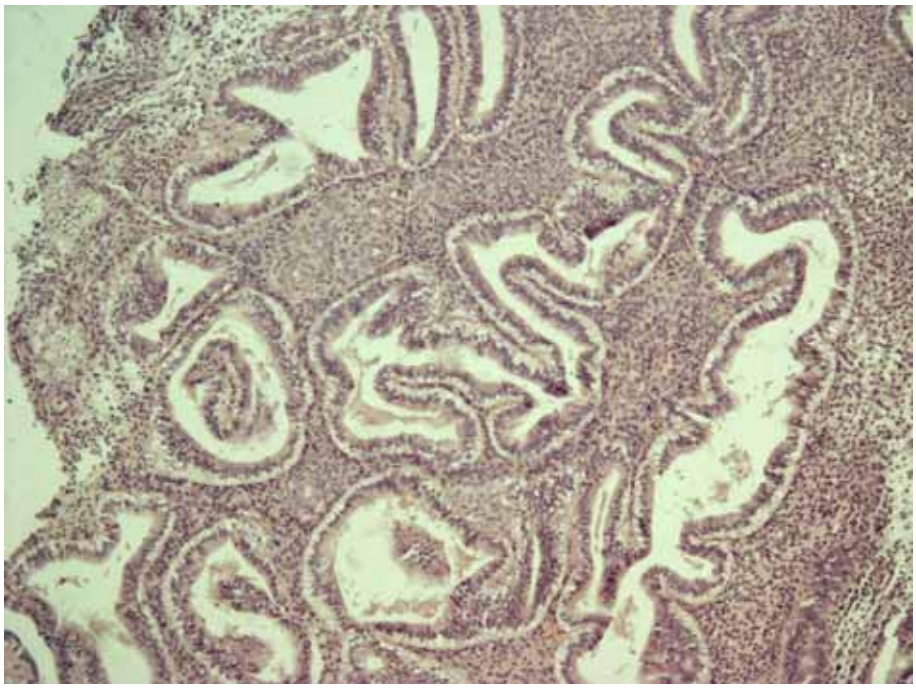
Как было отмечено, такая картина строения эндометрия соответствует средней стадии фазы секреции менструального цикла. Она зарегистрирована также у 8 из 43 (18,6 %) пациенток 1-й группы с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом. Вместе с тем, в большинстве наблюдений этой группы (35 женщин, 81,4 %) структурные изменения эндометрия соответствовали ранней стадии фазы секреции менструального цикла. При этом толщина эндометрия умеренная, но существенно ниже, чем в среднюю стадию фазы секреции. Поверхностный эпителий высокий цилиндрический, цитоплазма гомогенная, не вакуолизирована. Железистые крипты выглядят расширенными, умеренно извитыми, однотипными, правильно расположенными

в рыхлой строме. В абсолютном большинстве гландулоцитов желез определяются крупные субнуклеарные вакуоли, оттесняющие округло-овальные богатые хроматином ядра в средние отделы клеток, где они располагаются в одних полях зрения на различном удалении от базальной мембраны, в других – на одном уровне. Внутриклеточные вакуоли дают положительную реакцию с реактивом Шиффа. Апикальный край клеток железистых крипт ровный. В некоторых гландулоцитах вакуоли частично перемещаются в апикальную часть клетки, оттесняя ядро в базальном направлении. Цитоплазма клеток слабо-базофильная, изредка встречаются единичные митозы физиологического типа (рисунок 4.14).

Строма эндометрия разрыхлена, сочная, полнокровная, иногда с очагами кровоизлияний под покровным эпителием. Спиральные артерии имеют извитой вид, но характерных для средней стадии фазы секреции «клубков» обнаружить не удаётся (рисунок 4.15).

У 78 из 80 (97,5 %) женщин 2-й группы с ХЭ и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла в биоптатах эндометрия наблюдалась картина строения слизистой оболочки матки, соответствующая ранней стадии фазы секреции менструального цикла. Лишь у 2 (2,5 %) пациенток при гистологическом исследовании материала патоморфология эндометрия соответствовала средней стадии фазы секреции.

При исследовании биоптатов эндометрия 14 (36,8 %) женщин 3-й группы с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников выявлены изменения, характерные для средней стадии фазы пролиферации менструального цикла. При этом поверхность слизистой оболочки выстлана призматическим эпителием. Железистые крипты слегка извиты. Ядра гландулоцитов железистых крипт располагаются на различном уровне, в них часты картины физиологических митозов, а в некоторых видны мелкие ядрышки и своеобразная кайма на апикальной поверхности клетки (рисунок 4.16). Строма разрыхлена, отёчная.



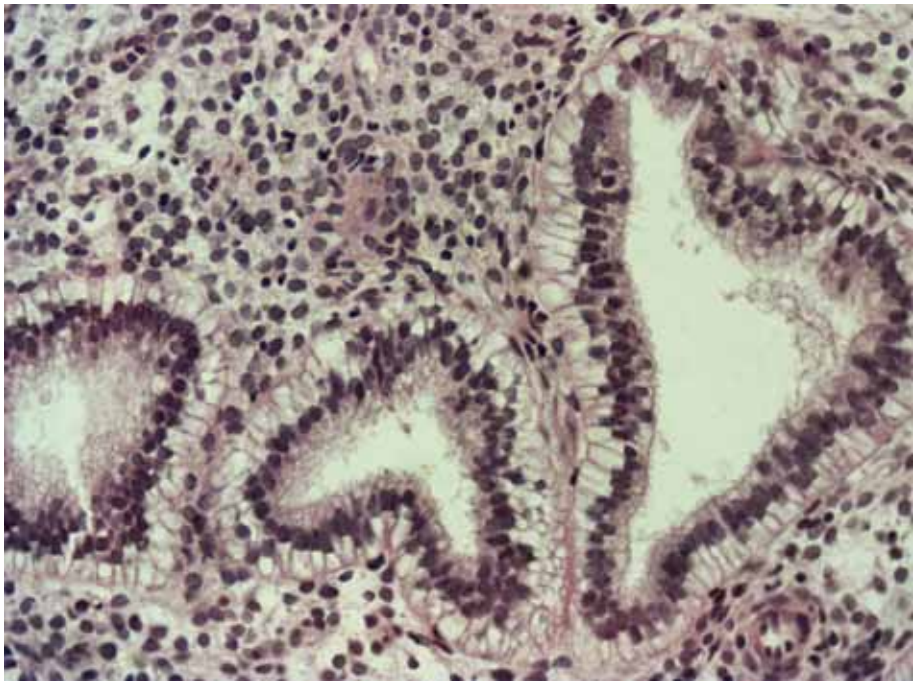


Рисунок 4.14. - Эндометрий ранней стадии фазы секреции у пациентки с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом

а – умеренно извитые расширенные железистые крипты с субнуклеарно расположенными оптически пустыми вакуолями;

б – смещение ядер эпителиоцитов в центральные отделы с ровным апикальным краем клеток.

Окраска гематоксилином и эозином. а – х200, б – х600.

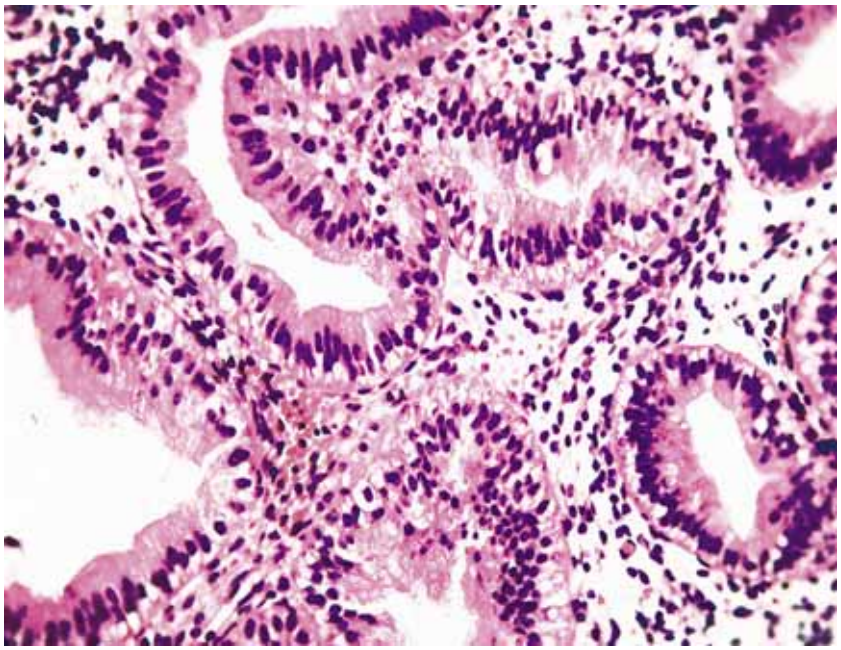


Рисунок 4.15. - Эндометрий ранней стадии фазы секреции у пациентки с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом

Спиральные артерии имеют извитой вид, характерных для средней стадии фазы секреции «клубков» не определяется.

Окраска гематоксилином и эозином. Х400.

В клетках стромы определяются мозаично расположенные картины митоза, цитоплазма бледно-базофильная в виде различимого венчика вокруг ядра. Сосуды стромы единичны, с тонкими стенками (рисунок 4.17).

У 24 (63,2 %) пациенток 3-й группы обнаружена картина строения эндометрия, характерная для поздней стадии фазы пролиферации менструального цикла. Определяется некоторое утолщение функционального слоя без чёткого деления на фракции. Железистые крипты более извиты, чем в среднюю стадию фазы пролиферации, более тесно расположены друг к другу. Лишь иногда обнаруживаются железы штопорообразной формы. Высокий цилиндрический многорядный эпителий имеет ровные и чёткие апикальные края. Ядра крупные, овальные, местами имеют единичные мелкие ядрышки. В некоторых гландулоцитах видны мелкие субнуклеарно расположенные ШИК-позитивные вакуоли (рисунок 4.18)

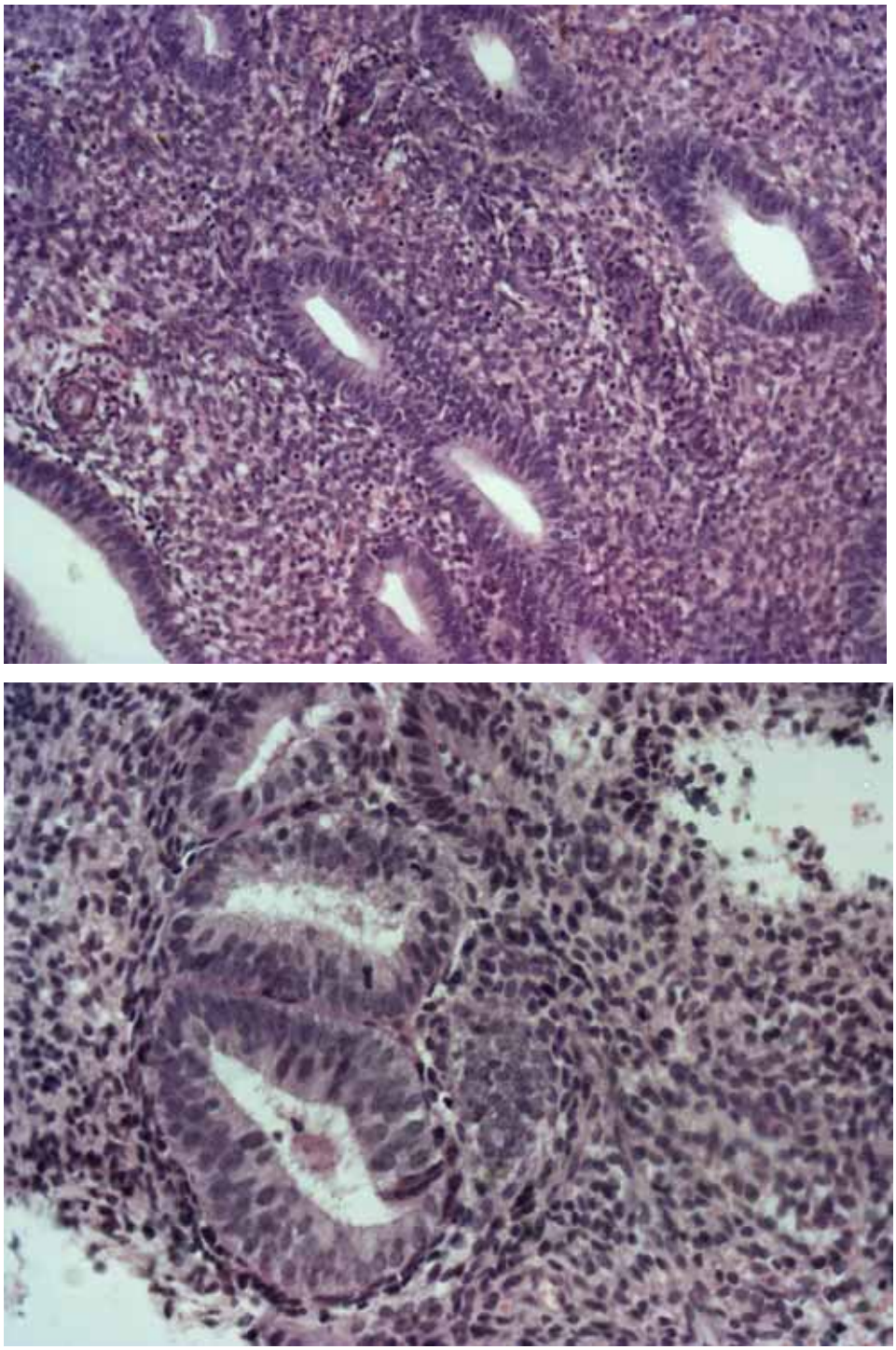


Рисунок 4.16. - Эндометрий средней стадии фазы пролиферации менструального цикла у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной функцией яичников

а – железистые крипты слегка извиты с округло-овальной формой пустых ацинусов; б – ядра гландулоцитов расположены на различных уровнях, что придаёт железистому эпителию картину многорядности

Окраска гематоксилином и эозином. а – х200, б – х400.

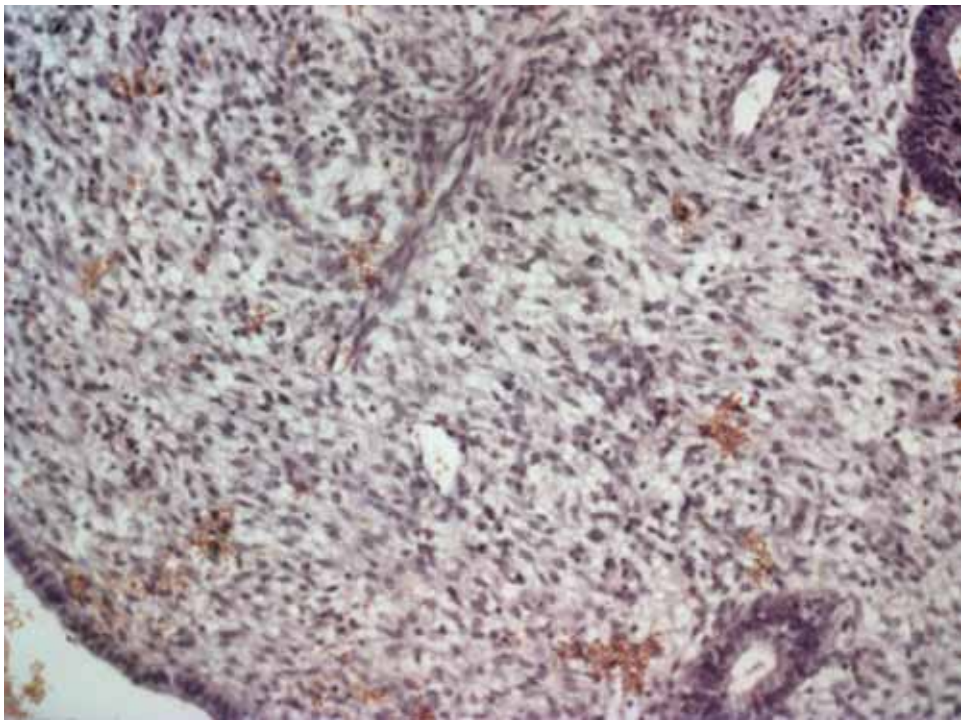
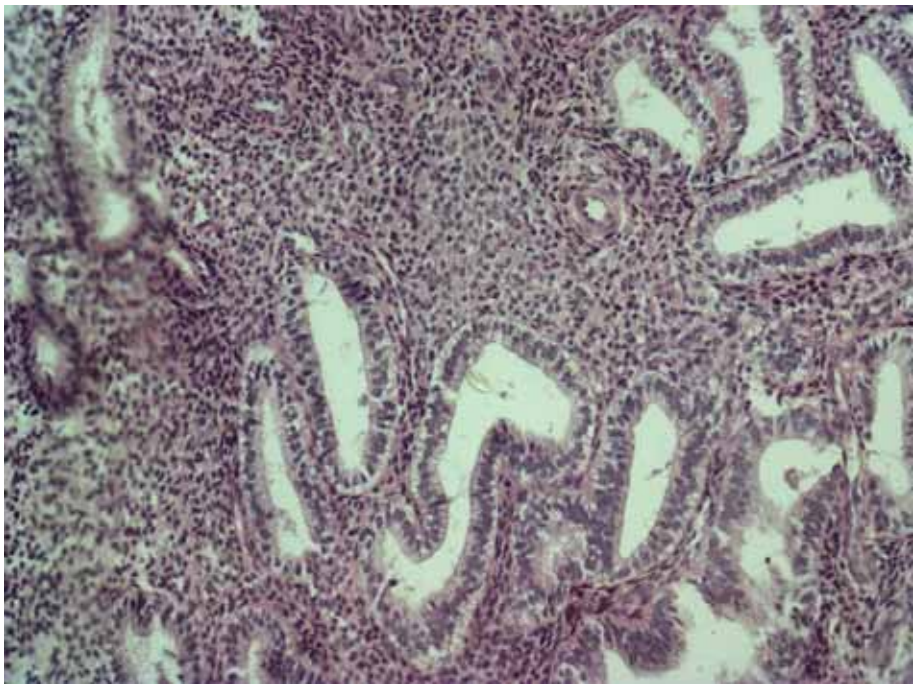


Рисунок 4.17. - Эндометрий средней стадии фазы пролиферации менструального цикла у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной дисфункцией яичников

Стромальные сосуды слизистой оболочки матки немногочисленные, тонкостенные. Фибробластическая трансформация клеток стромы. *Окраска гематоксилином и эозином. х200.*

Строма выглядит сочной, ядра соединительнотканных клеток крупные, округлые, менее интенсивно окрашены, с более представительным ободком цитоплазмы, чем при средней стадии фазы пролиферации. Межклеточное вещество бедно коллагеновой субстанцией. Спиральные артерии извиты незначительно, немногочисленны (в микропрепарате – до 2-3 рядом лежащих поперечных сечения сосуда с тонкими стенками), достигают поверхностной фракции эндометрия (рисунок 4.19).

Нами изучен характер формирования пиноподий на апикальных поверхностях покровных эпителиоцитов эндометрия с подсчётом количества клеток, имеющих эти своеобразные апикальные выпячивания цитоплазмы (таблица 4.1).



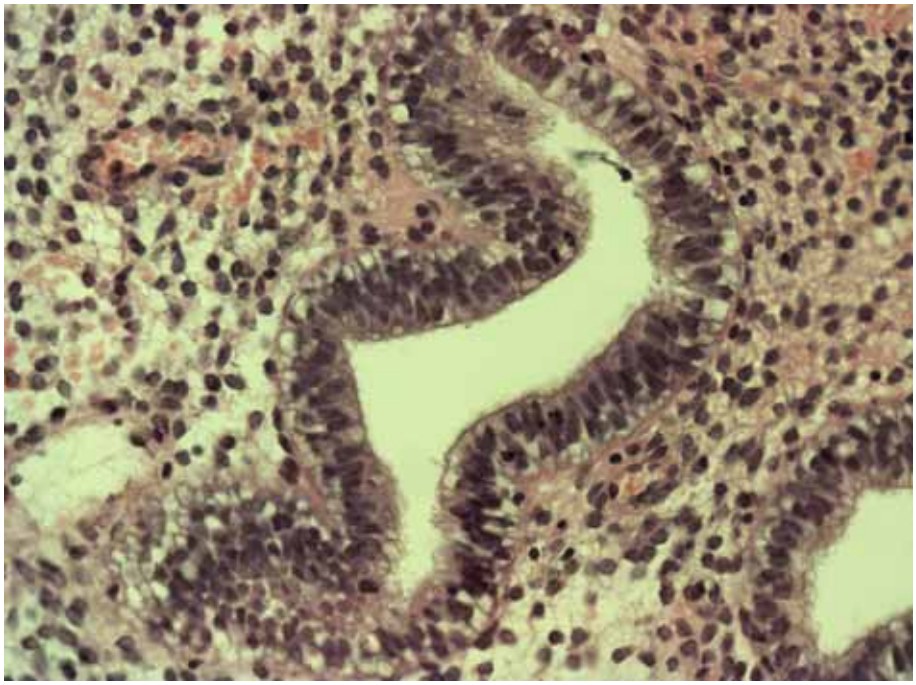


Рисунок 4.18. - Эндометрий поздней стадии фазы пролиферации менструального цикла у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной дисфункцией яичников

а – железистые крипты умеренно извиты, тесно расположены друг к другу, реже штопорообразной формы; б – высокий цилиндрический многорядный эпителий с ровными чёткими апикальными краями и мелкими субнуклеарно расположенными вакуолями в некоторых эпителиоцитах.

Окраска гематоксилином и эозином. а – х200, б – х400.

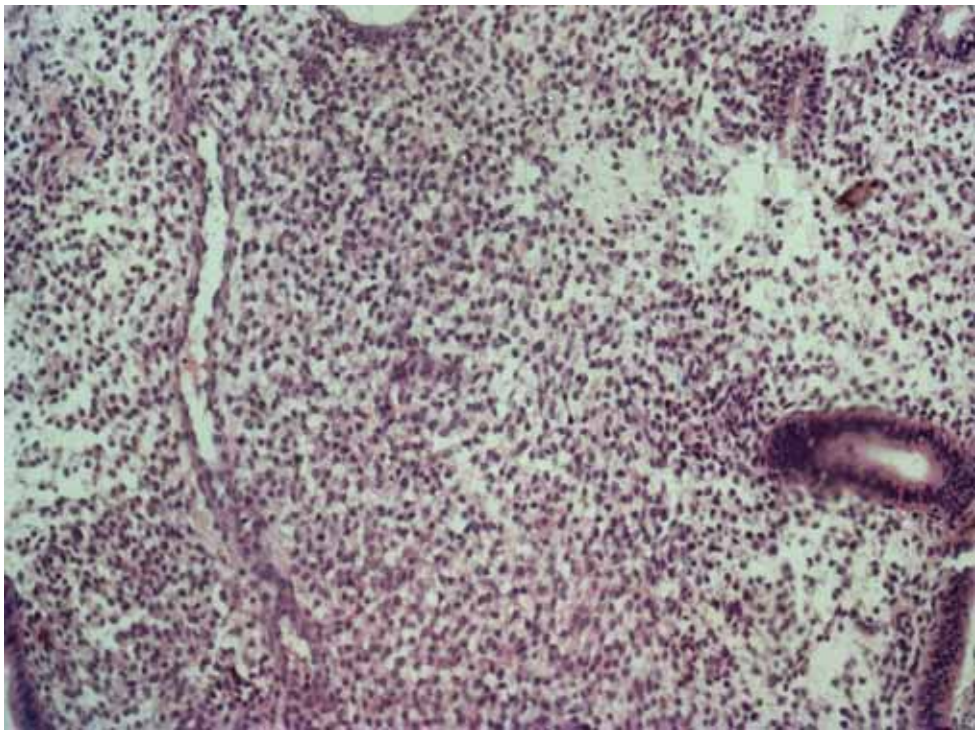


Рисунок 4.19. - Эндометрий поздней стадии фазы пролиферации менструального цикла у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной дисфункцией яичников

Межклеточное вещество бедно коллагеновой субстанцией; спиральные артерии извиты незначительно, до 2-3 рядом лежащих поперечных сечения сосуда с тонкими стенками.

Окраска гематоксилином и эозином. х200.

При этом созревающие пиноподии имели вид сливающихся апикальных реснитчатых цитоплазматических выростов. Зрелые пиноподии представляли собой булавовидные выпячивания апикальной части эпителиоцитов с вакуолизацией цитоплазмы, иногда со смещением в эту зону клеточного ядра. Увядающие пиноподии выглядели спавшимися, деструированными, напоминая структурные характеристики апокриновой секреции.

У пациенток контрольной группы число поверхностных эпителиоцитов, имеющих пиноподии, колебалось от 65 до 80 % (в среднем – 69,3±2,1 %) (Рисунок 4.20). При этом до 70 % апикальных выростов цитоплазмы покров-

ных эпителиальных клеток эндометрия имели структурные характеристики зрелых, 19,9 % - созревающих и лишь 10,1 % - увядающих пиноподий.

Таблица 4.1 – Сравнительная характеристика количества пиноподий поверхностного эпителия эндометрия при хроническом эндометрите у женщин с различным состоянием эндокринной функции яичников

Группы наблюдений	Пиноподии (%)			
	Всего (%; M±m)	из них:		
		созревающие	зрелые	увядающие
Гинекологически здоровые женщины (группа контроля; n = 20)	69,3±2,1	19,9	70,0	10,1
ХЭ + нормальный овуляторный менструальный цикл (1-я группа; n = 43)	48,7±1,7 *	78,7	18,6	4,7
ХЭ + недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (2-я группа; n = 80)	30,5±1,1 **	84,8	15,2	–
ХЭ + ановуляторная дисфункция яичников (3-я группа; n = 38)	16,7±0,3 **	94,7	5,3	-

Примечание: n – количество пациенток в группах и подгруппах; ХЭ – хронический эндометрит; *- различия достоверны (p<0,05) по отношению к группе контроля; ** - различия достоверны (p<0,01) по отношению к группе контроля.

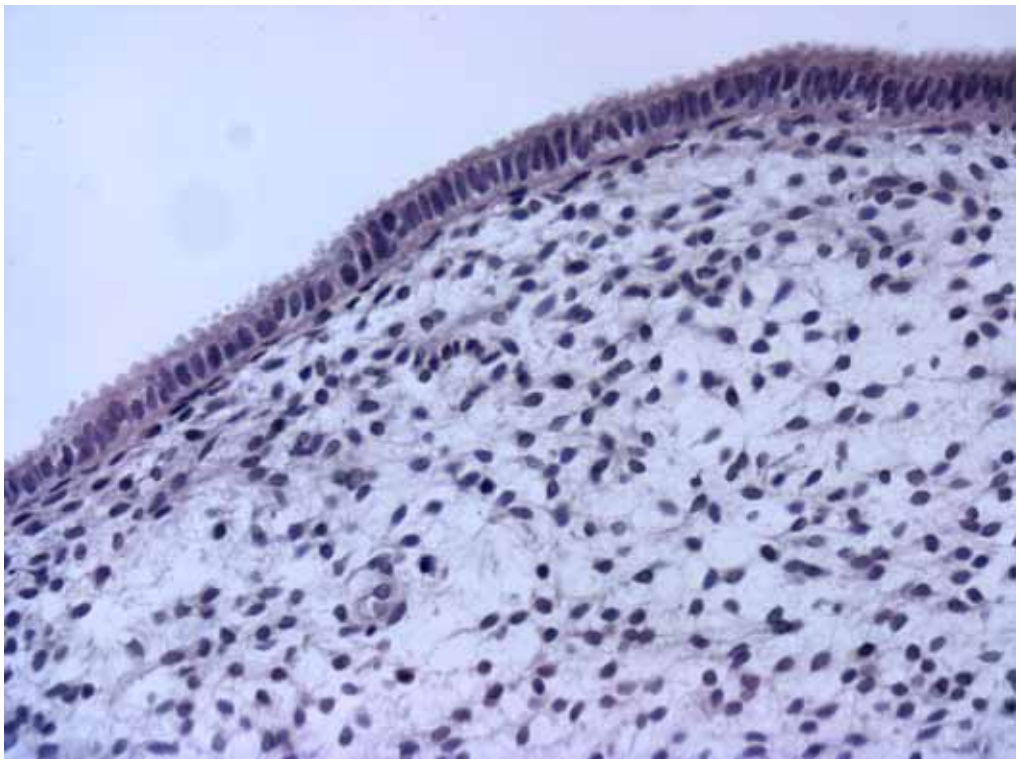


Рисунок 4.20. - Изобилующие зрелые пиноподии поверхностного эпителия эндометрия у пациентки группы контроля
Окраска гематоксилином и эозином. х600.

Поскольку среднее число эпителиоцитов с пиноподиями превышало 50 %, последние, по рекомендации H. Achache, A. Revel (2006), характеризовались как изобилующие.

У женщин с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом значения зарегистрированных эпителиальных клеток с пиноподиями были достоверно меньше ($p<0,05$), чем в группе контроля, и составляли 35-55 % (в среднем – 48,7±1,7 %; умеренные пиноподии по H. Achache, A. Revel, 2006) (Рисунок 4.21). На долю созревающих пиноподий пришлось 78,7 %, зрелых было значительно меньше (18,6 %), изредка (4,7 %) встречались эпителиоциты с увядающими пиноподиями.

Во 2-й группе пациенток (ХЭ+недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла) общее количество пиноподии-содержащих клеток покровного эпителия слизистой оболочки матки ещё более уменьшилось ($p<0,01$), колебалось в пределах от 25 до 40 % и составило в среднем

30,5±1,1 % (умеренные пиноподии по H. Achache, A. Revel, 2006) (Рисунок 4.22). Выявленные пиноподии в 84,8 % соответствовали характеристикам созревающих, в 15,2 % выглядели зрелыми. Наличия увядающих пиноподий в группе анализируемых биоптатов эндометрия не установлено

В тех наблюдениях, где выявлен ХЭ у женщин с ановуляторной дисфункцией яичников (3-я группа), клетки с созревающими (94,7 %) и зрелыми (5,3 %) пиноподиями регистрировались в диапазоне от 10 до 25 %. Среднее значение этого параметра составило всего 16,7±0,3 % ($p<0,01$ по отношению к группе контроля), что, по H. Achache, A. Revel (2006), следует расценивать как не выраженные пиноподии. Здесь, как и во 2-й группе наблюдений, также не обнаружены эпителиоциты с увядающими пиноподиями, а количество их зрелых форм было наименьшим.

Таким образом, как видно из полученных нами данных, на количество и степень зрелости пиноподий в период «окна имплантации» существенно влияют наличие ХЭ и функциональное состояние яичников. Чем значительнее выражена дисфункция последних, тем меньше представительство пиноподий вообще и их зрелых форм в частности (таблица 4.1). Полагаем, что дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и гландулоцитов желёз различной степени выраженности, обусловленные ХЭ, также способствуют значительному уменьшению уровня пиноподий и их зрелых форм.

У 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности (группа контроля), среднее значение уровня PR ядрах поверхностного эпителия эндометрия составило 124,8±8,3 балла, глан дулоцитов желёз – 148,8±7,9 балла, в ядрах клеток стромы – 212,4±11,5 балла (таблица 4.2) (Рисунок 4.23). Одноимённые значения параметров экспрессии ER оказались равными 60,8±4,5, 69,3±3,2 и 96,4±5,3 балла соответственно (рисунок 4.24).

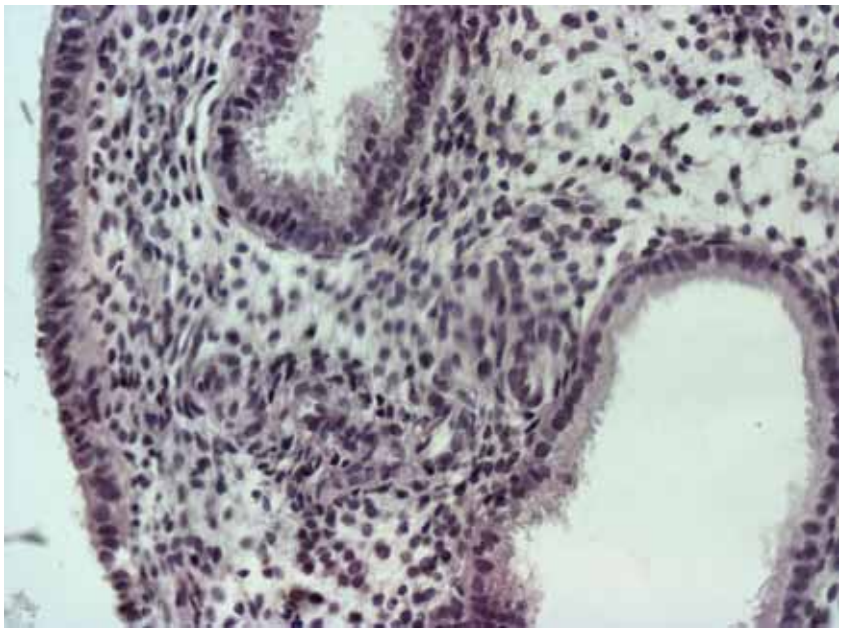


Рисунок 4.21. - Уменьшение представительства пиноподий поверхностного эпителия и гландулоцитов желёз эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом

Окраска гематоксилином и эозином. х600.

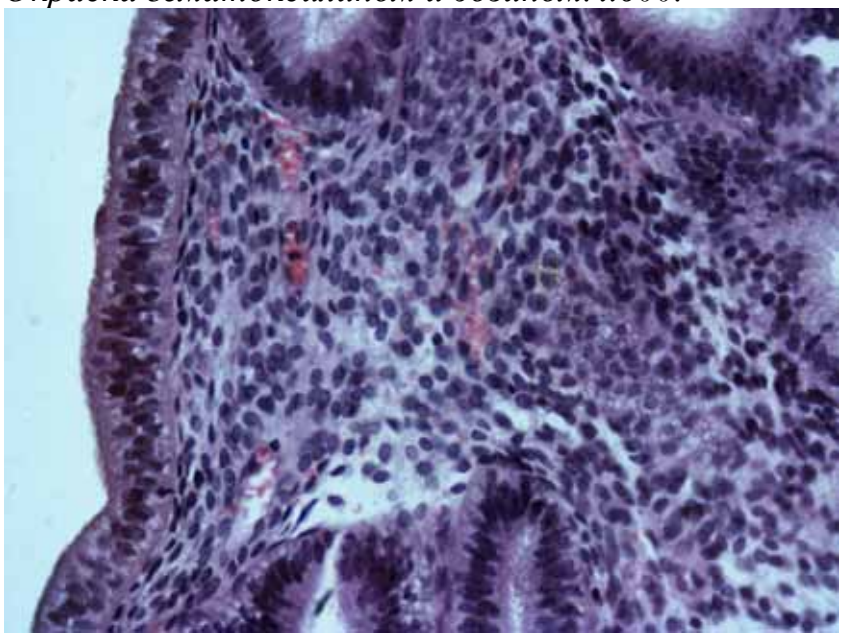


Рисунок 4.22. - Дальнейшее снижение уровня пиноподий поверхностного эпителия и гландулоцитов желёз эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла

Окраска гематоксилином и эозином. х600.

Таблица 4.2 – Сравнительная характеристика экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона структурами эндометрия в норме и при хроническом эндометрите в зависимости от состояния эндокринной функции яичников (в баллах; M±m)

Группы наблюдений	Параметры						
	ER[1] в ядрах клеток:			PR[2] в ядрах клеток:			PR/ER
	поверхностных	желёз	стромы	поверхностных	желёз	стромы	
Гинекологически здоровые женщины (группа контроля; n = 20)	60,8±4,5	69,3±3,2	96,4±5,3	124,8±8,3	148,8±7,9	212,4±11,5	эпителий - 2,1±0,1; строма - 2,2±0,1
ХЭ + нормальный овуляторный менструальный цикл (1-я группа; n = 43)	102,5±6,8 (p<0,01)*	94,3±5,7 (p<0,05)*	110,2±8,3 (p>0,05)*	104,7±5,5 (p<0,05)*	112,9±7,1 (p<0,01)*	178,5±11,3 (p<0,01)*	эпителий - 1,1±0,09 строма - 1,6±0,1
ХЭ + недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (2-я группа; n = 80)	68,2±3,7 (p>0,05)* (p<0,01)**	71,1±4,0 (p>0,05)* (p<0,05)**	97,7±5,2 (p>0,05)* (p>0,05)**	81,7±3,7 (p<0,01)*, (p<0,05)**	79,8±4,0 (p<0,01)* (p<0,01)**	138,3±9,4 (p<0,01)* (p<0,01)**	эпителий - 1,2±0,07 строма - 1,5±0,08
ХЭ + ановуляторная дисфункция яичников (3-я группа; n = 38)	80,5±4,5 (p<0,05)* (p<0,05)** (p<0,05)#	99,3±3,9 (p<0,05)* (p>0,05)** (p<0,05)#	115,5±7,6 (p>0,05)* (p>0,05)** (p>0,05)#	120,4±9,1 (p>0,05)*, (p<0,05)** (p<0,01)#	119,2±7,9 (p<0,05)* (p>0,05)** (p<0,01)#	158,5±8,1 (p<0,01)* (p<0,05)** (p<0,05)#	эпителий - 1,5±0,07 строма - 1,4±0,06

Примечание: n – количество пациенток в группах; [1] – рецепторы к эстрогенам, [2] – рецепторы к прогестерону; ХЭ – хронический эндометрит; *- по отношению к контрольным показателям; ** - по отношению к показателям 1-й группы; # - по отношению к показателям 2-й группы.

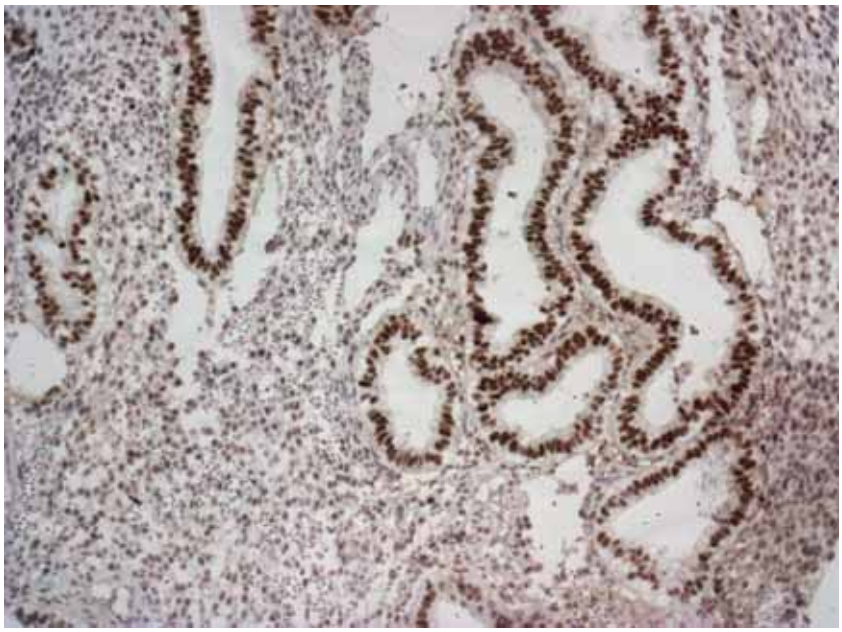


Рисунок 4.23. – Представительство эпителиоцитов желёз и клеток стромы с ядерной экспрессией рецепторов к эстрогенам у пациентки группы контроля

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х200.

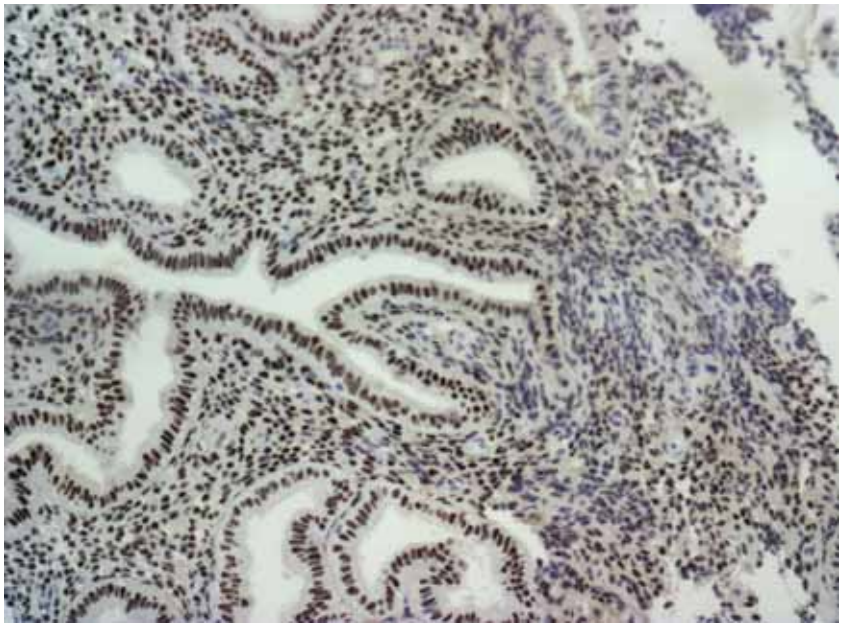


Рисунок 4.24. – Эпителиоциты желёз и клетки стромы с ядерной экспрессией рецепторов к прогестерону у пациентки группы контроля

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х400.

Следует отметить, что нами зарегистрировано апикальное иммуногистохимическое окрашивание цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов и гландулоцитов желёз на ER (Рисунок 4.25), которое локализовалось почти исключительно в проекции зарегистрированных пиноподий.

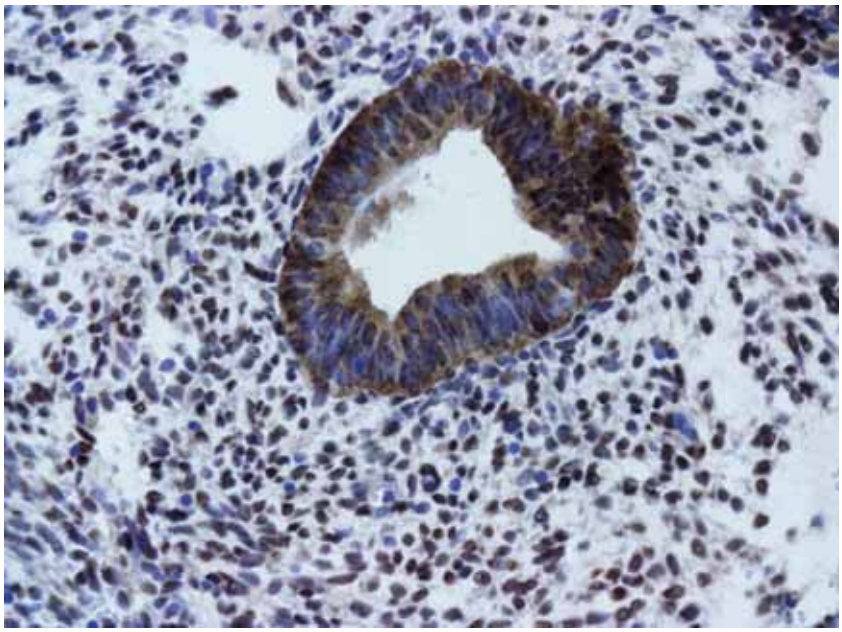


Рисунок 4.25. – Апикальное иммуногистохимическое окрашивание цитоплазмы гландулоцитов желёз на эстрогеновые рецепторы у пациентки группы контроля

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х600.

Соотношение PR/ER во всех наблюдениях группы контроля было больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез средний показатель PR/ER-индекса составил 2,1±0,1, для клеток стромы – 2,2±0,1 (таблица 4.2).

В биоптатах эндометрия пациенток 1-й группы (ХЭ + нормальный овуляторный менструальный цикл) наблюдалось достоверное увеличение уровня экспрессии ER в покровном эпителии (102,5±6,8 балла), в эпителиоцитах желёз (94,3±5,7 балла), а также тенденция к росту уровня экспрессии ER в клетках стромы (110,2±8,3 балла) (рисунок 4.26). Интенсивность экспрессии PR, напротив, была достоверно ниже относительно одноимённых показателей группы контроля как в покровном эпителии и гландулоцитах желёз (104,7±5,5 балла и 112,9±7,1 балла соответственно), так и в клетках стромы

(178,5±11,3 балла) (рисунок 4.27). Соотношение PR/ER в наблюдениях этой группы во всех случаях было меньше двух: средний показатель для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез составил 1,1±0,09, для клеток стромы – 1,6±0,1 (таблица 4.2).

У 97,5 % пациенток 2-й группы (ХЭ + недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла) картина строения эндометрия соответствовала ранней стадии фазы секреции и лишь 2,5 % - средней стадии фазы секреции менструального цикла. При этом наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии ER в покровном эпителии (68,2±3,7 балла) и в эпителиоцитах желёз (71,1±4,0 балла) эндометрия по отношению в одноимённым параметрам 1-й группы женщин, а также тенденция к уменьшению уровня экспрессии ER в клетках стромы (97,7±5,2 балла) (рисунок 4.28). Следует отметить, что показатели экспрессии ER при недостаточности лютеиновой фазы практически не отли чались от нормальных.

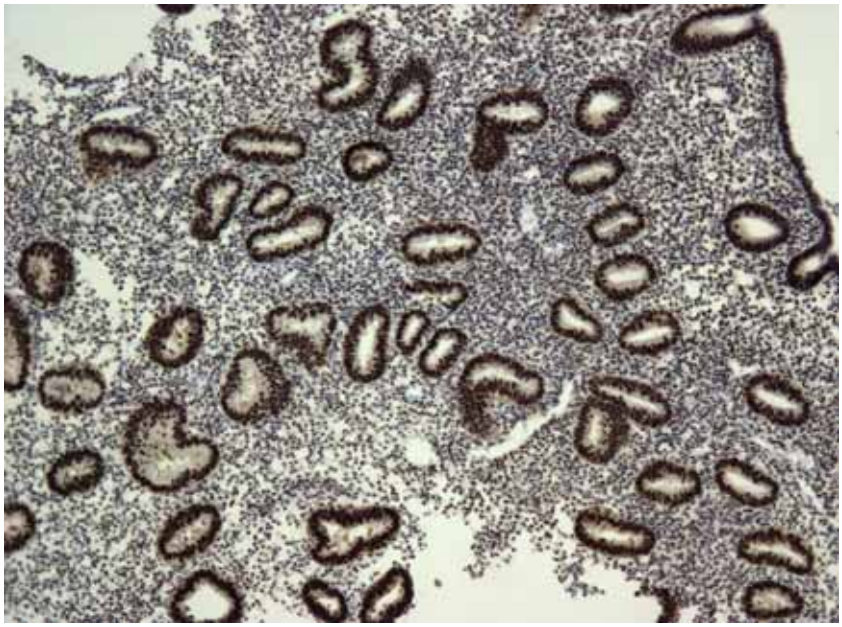


Рисунок 4.26. – Увеличение уровня ядерной экспрессии рецепторов к эстрогенам гландулоцитами желез и клетками стромы у пациентки с хроническим эндометритом и нормальным овуляторным менструальным циклом

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х200.

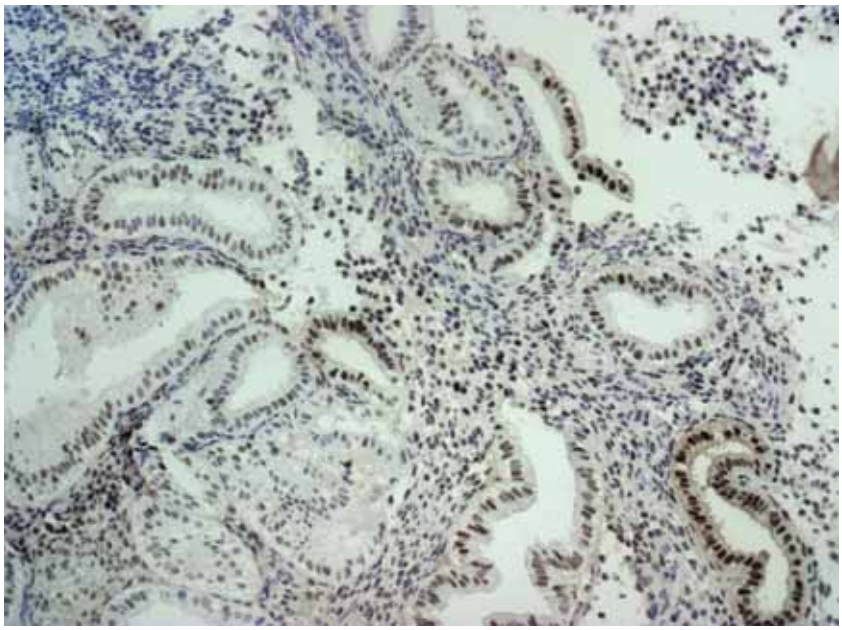


Рисунок 4.27. – Снижение интенсивности экспрессии рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы эндометрия при хроническом эндометрите с нормальным овуляторным менструальным циклом

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х400.

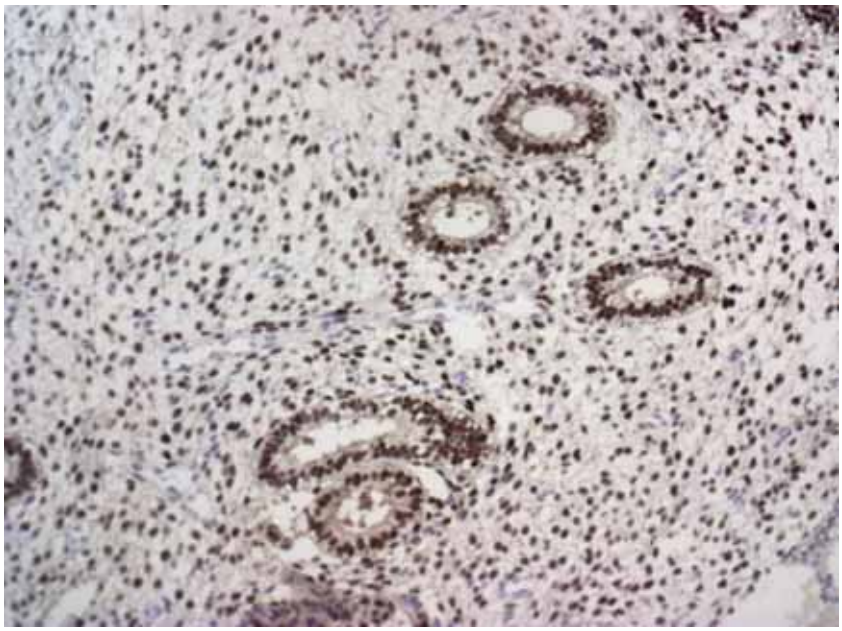


Рисунок 4.28. – Снижение уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам клетками желез и стромы эндометрия при хроническом эндометрите с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х400.

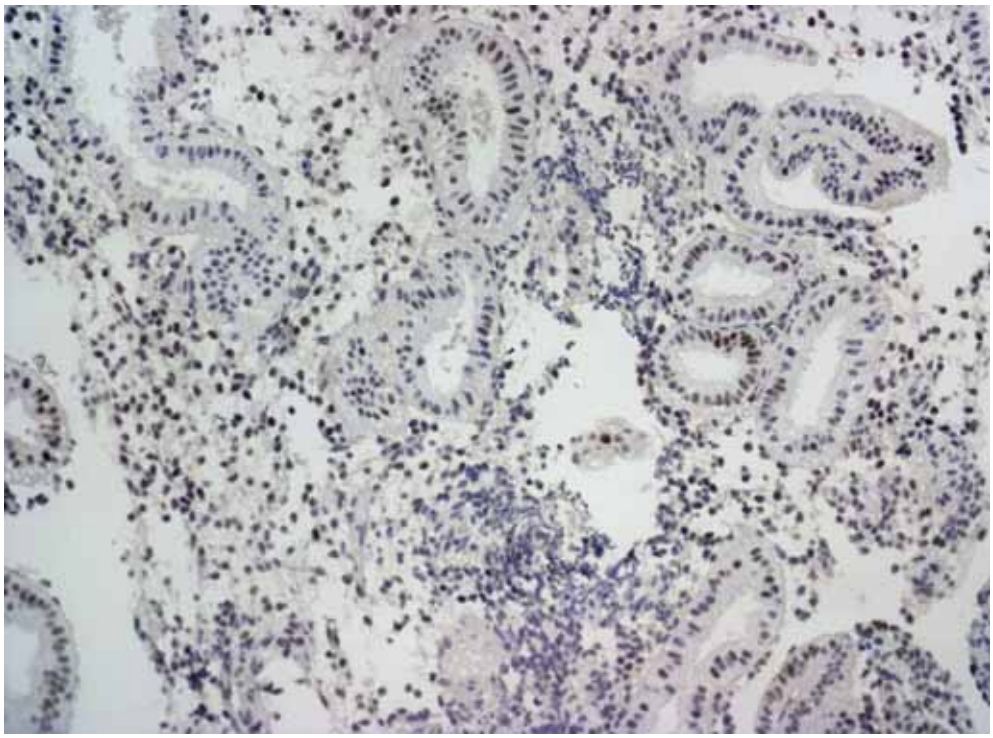


Рисунок 4.29. - Дальнейшее снижение уровня экспрессии рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х400.

Интенсивность экспрессии PR также была достоверно ниже аналогичных значений группы контроля как в покровном эпителии и гландулоцитах желёз (81,7±3,7 балла и 79,8±4,0 балла соответственно), так и в клетках стромы (138,3±9,4 балла) (Рисунок 4.29). Соотношение PR/ER в наблюдениях этой группы во всех случаях было меньше двух: средний показатель для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез составил 1,2±0,07, для клеток стромы – 1,5±0,08 (таблица 4.2).

В биоптатах 36,8 % пациенток 3-й группы (ХЭ + ановуляторная дисфункция яичников) эндометрий был построен по типу средней стадии фазы пролиферации менструального цикла, а в 63,2 % биоптатов – поздней стадии фазы пролиферации. В этой группе мы вновь регистрировали высокие пока-

затели экспрессии ER в покровном эпителии (80,5±4,5 балла; достоверно более высокие, чем в норме и во 2-й группе наблюдений, но не достигающие уровня этого показателя 1-й группы), в эпителиоцитах желёз (99,3±3,9 балла; на уровне одноимённого параметра 1-й группы и достоверно выше, чем в группе контроля и 2-й группе), а также тенденцию к росту уровня экспрессии ER в клетках стромы (115,5±7,6 балла) (рисунок 4.30). Однако интенсивность экспрессии PR была ниже аналогичных параметров группы контроля в покровном эпителии, гландулоцитах желёз (120,4±9,1 балла и 119,2±7,9 балла соответственно) и особенно в клетках стромы (158,5±8,1 балла; $p<0,01$) (рисунок 4.31), хотя и превышала одноимённые показатели в эпителиальном компартменте эндометрия пациенток 1-й и 2-й групп наблюдений. Соотношение PR/ER в наблюдениях этой группы во всех случаях также было меньше двух: средний показатель PR/ER-индекса для эпителиоцитов эндометрия составил 1,5±0,07, для стромальных клеток – 1,4±0,06 (таблица 4.2).

От степени нарушения секреторных преобразований эндометрия зависел и показатель ЭСПК (отношение числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR), который составил в норме 1,4. Уровень ЭСПК повышался по мере усугубления эндокринных дисфункций в слизистой оболочке матки, всё более превышая контрольный параметр: в биопта- тах 1-й группы – в 1,2 раза (1,7), 2-й группы – в 1,6 раза (2,2), 3-й группы – в 2,1 раза (3,0).

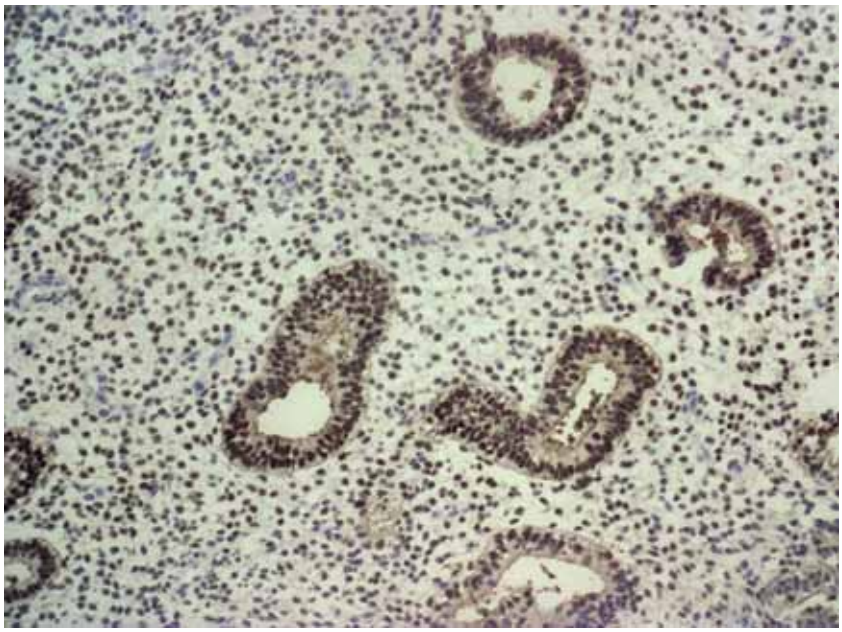


Рисунок 4.30. - Рост интенсивности ядерной экспрессии рецепторов к эстрогенам гландулоцитами желез и клетками стромы у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной функцией яичников

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х400.

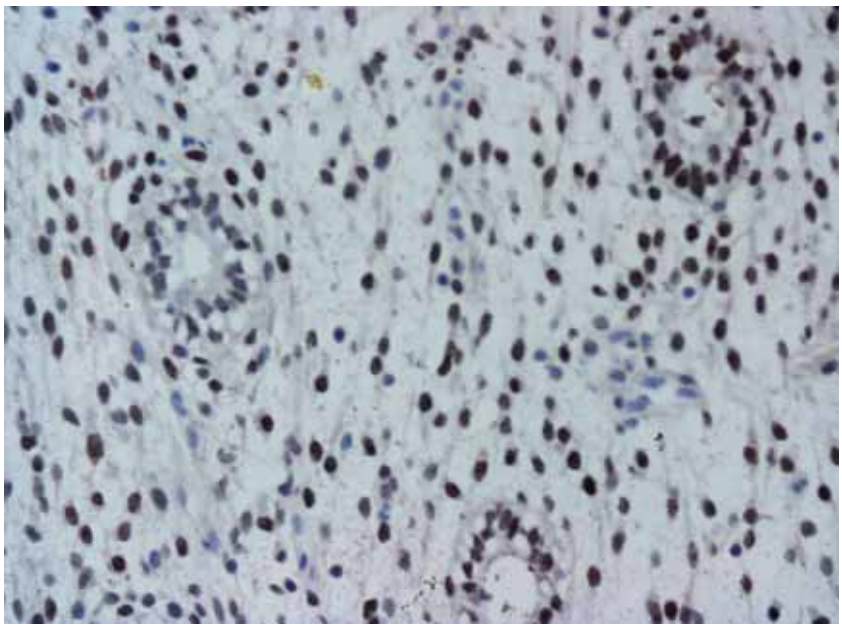


Рисунок 4.31. - Низкий уровень экспрессии рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы эндометрия у пациентки с хроническим эндометритом и ановуляторной функцией яичников

Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином, х600.

Такая динамика этого показателя была связана, главным образом, с уменьшением представительства стромальных клеток, экспрессирующих PR. Полагаем, что снижение уровня PR в строме эндометрия при ХЭ, может отражать одно их звеньев патогенеза бесплодия и невынашивания беременности.

Маркёр рецептивности эндометрия (LIF) в биоптатах слизистой оболочки матки женщин группы контроля регистрировался в цитоплазме покровных эпителиоцитов и гландулоцитов маточных желёз (рисунок 4.32). Наибольшая экспрессия этого маркёра отмечалась в апикальных зонах эпителиальных клеток, особенно в проекции пиноподий, на что указывали и другие авторы [145, 117, 171]. Гораздо менее интенсивно накапливали маркёр рецептивности LIF клетки стромы эндометрия (рисунок 4.33). Средний показатель экспрессии LIF в биоптатах группы контроля составил 4,01±0,03 балла.

В группах женщин с ХЭ интенсивность экспрессии этого маркёра рецептивности в эпителиальных структурах слизистой оболочки матки была резко снижена, а иногда практически отсутствовала. Так, в биоптатах эндометрия пациенток 1-й группы (ХЭ + нормальный овуляторный менструальный цикл) показатель экспрессии LIF в 2,5 раза был ниже уровня контроля и оказался равным в среднем 1,6±0,02 балла ($p<0,01$). Во 2-й группе (ХЭ + недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла) средний уровень этого маркёра составил 1,08±0,01 балла ($p<0,01$), что было в 3,7 раза меньше, чем в норме.

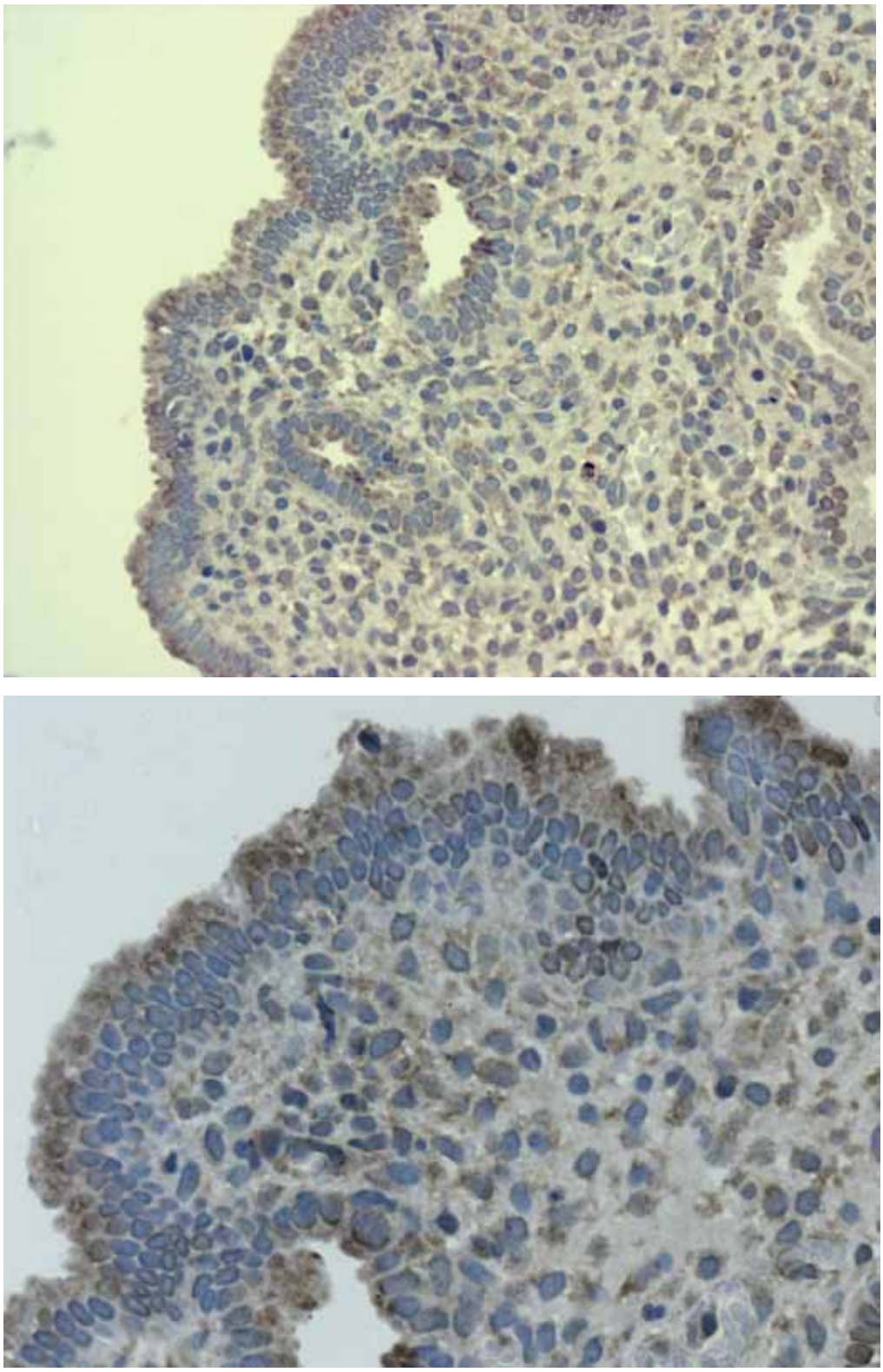


Рисунок 4.32. - Интенсивная экспрессия рецепторов LIF в цитоплазме покровных эпителиоцитов и гландулоцитов маточных желёз (а) в биоптате эндометрия пациентки группы контроля; б – деталь рисунка 4.32, а

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. а – х400; б – х600.

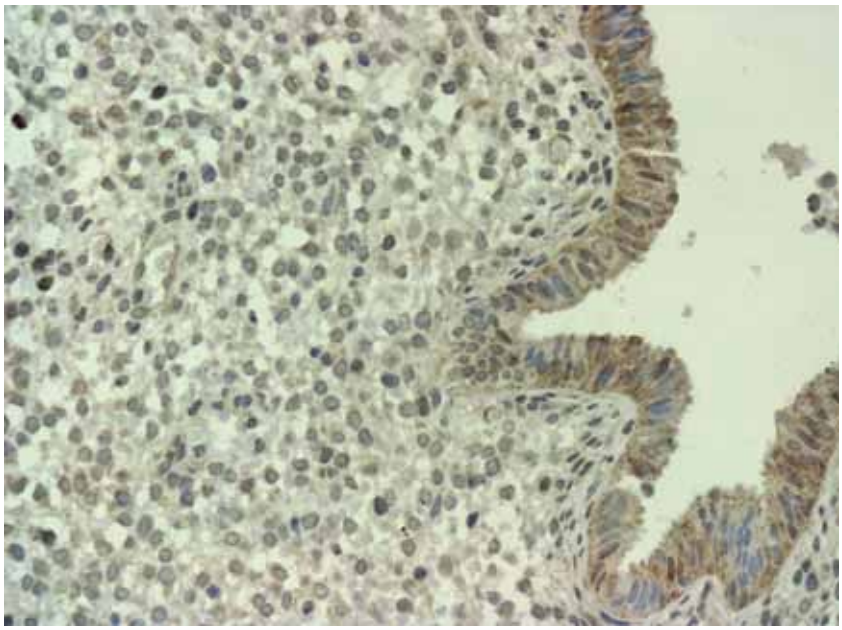


Рисунок 4.33. - Экспрессия рецепторов LIF в цитоплазме покровных эпителиоцитов и клетках стромы эндометрия пациентки группы контроля

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. х400.

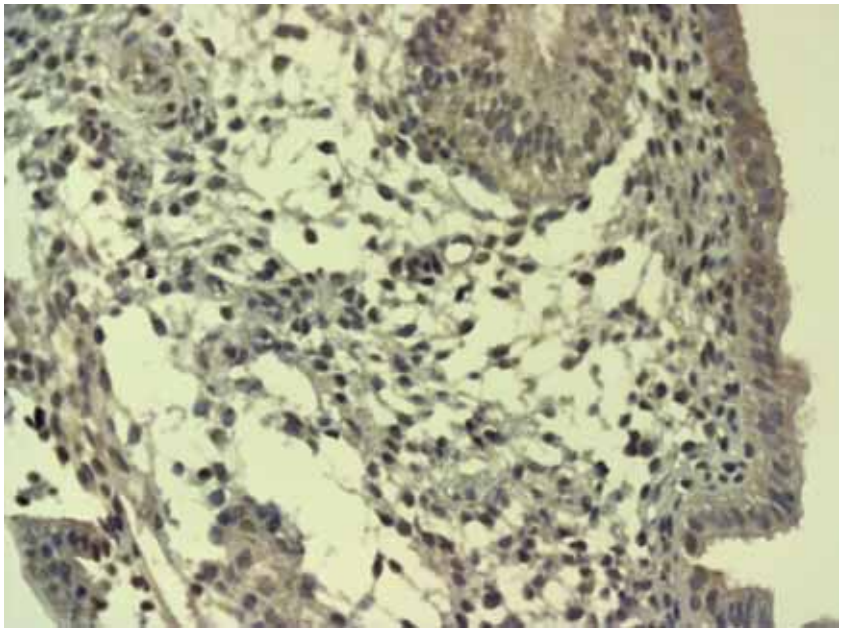


Рисунок 4.34. - Снижение уровня экспрессии рецепторов LIF в покровных эпителиоцитах эндометрия пациентки 1-й группы

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. х400.

В 3-й группе (ХЭ + ановуляторная дисфункция яичников) средний показатель экспрессии LIF был ниже контрольного параметра в 4,2 раза (в среднем 0,95±0,01 балла; $p<0,01$), а в некоторых наблюдениях этой группы вообще не определялся (рисунок 4.34-4.36). При этом мы не отмечали изменения интенсивности экспрессии LIF в стромальном компартменте эндометрия, на что указывали и другие авторы [56, 147]. Полагаем, что подобная ситуация может быть связана с перераспределением LIF в структурах эндометрия при ХЭ из эпителиального компартмента в клетки стромы и особенно воспалительного инфильтрата, прежде всего, в макрофаги и гистиоциты, что мы неоднократно наблюдали в биоптатах слизистой оболочки матки пациенток всех групп исследования (рисунок 4.37).

Таким образом, у пациенток с ХЭ наблюдается расстройство рецептивности эндометрия, включающее повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессию ER, снижение уровня PR в строме и экспрессии LIF.

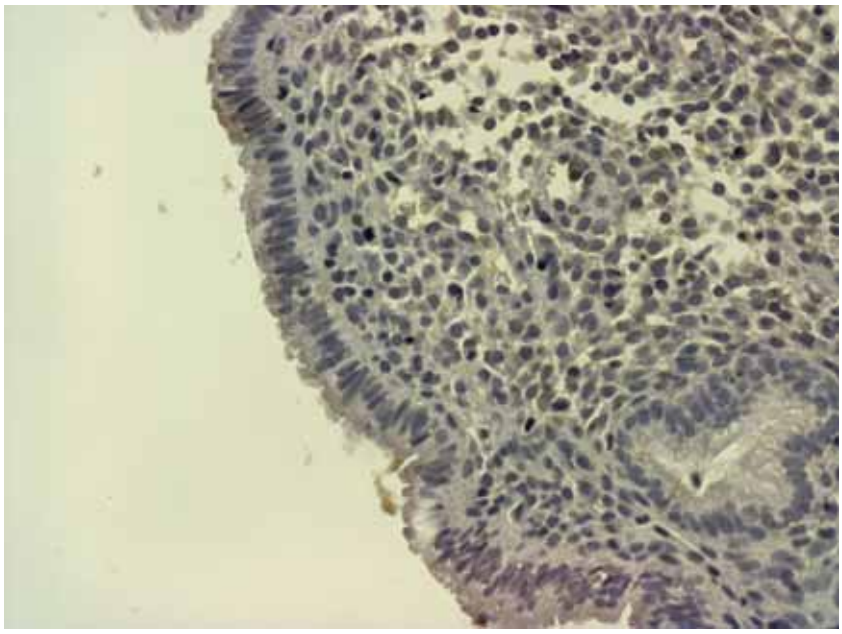


Рисунок 4.35. - Маркёр рецептивности эндометрия LIF в единичных покровных эпителиоцитах слизистой оболочки матки пациентки 2-й группы

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. х400.

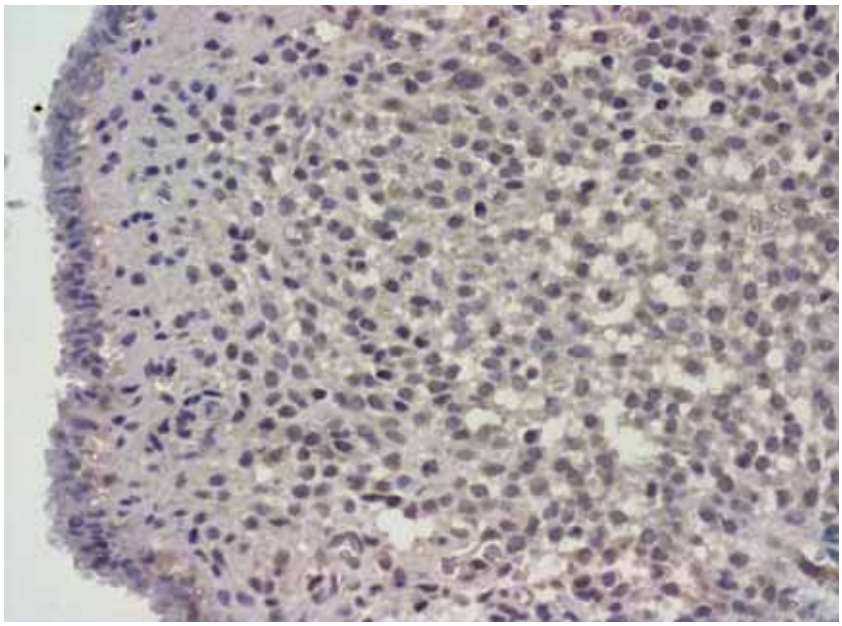


Рисунок 4.36. – Отсутствие экспрессии LIF в покровных эпителиоцитах эндометрия пациентки 3-й группы

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. х400.

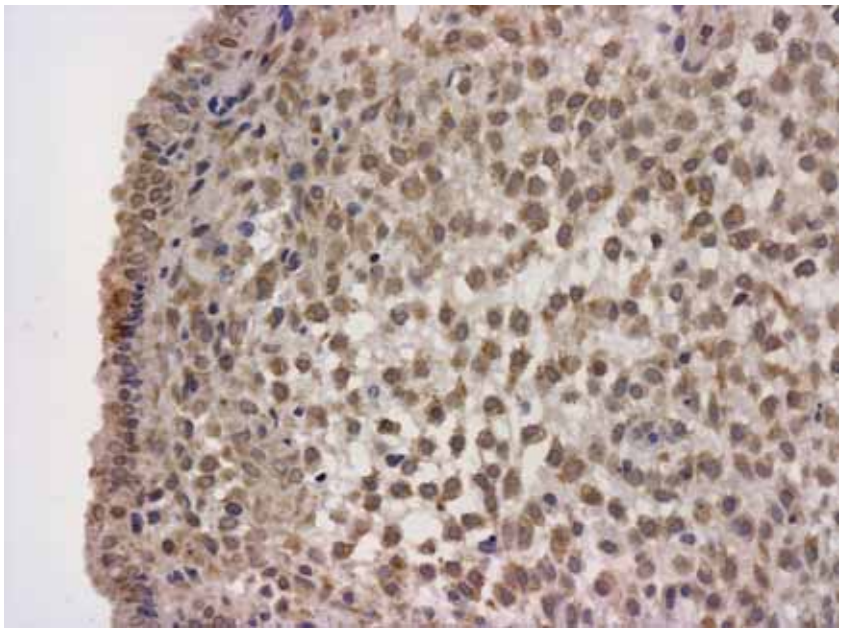


Рисунок 4.37. – Перераспределение маркёра рецептивности LIF из эпителиального компартмента эндометрия в клетки стромы и элементы воспалительноклеточного инфильтрата у пациентки с хроническим эндометритом и нормальным менструальным циклом

Окраска: стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. х400.

Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у женщин с ХЭ.

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РАЗЛИЧНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЯИЧНИКОВ

В связи с тем, что при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия выявлялась та или иная степень активности ХЭ и последний был верифицирован этиологически, всем пациенткам с ХЭ проводили комплексную противовоспалительную терапию, в состав которой обязательно входила антимикробная терапия с учетом этиологической составляющей хронического воспаления эндометрия. Рациональную антибактериальную терапию назначали в соответствии с национальными и международными рекомендациями: Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии (2007); Гинекология: национальное руководство (2009); European guideline for the management of sexually transmitted infection (2001), учитывая чувствительность выявленного возбудителя к антибиотикам. В тех случаях, когда в биоптатах эндометрия регистрировались ассоциации микроорганизмов, антибактериальную терапию назначали с учетом всех слагаемых выявленной микрофлоры.

Наиболее часто использовали следующие схемы лечения: - левофлоксацин 500 мг в сутки в сочетании с метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 суток; - амоксициллина/клавуланат 500мг+125 мг 3 раза в сутки в течение 10 суток в сочетании с азитромицином 1г в 1-й и 8-й день приема антибиотиков. Подобные комбинации препаратов, обладающих широким спектром антимикробного действия и активных в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе продуцирующих β-лактамазы, анаэробных бактерий, обеспечивают элиминацию большинства возбудителей и приводят к достоверному уменьшению частоты клинических симптомов. При выявлении репродуктивно значимых инфекций антимикробную терапию назначали в соответствии с регламентированными “Протоколами ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем”(2010). При выявлении вирусных инфекций (ВПГ I-II или/и

ЦМВ) использовали противовирусные препараты: - ацикловир 200 мг 5 раз в сутки или валацикловир 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Одновременно с антибактериальной терапией с профилактической целью системно энтерально назначали антимикотические препараты (флуконазол 150 мг). Наряду с системным парентеральным и/или энтеральным применением антибиотиков 36 % пациенток было предпринято внутриорганное введение антибиотиков (клиндамицин 600мг либо линкомицин 600мг в течение 7 дней) непосредственно в эндометрий. Данный способ введения регламентирован Национальным руководством по гинекологии (Гинекология: национальное руководство, 2009, 2011) и эффективность его показана в работах ряда авторов [40, 37, 18, 38].

В комплекс противовоспалительной терапии нами включались лечебные физические факторы, в частности низкочастотная магнитотерапия и низкоинтенсивное лазерное излучение. Низкочастотная магнитотерапия обладает сосудорасширяющим эффектом, восстанавливает регионарную и органную гемодинамику [4], оказывает трофотропное и противовоспалительное действие. Низкоинтенсивное лазерное излучение обладает трофостимулирующим, десенсибилизирующим, обезболивающим, лимфодренирующим эффектом [84, 87, 115].

Пациенткам с ХЭ рекомендовали системную энзимотерапию лонгидазой. Лонгидаза – конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы и высокомолекулярного иммуномодулятора полиоксидоний. Лонгидаза стимулирует антиинфекционную защиту, повышая фагоцитарную активность клеток и выработку противомикробных антител, инактивирует активные формы кислорода и других свободных радикалов, повреждающих клетки ткани, снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, повышает резистентность организма к инфекции и гуморальный иммунный ответ. Лонгидазу назначали по 3000 МЕ внутримышечно через 72 часа 10 инъекций на курс.

Больным с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников рекомендовали фитотерапевтический лекарственный препарат Циклодинон. Циклодинон – экстракт Прутняка обыкновенного, принадлежащего к семейству вербеновых. В экспериментах in vitro показано высокое сродство экстрактов Прутняка к D2-дофаминовым рецепторам, селективное сродство к эстрогеновым рецепторам. Препараты на основе Прутняка нормализуют соотношение гонадотропных гормонов и в первую очередь влияют на секрецию ФСГ и прогестерона. Имеются данные о пролактинингибирующем влиянии циклодинона, торможении диффузной гиперплазии тканей, одновременном восстановлении ритма менструаций. Циклодинон назначали по 40 капель утром натощак в непрерывном режиме в течение 3 месяцев.

Одним из ключевых моментов терапии ХЭ является восстановление рецептивности эндометрия. Принимая во внимание повышенный уровень экспрессии ER и сниженную интенсивность экспрессии PR, всем пациенткам, независимо от характера эндокринной функции яичников, в комплексной терапии ХЭ назначали дидрогестерон (Дюфастон). Выбор препарата был обусловлен тем, что Дидрогестерон, являясь аналогом натурального прогестерона, ингибирует синтез ER и способствует преобладанию PR, что повышает чувствительность эндометрия к прогестерону [31, 111]. Пациенткам с ХЭ и нормальным менструальным циклом дюфастон назначали по 20 мг с 14 по 25-й день менструального цикла в течение трех циклов. Больным с ХЭ и НЛФ рекомендовали прием дюфастона с 11-ого по 25-й день менструального цикла по 20 мг в сутки. Такой же режим дозирования применяли и у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников.

Наряду с лечением ХЭ проводили коррекцию нарушений микробиоценоза влагалища и лечение сопутствующей гинекологической патологии.

Мы не считали целесообразным формирование группы сравнения по лечебным мероприятиям, поскольку проводимая ранее нашим пациенткам традиционная терапия ХЭ без применения прогестагенов была неэффектив-

ной. Так, длительность заболевания составила 2,4±0,6 лет; сохранялись нарушения репродуктивной функции: невынашивание беременности (68,3 %), бесплодие (11,2 %); нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл (24,8 %), аномальные маточные кровотечения (19,3 %); нарушения секреторной функции (46,6 %); болевой синдром: дисменорея (25,5 %), хроническая тазовая боль (21,7 %), диспареуния (21,7 %).

Эффективность лечения оценивали через 3 месяца после окончания терапии на основании изучения клинической картины, данных микробиологического, гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия. Оценивая клинические симптомы заболевания, мы отметили восстановление менструальной и секреторной функций у 159 (98,8 %) женщин, исчезновение дисменореи и диспареунии в 100 % случаев. Элиминацию инфекционного агента в слизистой оболочке матки достигли в 100 % наблюдений.

При морфологическом исследовании нормализацию циклической трансформации эндометрия и рецептивности ткани отметили у 146 (90,7 %) женщин. Количество поверхностных эпителиоцитов, содержащих пиноподии, возросло до нормальных значений и составило в среднем 64,7±2,3 %. Из них около 65 % имели структурные характеристики зрелых форм. Соотношение PR/ER приблизилось к контрольному показателю и для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез в среднем оказалось равным 2,0±0,09, для стромальных клеток – 2,1±0,1, то есть было больше двух. Показатель ЭСПК составил 1,3 (в группе контроля – 1,4). Интенсивная экспрессия LIF вновь зарегистрирована в цитоплазме покровных клеток и гландулоцитов, особенно в проекции пиноподий (средний показатель экспрессии LIF составил 3,9±0,2 балла).

У остальных 15 (9,3 %) [5 (6,3 %) пациенток с ХЭ и НЛФ, 10 (26,3 %) – с ХЭ и ановуляцией] стадия фазы секреции менструального цикла и показа-

тели рецептивности эндометрия не достигли контрольных значений, поэтому курс лечения дюфастоном этой группе больных был продлен до 6 месяцев.

У 13 (8,1 %) пациенток сохранялись признаки неактивного ХЭ.

При проспективном наблюдении за пациентками в течение 2-х лет отмечено наступление беременности у 117 (72,7 %) женщин, завершившейся у 115 (98,3 %) человек родами, из которых 107 (93 %) своевременных, 8 (7 %) – преждевременных. У 2 больных беременность прервалась спонтанно в I триместре. Восстановление детородной функции отмечено у 91 (82,7 %) женщин, имеющих в анамнезе ранние репродуктивные потери. Лучшие результаты наблюдали среди пациенток с ХЭ и нормальным менструальным циклом: беременность завершилась родами у 32 (88,9 %) женщин. У женщин с ХЭ и НЛФ роды зарегистрированы у 40 (81,6 %), у пациенток с ХЭ и ановуляцией – у 19 (76 %). Среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, восстановление репродуктивной функции отмечено у 50 (90,9 %) женщин, бесплодием - у 8 (44,4 %) человек. За время наблюдения за пациентками в течение 2-х лет обострение ХЭ было зарегистрировано у 1 женщины, что составило 0,6 %.

Таким образом, комплексное лечение ХЭ, включающее в себя антимикробные препараты, физиотерапевтические методы, системную энзимотерапию и прогестагены, приводит к нормализации морфофункционального состояния эндометрия, восстанавливает показатели рецептивности эндометрия, что позволяет купировать клинические симптомы заболевания и создает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденция роста частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин, негативные демографические процессы диктуют актуальность всестороннего изучения патологических процессов и разработки новых схем диагностики и лечения заболеваний, ведущих к нарушению функций репродуктивной системы [89, 34, 102]. Среди патологических процессов эндометрия, снижающих его репродуктивный потенциал, значительную долю занимает ХЭ – клинико-морфологический синдром, при котором длительность, глубина и степень повреждения слизистой оболочки матки определяют клиническую симптоматику болезни, основанную на нарушении циклической биотрансформации и рецептивности эндометрия [112, 39]. Структурные изменения слизистой оболочки матки, возникающие при ХЭ, приводят к стойкому расстройству генеративной функции, обусловленному срывом процессов имплантации плодного яйца в условиях патологически измененного эндометрия. Все это проявляется в бесплодии, невынашивании беременности, неудачах использования вспомогательных репродуктивных технологий и ведет к неуклонному снижению рождаемости [75, 86, 20, 79, 82].

Целью нашего исследования было изучение клинико-морфологических особенностей и рецептивности эндометрия у пациенток с ХЭ и различной эндокринной функцией яичников для оптимизации лечения этого страдания.

Для решения поставленных задач все пациентки, страдающие хроническим эндометритом, были разделены на три группы в зависимости от характера эндокринной функции яичников. Первую группу составили 43 пациентки с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом; II группу – 80 женщин с ХЭ, у которых была выявлена недостаточность лютеиновой фазы, III группу - 38 пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Группу контроля составили 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности.

Средний возраст пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом составляет 27,8±0,75 лет. Подавляющее число женщин (67,4 %) относится к категории служащих и имеет среднее специальное или высшее образование. В основном, они проживают в городе, количество сельских жителей - вдвое меньше, чем среди пациенток с ХЭ и нарушенной функцией яичников.

Каждая третья пациентка указывает на частые (4 раза в год и более) респираторные вирусные инфекции. Каждая шестая отмечает заболевания ЖКТ, такие как хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчекаменная болезнь. Пациентки данной группы в 3,5 раза чаще страдают расстройствами нервной системы (мигрени).

Средний возраст наступления менархе в этой группе больных составляет 12.8±1,54 лет, своевременное менархе отмечено у 97,3 % опрошенных. У 42,1 % отмечен ранний сексуальный дебют, 41,9 % - имеют большое количество половых партнеров, более трети женщин имеют сексуальные контакты вне брака. Эти особенности сексуального поведения могут являться факторами риска развития ХЭ. Треть пациенток данной группы не предохраняется от нежелательной беременности. Среди тех, кто использует контрацепцию, имеются некоторые особенности. Женщины с ХЭ и ненарушенной функцией яичников несколько чаще других (34,9 %) используют презерватив; в 1,8 раз чаще, чем пациентки с ХЭ и НЛФ и в 2,7 раз чаще, чем больные с ХЭ и ановуляцией, прибегают к внутриматочной контрацепции. Удельный вес тех, кто использует гормональную контрацепцию, самый низкий и составляет всего 20,9 %.

Каждая третья пациентка с ХЭ и нормальной функцией яичников имеет роды, однако только одна (2,3 %) посчитала репродуктивную функцию завершенной. Количество женщин, использующих с целью регуляции рождаемости хирургический аборт, в этой группе самое высокое и составляет 39,6 %. Достоверно чаще у этих женщин встречается невынашивание беременности (83,7 %), у каждой второй отмечен хотя бы один самопроизволь-

ный выкидыш в анамнезе. Большую частоту ранних репродуктивных потерь у пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников можно объяснить следующим. С одной стороны, у них отсутствуют нарушения процессов фолликулогенеза и овуляции, что способствует более частому спонтанному наступлению беременности в отличие от женщин с НЛФ и ановуляцией. С другой стороны, пациентки данной группы чаще используют с целью контрацепции внутриматочные спирали, чаще прибегают к искусственным абортам, что у 41,9 % приводит к воспалительным заболеваниям матки и придатков и способствует самопроизвольному прерыванию беременности.

Из гинекологических заболеваний около трети исследуемых указывают на заболевания шейки матки, преимущественно на хронические цервициты, что статистически не отличается от остальных групп. У 41,9 % женщин наряду с ХЭ регистрируется хронический сальпингоофорит.

Более половины женщин имеют в прошлом репродуктивно-значимые инфекции, из которых наиболее часто встречаются уреаплазменная (23,3 %) и хламидийная (11,6 %). Достоверно чаще пациентки этой группы указывают на перенесенный трихомониаз.

У пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников реже встречается болевой синдром, особенно дисменорея и диспареуния; достоверно реже у них наблюдаются нарушения менструального цикла и ациклические кровотечения, но достоверно чаще они отмечают невынашивание беременности по сравнению с женщинами, имеющими ХЭ и нарушенную функцию яичников.

При общем осмотре каких либо отличительных особенностей нами отмечено не было. При ультразвуковом исследовании в этой группе больных нами не было зарегистрировано гипоплазий матки, мультифолликулярных или поликистозных яичников, асимметрии толщины М-эха.

Оценивая микробиоценоз влагалища, микробный пейзаж цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ и ненарушенной функцией яичников, мы выявили следующие особенности. У пациенток этой группы достоверно чаще встречается типичное состояние нормального биоценоза влага-

лища (51,2 %), реже, чем у женщин с нарушенной функцией яичников, неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз, достоверно реже – кандидозный вагинит.

В цервикальном канале регистрируется разнообразная микрофлора: грам-положительные кокки, грам-отрицательные палочки, прочие микроорганизмы. У 44,2 % пациенток выявляются условно-патогенные в диагностическом титре и патогенные бактерии, преимущественно E. coli (14,0 %), Enterococcus faecalis (11,6 %). Из прочих микроорганизмов наиболее часто встречаются Ureaplasma urealiticum (30,2 %) и Chlamydia trachomatis (11,6 %).

Спектр микроорганизмов, выделенных из полости матки, аналогичен микрофлоре цервикального канала, однако в полости матки значительно чаще встречаются репродуктивно значимые инфекции: уреаплазменная (41,8 %), вирусная (ВПГ – 20,9 %; ЦМВ – 11,6 %); хламидийная (18,6 %).

Для женщин с ХЭ и НЛФ характерно следующее. Пациентки находятся в среднем репродуктивном возрасте. Достоверно чаще эти женщины занимаются индивидуальной предпринимательской деятельностью, а также являются студентками или учащимися.

Экстрагенитальная патология у этой категории больных встречается чаще, чем в других группах. Среди соматических заболеваний превалирующими являются инфекционно-воспалительные: частые респираторные вирусные инфекции (42,5 %), хронические воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (12,5 %), воспалительные заболевания системы органов дыхания (13,8 %), такие как бронхиты и пневмонии. Все это, безусловно, оказывает влияние на состояние местного и общего иммунитета и свидетельствует о снижении неспецифической резистентности и адаптационного потенциала организма в целом.

В группе пациенток с ХЭ и НЛФ достоверно чаще наблюдается позднее менархе (p1-2=0,0019, p2-3=0,0019), а у 1,3 % - раннее, что не регистрируется в остальных группах. Возникновению и развитию ХЭ способствуют особенности сексуального поведения женщин: ранний сексуальный дебют

(до 18 лет) у 55 % больных, что достоверно больше, чем в двух других группах, высокая частота (43,8 %) сексуальных контактов вне брака, большое количество половых партнеров (48,7 %), пренебрежение современными методами контрацепции почти третью исследуемых пациенток. Несмотря на то, что количество женщин, пренебрегающих институтом семьи, достоверно выше в группе пациенток с ХЭ и НЛФ, больные этой группы чаще применяют гормональную контрацепцию. Тем не менее, 32,6 % этих пациенток с целью регуляции рождаемости предпочитают использовать хирургический аборт. Особенности сексуального поведения приводят к росту числа пациенток, имеющих репродуктивно-значимые инфекции в анамнезе, из которых у каждой шестой встречается хламидийная, а у каждой пятой – уреаплазменная инфекция.

Подавляющее число больных с ХЭ и НЛФ имеют различные гинекологические заболевания в анамнезе, среди которых так же, как и у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников, превалируют хронические сальпингоофориты и заболевания шейки матки. У 8,8 % пациенток наблюдаются аномальные маточные кровотечения.

Пациентки с ХЭ и НЛФ чаще остальных предъявляют жалобы на ноющие боли внизу живота, каждая пятая отмечает диспареунию, каждая четвертая – дисменорею. Другой ключевой симптом ХЭ – циклические и ациклические кровотечения – встречаются достоверно чаще, чем у больных с ХЭ и ненарушенной функцией яичников. Вдвое больше больных отмечают нерегулярный ритм менструаций в сравнении с пациентками I группы. Значительное количество больных (61,3 %) обращают внимание на невынашивание беременности, но удельный вес их достоверно ниже, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников.

При эхографическом исследовании органов малого таза у пациенток с ХЭ и НЛФ достоверно чаще встречаются такие признаки воспаления, как участки повышенной эхогенности М-эха, расширение полости матки, изменение индекса резистентности и систоло-диастолического соотношения при

цветном допплеровском картировании. Из сопутствующей патологии достоверно чаще, чем в I группе, выявляется гипоплазия матки.

У пациенток с ХЭ и НЛФ достоверно реже, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников, регистрируется нормоценоз влагалища (20 %), а патологические варианты биоценоза встречаются чаще. Спектр микроорганизмов, выявленных в цервикальном канале и полости матки у пациенток с ХЭ и НЛФ и больных с ХЭ и нормальной функцией яичников не имеет достоверных отличий.

Для пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников характерны следующие особенности. Среди больных с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников достоверно чаще встречаются более молодые пациентки, средний возраст которых составляет 25,4±0,35 лет. Анализируя социальную принадлежность исследуемых женщин, мы отметили, что 19,5 % нигде не работают. Число женщин, занятых на промышленном производстве, в 2 раза меньше, чем в других группах, а пациенток, относящихся к категории служащих, несущественно больше.

Несмотря на преимущественно ранний репродуктивный возраст, большое количество больных имеют в анамнезе различную экстрагенитальную патологию. Около трети отмечают частые респираторные вирусные инфекции, хотя удельный вес их меньше в 1,5 раза по сравнению со II группой. В сравнении с пациентками I и II групп женщины с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников в 1,5 раза чаще указывают на перенесенные заболевания ЖКТ, такие как хронические гастриты, дискинезия желчевыводящих путей. У них в 2 раза чаще встречаются вирусные гепатиты, несколько чаще регистрируется патология щитовидной железы: диффузный нетоксический зоб или аутоиммунный тиреоидит. Эти пациентки достоверно реже страдают хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей.

Сексуальное поведение больных не имеет отличительных особенностей и также характеризуется ранним началом половой жизни вне брака, частой сменой половых партнеров. При анализе репродуктивного поведения жен-

щин с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников мы не отметили существенных различий с другими группами. Также около трети пациенток не используют контрацепцию; в 2,6 раз реже, чем пациентки с ХЭ и ненарушенной функцией яичников, прибегают к внутриматочной контрацепции; 28,9 % применяют КОКи.

Среди пациенток данной группы отмечен самый низкий удельный вес рожавших (18,4 %), а женщин с двумя родами в анамнезе нет вообще. Количество больных с хирургическими и самопроизвольными абортами в анамнезе достоверно меньше, чем среди женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников. Однако удельный вес пациенток с привычным невынашиванием беременности в этой группе больше по сравнению с пациентками других групп.

Структура гинекологических заболеваний также имеет свои особенности. Пациентки с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников достоверно реже указывают на перенесенные ранее воспалительные заболевания придатков матки, достоверно чаще – на аномальные маточные кровотечения. У 10,5 % диагностируется СПКЯ, что имеет достоверные различия в сравниваемых группах.

Подавляющее большинство женщин этой группы отмечают перенесенные репродуктивно-значимые инфекции: каждая пятая - хламидийную, каждая четвертая – уреаплазменную; микоплазменная инфекция встречается в 2,7 раз реже по сравнению с женщинами, имеющими ХЭ и нормальную функцию яичников. Количество пациенток, у которых обнаружена герпесвирусная инфекция, вдвое больше, чем в остальных группах, достоверно чаще выявляется ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска в анамнезе.

У пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников достоверно чаще отмечается диспареуния; дисменорея встречается в 1,8 раз чаще, чем у женщин с ХЭ и нормальным менструальным циклом. Четверть женщин указывают на циклические и ациклические кровотечения, что достоверно отличается от пациенток с ненарушенной функцией яичников. Достоверно чаще у них встречаются нарушения менструального цикла (p_{1-3}=0,0006, p_{2-3}=0,024).

Среди больных данной группы жалобы на нерегулярный ритм менструаций превалируют над другими и встречаются в 3,5 раза чаще в сравнении с пациентками I группы и в 1,8 раз чаще в сравнении с женщинами II группы.

При эхографическом исследовании органов малого таза паиценток с ХЭ и ановуляцией у 23,75 % выявляются мультифолликулярные яичники, что имеет достоверные различия (p_{1-2}=0,0114, p_{1-3}<0,00, p_{2-3}=0,0238); у 13,2 % - поликистозные, что значительно превышает данную патологию в других группах (p_{1-3}=0,0034, p_{2-3}=0,0012).

Состояние микробиоценоза влагалища пациенток с ХЭ и ановуляцией сходно с больными с ХЭ и НЛФ: высокая частота кандидозного и неспецифического вагинитов, бактериального вагиноза.

При микробиологическом исследовании материала из цервикального канала отсутствие патогенных и условно-патогенных бактерий в диагностическом титре отмечается лишь у 22,8 % женщин, что в 2 раза меньше, чем среди пациенток II группы и в 2,5 раза меньше, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников. У пациенток ХЭ и ановуляцией патологическая обсемененность микроорганизмами цервикального канала встречается наиболее часто. Достоверно чаще выделяются Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus zymogenes, Enterococcus zymogenes в сравнении с женщинами I группы. Staphylococcus epidermidis обнаруживается у 15,8 % пациенток, что в 2 раза превышает данный показатель у женщин I группы и в 3 раза - у пациенток II группы. У пациенток с ХЭ и ановуляцией в 4,5 раз чаще, чем в I группе и в 2,7 раз чаще, чем во II группе, высевается Enterococcus zimogenes, в 1,5 раз чаще обнаруживается Candida albicans. Высеваемость E. coli, напротив, почти в 2 раза ниже. Chlamidia trachomatis и Mycoplasma genitalium диагностируются в III группе в 1,7 раз реже, чем в остальных группах.

Микроорганизмы, выделенные в ткани эндометрия, сходны с микрофлорой цервикального канала. Условно-патогенные бактерии (Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus zymogenes, Enterococcus zymogenes) и микроаэ-

рофилы (Gardnerella vaginalis) у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников встречаются достоверно чаще; E. coli, наоборот, у этой группы больных высевается в 1,9 раз реже. Наиболее часто в эпителиоцитах слизистой оболочки матки выявляются возбудители репродуктивно-значимых инфекций, причём чаще, чем в цервикальном канале. Особенно это касается хламидий и ВПГ, обнаружение которых в биоптатах эндометрия выше в 1,5 раза.

Таким образом, основными проявлениями ХЭ являются нарушения репродуктивной функции: невынашивание беременности (68,3 %), бесплодие (11,2 %); нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл (24,8 %), аномальные маточные кровотечения (19,3 %); болевой синдром: дисменорея (25,5 %), хроническая тазовая боль (21,7 %), диспареуния (21,7 %). При ХЭ и нормальной функции яичников болевой синдром и нарушения менструальной функции встречаются достоверно реже, а невынашивание беременности – достоверно чаще, чем у женщин с ХЭ и нарушенной функцией яичников. Большую частоту ранних репродуктивных потерь у пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников можно объяснить следующим. С одной стороны, у них отсутствуют нарушения процессов фолликулогенеза и овуляции, что способствует более частому спонтанному наступлению беременности в отличие от женщин с недостаточной лютеиновой фазой и ановуляцией. С другой стороны, пациентки данной группы чаще используют с целью контрацепции внутриматочные спирали, чаще прибегают к искусственным абортам, что у 41,9 % приводит к воспалительным заболеваниям матки и придатков и способствует спонтанному прерыванию беременности.

При ХЭ и нарушенной функции яичников (недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция) достоверно реже, чем у женщин с ХЭ и нормальной функцией яичников, встречается нормальный биоценоз влагалища, а кандидозный вагинит - достоверно чаще. Неспецифический вагинит и бактериальный вагиноз у пациенток с ХЭ и нарушенной функцией яичников регистри-

руются чаще. Спектр микроорганизмов, выделенный из цервикального канала и полости матки, сходный и не имеет существенных различий у женщин с ХЭ и различной функцией яичников. У пациенток с ХЭ и ановуляцией только некоторые виды грамм-положительной микрофлоры и Gardnerella vaginalis встречаются достоверно чаще. В биоптатах эндометрия возбудители репродуктивно-значимых инфекций обнаруживаются чаще, чем в цервикальном канале, особенно это касается хламидий и ВПГ. В целом, ХЭ вызывается как моноинфекцией (48,6 %), так и ассоциациями возбудителей (51,4 %), среди которых преобладают бактериально-микоплазменные и микоплазменно-вирусные без достоверных различий в группах с различной эндокринной функцией яичников. Инфицирование эндометрия чаще происходит на фоне вагинальных инфекций, что не исключает возможность восходящего инфицирования и подчеркивает значимость выявления нарушений биоценоза влагалища как предвестников развития ХЭ.

При морфологическом исследовании эндометрия у пациенток с ХЭ выявляются значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез (гландулоцитов), различно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов, имеющие структурные особенности в зависимости от этиологического фактора ХЭ. При вирусном, бактериальном и хламидийном генезе заболевания дистрофические расстройства как покровных эпителиоцитов и клеток желез, так и клеток стромы наблюдаются значительно чаще и наиболее выражены в виде кариопикноза и кариорексиса, плазмолизиса влоть до мелких очагов некроза эпителиоцитов. В биоптатах эндометрия пациенток с ХЭ микоплазменного и смешанного инфекционного происхождения альтеративные изменения отдельных групп покровных клеток и эпителиоцитов желез выражены слабо или умеренно в виде пикноза ядер и эозильной зернистости цитоплазмы. При бактериальном генезе заболевания отмечается выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация стромы эндометрия со значительным количеством диффузно-рассеянных лимфоцитов, местами фор-

мирующих лимфоцитарные фолликулы, диффузными скоплениями плазмоцитов по 6-8 клеток в поле зрения, умеренно представленными диффузно расположенными нейтрофильными гранулоцитами. Наименьшее представительство нейтрофильных гранулоцитов наблюдается при микоплазменном, вирусном и хламидийном происхождении ХЭ. При поражении эндометрия хламидиями в его интерстиции выявляется выраженный и распространенный фиброз стромы с крупными полями из фибробластов среди обширных разрастаний коллагеновых волокон. При вирусном и бактериальном генезе заболевания крупные поля из фибробластов располагаются среди мультифокусных разрастаний фуксинофильных волокон.

Какие-либо структурные особенности ХЭ в зависимости от состояния эндокринной функции яичников не регистрируются.

Для анализа состояния рецептивности эндометрия – комплекса структурно-функциональных характеристик слизистой оболочки матки с чёткими хронологическими и пространственными константами, определяющего способность эндометрия к имплантации [46], на материале образцов эндометрия пациенток всех анализируемых групп нами изучен характер секреторных преобразований, количества пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам и лейкемия-ингибирующему фактору (LIF).

У гинекологически здоровых женщин в биоптатах эндометрия, взятых на 20-22 день менструального цикла картина строения слизистой оболочки матки соответствует средней стадии фазы секреции. Число поверхностных эпителиоцитов, содержащих пиноподии, колеблется от 65 до 80 %, пиноподии изобилующие. При этом до 70 % апикальных выростов цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов имеют характеристики зрелых, 19,9 % - созревающих и лишь 10,1 % - увядающих пиноподий. Уровень экспрессии ER умеренный, PR – выраженный. Соотношение PR/ER больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез – 2,1±0,1, для клеток стромы-2,2±0,1. Показатель ЭСПК соответствует норме и составляет 1,4. Маркер ре-

цептивности слизистой оболочки матки LIF регистрируется в цитоплазме покровных эпителиоцитов и гландулоцитов маточных желез, причем наибольшая его экспрессия наблюдается в апикальных зонах эпителиальных клеток в проекции пиноподий. Средний показатель экспрессии LIF составляет 4,01±0,03 балла.

В группе пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом только лишь у 18,6 % пациенток структурно-функциональные изменения слизистой оболочки матки характеризуются как эндометрий средней стадии фазы секреции, в 81,4 % случаев эндометрий соответствует ранней стадии фазы секреции менструального цикла Эпителиальных клеток с пиноподиями регистрируется достоверно меньше, чем у гинекологически здоровых женщин, в среднем 48,7±1,7 %. Причем основная доля приходится на созревающие пиноподии (78,7 %), уровень зрелых - значительно меньше, изредка встречаются увядающие формы (4,7 %). В биоптатах эндометрия пациенток этой группы наблюдается достоверное увеличение уровня экспрессии ER в поверхностном эпителии и эпителиоцитах желез, тенденция к увеличению уровня экспрессии ER в строме и достоверное снижение интенсивности экспрессии PR как в покровном и железистом эпителии, так и в клетках стромы. Соотношение PR/ER для поверхностных эпителиоцитов и гландулоцитов желез - 1,1±0,09, для клеток стромы-1,6±0,1. Показатель ЭСПК для пациенток с ХЭ и ненарушенной функцией яичников выше в 1,2 раза, а уровень экспрессии LIF - в 2,5 раза ниже, чем у гинекологически здоровых женщин, и составляет 1,6±0,02 балла.

У 97,5 % больных с ХЭ и НЛФ картина строения слизистой оболочки матки соответствует ранней стадии фазы секреции менструального цикла. Общее количество эпителиоцитов, содержащих пиноподии, выражено менее, чем у пациенток с ХЭ и ненарушенной функцией яичников, и составляет в среднем 30,5±1,1 %. Из них 84,8 % соответствуют созревающим пиноподиям, остальные выглядят зрелыми, увядающие формы отсутствуют. Показатели экспрессии ER в поверхностном эпителии и гландулоцитах желез практиче-

ски не отличаются от нормальных, но достоверно ниже аналогичных значений пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников. Интенсивность же экспрессии PR также достоверно ниже экспрессии PR как у гинекологически здоровых, так и у больных с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом. Соотношение PR/ER для покровных эпителиоцитов и клеток желез составляет 1,2±0,07, для клеток стромы-1,5±0,08. Показатель ЭСПК в 1,6 раз выше, а средний уровень экспрессии LIF - в 3,7 раз ниже, чем у гинекологически здоровых женщин.

При исследовании биоптатов эндометрия пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников у 36,8 % женщин выявляются изменения, характерные для средней стадии, а у 63,5 % - для поздней стадии фазы пролиферации менструального цикла. Общее количество пиноподий-содержащих клеток покровного эпителия регистрируется в диапазоне от 10 до 25 %, уровень клеток с созревающими пиноподиями составляет 94,5 %, зрелых – 5,3 %. Уровень экспрессии ER значительно выше, чем у гинекологически здоровыхф и женщин с ХЭ и НЛФ, но не достигает значений этого показателя в клетках поверхностного эпителия эндометрия пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников. Степень выраженности экспрессии PR достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых женщин в клетках желез и особенно в клетках стромы, хотя и превышает одноименные показатели пациенток с ХЭ и нормальной функцией яичников, а также с НЛФ. PR/ER-индекс составляет 1,5±0,07 в поверхностных эпителиоцитах и 1,4±0,06 в клетках стромы. Уровень ЭСПК возрастает в 2,1 раза по сравнению с нормой. Показатель экспрессии LIF регистрируется ниже контрольного параметра в 4,2 раза, а в некоторых наблюдениях вообще не определяется.

Таким образом, на количество и степень зрелости пиноподий в период «окна имплантации» существенно влияют наличие ХЭ и функциональное состояние яичников. Чем значительнее выражена дисфункция последних, тем меньше представительство пиноподий вообще и их зрелых форм в частности. Полагаем, что дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и глан-

дулоцитов желёз различной степени выраженности, обусловленные ХЭ, также способствуют значительному уменьшению уровня пиноподий и их зрелых форм. Наши данные согласуются с результатами исследования Е. А. Коган с соавт. (2012), которые зарегистрировали при ХЭ менее 20 % зрелых пиноподий при контрольном показателе более 50 %. Вместе с тем, G. Nikas, L. Aghalanova (2002), М. В. Самойлов с соавт. (2011) при дефектах лютеиновой фазы менструального цикла у женщин с бесплодием обнаружили в эндометрии лишь единичные пиноподии на начальных стадиях развития, а при ХЭ вообще не обнаружили пиноподий.

Нами зарегистрировано апикальное иммуногистохимическое окрашивание цитоплазмы поверхностных эпителиоцитов и гландулоцитов желёз на ER, которое локализовалось почти исключительно в проекции зарегистрированных пиноподий. На этот феномен обращали внимание и другие авторы [36, 143]. Структурные особенности и механизм реагирования мембранных ER сегодня чётко не определены. Полагают [141], что мембранные ER способствуют быстрой передаче эстроген-индуцированных импульсов в клетке с мембраны через цитоплазму на ядро.

Известно [36, 163], что уменьшение интенсивности экспрессии ER освобождает от подавления определённые гены, запускающие внутриматочную рецептивность. Напротив, гиперэкспрессия ER и снижение представительства PR, обнаруженное нами и другими авторами [129], трактуется как нарушение экспрессии биологических маркёров имплантации. При этом отсутствие физиологического снижения ER в средне-секреторную фазу менструального цикла может быть связано с неадекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией коактиваторов стероидных рецепторов и некоторых про- воспалительных цитокинов, что зачастую наблюдается при ХЭ.

Следует отметить, что от степени нарушения секреторных преобразований эндометрия зависел и показатель ЭСПК (отношение числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR), который со-

ставил в норме 1,4. Уровень ЭСПК повышался по мере усугубления эндокринных дисфункций в слизистой оболочке матки, всё более превышая контрольный параметр. Такая динамика этого показателя была связана, главным образом, с уменьшением представительства стромальных клеток, экспрессирующих PR, что представляется нам существенным фактом, поскольку, по предположениям ряда исследователей [13, 144, 139], строма эндометрия играет решающую роль в успешной имплантации эмбриона. Так, по данным В. С. Бессмерной (2009), экспрессия прогестероновых рецепторов при бесплодии существенно снижена в строме, тогда как в железах она мало отличается от нормы. Полагаем, что снижение уровня PR в строме эндометрия при ХЭ, может отражать одно их звеньев патогенеза бесплодия и невынашивания беременности.

У женщин с ХЭ интенсивность экспрессии маркёра рецептивности эндометрия LIF в эпителиальных структурах резко снижена, а иногда практически отсутствует. При этом экспрессия LIF в стромальном компартменте не меняется. Полагаем, что подобная ситуация может быть связана с перераспределением LIF в структурах эндометрия при ХЭ из эпителиального компартмента в клетки стромы и особенно воспалительного инфильтрата, прежде всего, в макрофаги и гистиоциты. В современной литературе [132, 164] имеются указания на возможность перераспределения LIF при хроническом воспалении путём связывания этого цитокина из семейства интерлейкина-6 с рецепторами LIF-R на мембранах клеток-эффекторов воспалительного ответа с последующей активацией различных сигнальных путей.

Выявленные закономерности распределения LIF находят подтверждение в других исследованиях [46] и свидетельствуют о том, что ХЭ сопровождается достоверным снижением уровня экспрессии данного маркёра рецептивности в эпителии эндометрия. Нами установлено, что при ХЭ эти изменения возникают даже при нормальном менструальном цикле и выражены тем больше, чем значительнее расстройства секреторных преобразований слизистой оболочки матки, что указывает на угнетение рецептивности

эндометрия и может рассматриваться как прогностический маркёр неудачной имплантации.

Таким образом, у пациенток с ХЭ наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия, включающие повреждение поверхностного эпителия, нарушение созревания пиноподий к моменту “ окна имплантации”, гиперэкспрессию ER, снижение уровня PR в строме и экспрессии LIF. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных с ХЭ.

При выборе лечебной тактики учитывали клинические и морфофункциональные особенности ХЭ, включая рецептивность эндометрия, у женщин с различной функцией яичников. В состав терапевтических мероприятий обязательно входила антимикробная терапия с учетом выявленного этиологического фактора. Рациональную антибактериальную и/или противовирусную терапию назначали в соответствии с современными национальными и международными рекомендациями.

В комплекс противовоспалительной терапии включали лечебные физические факторы, обладающие трофостимулирующим, противоотечным, десенсибилизирующим и обезболивающим эффектом (низкочастотная магнитотерапия и низкоинтенсивное лазерное излучение).

Пациенткам с ХЭ рекомендовали системную энзимотерапию (лонгидаза). Больным с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников назначали циклодинон, нормализующий соотношение гонадотропных гормонов, обладающий пролактинингибирующим свойством и влияющий на секрецию ФСГ и прогестерона. Наряду с лечением ХЭ проводили коррекцию микробиоценоза влагалища.

Принимая во внимание гиперэкспрессию ER и снижение уровня экспрессии PR в строме, с целью коррекции рецептивных нарушений назначали дидрогестерон (дюфастон). Выбор препарата был обусловлен тем, что дидро-

гестерон, являясь аналогом натурального прогестерона, ингибирует синтез ER и способствует преобладанию PR. Пациенткам с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом дюфастон назначали по 20 мг в сутки с 14 по 25-й день менструального цикла в течение трех циклов. Женщинам с ХЭ и НЛФ, равно как и больным с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников, рекомендовали прием дюфастона в той же дозе с 11 по 25-й день менструального цикла.

Рациональная терапия ХЭ с учетом клинической картины, выявленного микробного пейзажа, особенностей структурно-функциональных изменений и расстройства рецептивности эндометрия при ХЭ и различной функции яичников позволила в 100 % случаев элиминировать инфекционный агент в слизистой оболочке матки, в 98.8 % восстановить менструальную и секреторную функции, в 100 % нивелировать дисменорею и диспареунию.

При контрольном морфологическом исследовании биоптатов эндометрия, взятых через 3 месяца после лечения в «окно имплантации», средняя стадия фазы секреции менструального цикла констатирована у 90,7 % женщин. Количество поверхностных эпителиоцитов, содержащих пиноподии, возросло до нормальных значений и составило в среднем 64,7±2,3 %. Из них около 65 % имели структурные характеристики зрелых форм. Соотношение PR/ER приблизилось к контрольному показателю и для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез в среднем оказалось равным 2,0±0,09, для стромальных клеток – 2,1±0,1, то есть было больше двух. Показатель ЭСПК составил 1,3 (в группе контроля – 1,4). Интенсивная экспрессия LIF вновь зарегистрирована в цитоплазме покровных клеток и гландулоцитов, особенно в проекции пиноподий (средний показатель экспрессии LIF составил 3,9±0,2 балла).

У остальных 15 (9,3 %) [5 (6,3 %) пациенток с ХЭ и НЛФ и 10 (26,3 %) – с ХЭ и ановуляцией] стадия фазы секреции менструального цикла и показатели рецептивности эндометрия не достигли контрольных значений, по-

этому курс лечения дюфастоном этой группе больных был продлен до 6 месяцев. У 13 (8,1 %) пациенток сохранялись признаки неактивного ХЭ.

При проспективном наблюдении за пациентками в течение 2-х лет отмечено наступление беременности у 117 (72,7 %) женщин, завершившейся у 115 (98,3 %) человек родами, из которых 107 (93 %) своевременных, 8 (7 %) – преждевременных. У 2 больных беременность прервалась спонтанно в I триместре. Восстановление детородной функции отмечено у 91 (82,7 %) женщин, имеющих в анамнезе ранние репродуктивные потери. Лучшие результаты наблюдали среди пациенток с ХЭ и нормальным менструальным циклом: беременность завершилась родами у 32 (88,9 %) женщин. У женщин с ХЭ и НЛФ роды зарегистрированы у 40 (81,6 %), у пациенток с ХЭ и ановуляцией – у 19 (76 %). Среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием беременности, восстановление репродуктивной функции отмечено у 50 (90,9 %) женщин, бесплодием - у 8 (44,4 %) человек. За время наблюдения за пациентками в течение 2-х лет обострение ХЭ было зарегистрировано у 1 женщины, что составило 0,6 %.

Таким образом, комплексная терапия ХЭ, назначенная с учетом нарушений рецептивности эндометрия, приводит к нормализации морфофункционального состояния эндометрия, восстанавливает показатели рецептивности слизистой оболочки матки, что позволяет купировать клинические симптомы заболевания и создает основу для успешной реализации репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

1. Основными проявлениями хронического эндометрита являются нарушения репродуктивной функции: невынашивание беременности (68,3 %), бесплодие (11,2 %); нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл (24,8 %), аномальные маточные кровотечения (19,3 %); патологические выделения из половых путей (46,6 %); болевой синдром: дисменорея (25,5 %), хроническая тазовая боль (21,7 %), диспареуния (21,7 %). При хроническом эндометрите и нормальной функции яичников болевой синдром и нарушения менструальной функции встречаются достоверно реже, а невынашивание беременности – достоверно чаще, чем у женщин с хроническим эндометритом и нарушенной функцией яичников.

2. У женщин с хроническим эндометритом и нормальной функцией яичников достоверно чаще наблюдается нормальный биоценоз влагалища. При нарушенной функции яичников выше частота бактериального вагиноза, неспецифического вагинита, у этих пациенток достоверно чаще выявляется кандидозный вагинит. Спектр микроорганизмов, выделенных из цервикального канала и полости матки сходный и не имеет достоверных отличий у женщин с хроническим эндометритом и различной функцией яичников. Однако при ановуляции в эндометрии достоверно чаще регистрируются грамположительные кокки и Gardnerella vaginalis.

3. Морфологическая картина слизистой оболочки матки у женщин с хроническим эндометритом характеризуется дистрофическими изменениями покровных эпителиоцитов, гландулоцитов желез и клеток стромы, полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией, фибробластической трансформацией стромальных элементов и фиброзом интерстиция. Структурных особенностей хронического эндометрита в зависимости от состояния эндокринной функции яичников у пациенток не установлено.

4. У пациенток с хроническим эндометритом регистрируется расстройство рецептивности эндометрия в виде нарушения созревания пиноподий к моменту “ окна имплантации”, снижения количества их зрелых форм, гиперэкспрессии эстрогеновых рецепторов, снижения уровня прогестероновых рецепторов в строме и экспрессии LIF. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных с хроническим эндометритом.

5. Комплексная терапия хронического эндометрита с применением прогестагенов (дидрогестерон) позволяет устранить нарушения рецептивности эндометрия у 90,7 % пациенток, восстановить детородную функцию у 82,7 % женщин с невынашиванием беременности, у 90,9 % – с привычным невынашиванием беременности, у 44,4 % пациенток, страдающих бесплодием, нормализовать менструальную и секреторную функцию у 98,8 % больных, нивелировать болевой синдром (100 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток с хроническим эндометритом для объективного суждения о характере структурных изменений и состоянии рецептивности слизистой оболочки матки целесообразно осуществлять пайпель-биопсию эндометрия в предполагаемый период “окна имплантации” (на 20-22 день 28-дневого менструального цикла).

2. В комплекс лечения хронического эндометрита наряду с антимикробной и противовоспалительной терапией, независимо от состояния эндокринной функции яичников, целесообразно включать прогестагены, в частности, дидрогестерон. Последний снижает уровень эстрогеновых рецепторов, способствует преобладанию рецепторов прогестерона в эндометрии, тем самым увеличивает чувствительность слизистой оболочки матки к прогестерону. Такой комплексный подход позволяет нивелировать клинические симптомы заболевания, восстановить структурно-функциональные характеристики и рецептивность эндометрия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭА – антиэндометриальные антитела

БВ – бактериальный вагиноз

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВПГ – вирус простого герпеса

ВМК – внутриматочные контрацептивы

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МКАТ – моноклональные антитела

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и причин смерти X пересмотра

НБ – невынашивание беременности

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

ПКАТ – поликлональные антитела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СКО – среднее квадратическое отклонение

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХЭ – хронический эндометрит

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭСПК – эпителиально-стромальный прогестероновый коэффициент

ER – эстрогеновые рецепторы

LIF – лейкемия-ингибирующий фактор

PR – рецепторы к прогестерону

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 383 с.

2. Агаджанова, Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека (обзор литературы) / Л. Агаджанова // Проблемы репродукции. – 2004. - № 3. – С. 6-11.

3. Айламазян, Э. К. Особенности реакции импланта аутологичного эндометрия на механическое воздействие в эксперименте / Э. К. Айламазян, А. М. Гзгзян, П. А. Савинов [и др.] // Журн. акушерства и женскихъ болезней. - 2012. - Т. LXI, Вып. 3. - С. 24-30.

4. Алиева, К. У. Современные подходы к комплексной оценке и подготовке эндометрия у пациенток программы ЭКО: обзор литературы / К. У. Алиева, В. Ю. Смольникова, Е. В. Дюжева [и др.] // Гинекология. - 2012. - Т. 14, № 3. – С. 16-18.

5. Алимова, О. А. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите / О. А. Алимова, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: материалы Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. - Челябинск, 2008. - С. 198-201.

6. Алимова, О. А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии: дис. … канд. мед. наук / О. А. Алимова. – Челябинск, 2011. – 145 с.

7. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: метод. руководство для врачей / под ред. В. Е. Радзинского, Р. С. Козлова, А. О. Духинаю – Москва, 2013. – 16 с.

8. Балтуцкая, О. И. Применение внутриматочной гелий-неоновой лазеротерапии в комплексном лечении пациенток с воспалительными заболеваниями эндометрия: автореф. дис…. канд. мед. наук / О. И. Балтуцкая. – Москва, 2000. – 23 с.

9. Балханов, Ю. С. Особенности прегравидарной подготовки после потери беременности на фоне хронического эндометрита / Ю. С. Балханов, С. И. Кулинич // Материалы III Регионального научного форума “Мать и дитя”. – Саратов, 2009. – С. 23-24.

10. Баранов, В. Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореф. дис…. д-ра мед. наук / В. Н. Баранов. – Челябинск, 2002. – 314 с.

11. Белоцкий, С. М. Воспаление: мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. - Москва, 2008. - 240 с.

12. Бессмертная, В. С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, К. Г. Серебренникова [и др.] // Архив патологии. - 2008. - Т. 70, Вып. 4. - С. 31-34.

13. Бессмертная, В. С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии: автореф. дис. … канд. / В. С. Бессмертная. - Москва, 2009. - 28 с.

14. Бодяжина, В. И. Хронические неспецифические воспалительные больных хроническим эндометритом / В. И. Бодяжина. – Москва: Медицина, 1978. – 364 с.

15. Бойчук, Н. В. Особенности прегравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита / Н. В. Бойчук, А. Т. Егорова // Вестн. РУДН. – 2009. - № 6. - С. 349-356.

16. Борисов, С. Н. Патогенетическое обоснование использования комплекса КАП "Андро-Гин" в терапии женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза / С. Н. Борисов // Комплекс КАП "Андро-Гин" в урологической и гинекологической практике. - Москва, 2004. - С. 232-234.

17. Бухарин, О. В. От персистенции к симбиозу микроорганизмов / О. В. Бухарин // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2012. - № 4. – С. 4-9.

18. Воропаева, Е. Е. Клинико-морфологические аспекты оптимизации лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с хроническими воспалительными заболеваниями матки: дис. … канд. мед. наук / Е. Е. Воропаева. – Челябинск, 2005. – 165 с.

19. Воропаева, Е. Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом / Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Б. И. Медведев [и др.] // Вестн. РУДН. Серия «Медицина». – 2009. - № 6. – С. 332-338.

20. Воропаева, Е. Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клинико-морфологическая характеристика, реабилитация: дис. … д-ра мед. наук / Е. Е. Воропаева. – Челябинск, 2011. – 449 с.

21. Газазян, М. Г. Дифференцированные подходы к диагностике и лечению больных хроническим эндометритом / М. Г. Газазян // Материалы 5 Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2003. – С. 315.

22. Гайворонская, О. С. Применение сочетанной низкоинтенсивной лазеротерапии в рамках немедикаментозной подготовки эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис…. канд. мед. наук / О. С. Гайворонская. – Москва, 2007. – 26 с.

23. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.

24. Гнипова, В. В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра на основании исследования состояния эндометрия: дис. … канд. мед. наук / В. В. Гнипова. – Москва, 2003. – 165 с.

25. Гнипова, В. В. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / В. В. Гнипова // Материалы I Международного семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». – Москва, 2007. – С. 44-45.

26. Гогсадзе, Л. Г. Клиническая значимость иммуноморфологического исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона в комплексной диагностике хронического эндометрита / Л. Г. Гогсадзе, И. Б. Манухин, Ю. Н. Пономарева // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. - Москва, 2013. – С. 284.

27. Гомболевская, Н. А. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита / Н. А. Гомболевская, В. В. Муравьева, Л. А. Марченко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 8/1. – С. 40-45.

28. Демидов, В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В. Н. Демидов // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 1993. – № 4. – С. 21-27.

29. Демидова, Е. М. Лечение бессимптомно протекающих хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности / Е. М. Демидова, А. С. Анкирская, Л. С. Ежова // Вестн. акушера-гинеколога. – 1992. – № 3. – С. 14-18.

30. Дмитриев, Г. А. Урогенитальные бактериальные инфекции / Г. А. Дмитриев // Инфекции и антимикробная терапия: рациональная антимикробная терапия для практического врача. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 5-11.

31. Доброхотова, Ю. Э. Гормональный баланс и рецепторный статус у пациенток с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия после эмболизации маточных артерий / Ю. Э. Доброхотова, Н. А. Литвинова, Л. В. Сапрыкина, Т. А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 4-2. – С. 46-50.

32. Долгушина, В. Ф. Микробиоценоз влагалища у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с герпетической инфекцией / В. Ф. Долгушина, О. Л. Колесников, Н. М. Эрлихман // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. XL, № 3. – С. 165-166.

33. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 25-28.

34. Дюжева, Е. В. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев, Е. А. Коган // Вестн. РУДН. – 2009. - № 6 – С. 98-104.

35. Дюжева, Е. В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками эко в анамнезе: автореф. дис. …канд. мед. наук / Е. В. Дюжева. - Москва, 2010. – 24 с.

36. Дюжева, Е. В. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 7-2. - С. 39-45.

37. Зайнетдинова, Л. Ф. Клинико-иммунологическое обоснование локального применения индуктора эндогенного интерферона альфа-полудана в комплексной терапии хронического эндометрита / Л. Ф. Зайнетдинова: автореф. дис. … канд. наук / Л. Ф. Зайнетдинова. - Челябинск, 1999. - 22 с.

38. Ищенко, Л. С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: дис. … канд. мед. наук / Л. С. Ищенко. – Челябинск, 2007. – 192 с.

39. Казачков, Е. Л. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза / Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, В. Л. Коваленко, Э. А. Казачкова // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, Вып. 1. – С. 23-26.

40. Казачкова, Э. А. Введение лекарственных препаратов в слизистую оболочку матки при хронических неспецифических эндометритах и сальпингитах: дис. … канд. мед. наук / Э. А. Казачкова. – Челябинск, 1985. – 196 с.

41. Казачкова, Э. А. Патогенез, клинико-морфологическая характеристика и лечение воспалительных заболеваний матки и придатков: дис. … д-ра мед. наук / Э. А. Казачков. – Челябинск, 2000. – 303 с.

42. Казачкова, Э. А. Оптимизация патогенетической терапии воспалительных заболеваний матки и придатков / Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков // Int. J. Immunoreahabil. – 2001. – Vol. 3, № 1. – P. 177.

43. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – Санкт-Петербург, 2001. – 365 с.

44. Коваленко, В. Л. Патоморфрлогия эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированным с хроническим эндометритом / В. Л. Коваленко, Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, Вып. 2. – С. 6-8.

45. Коваленко, В. Л. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированных с хроническим эндометритом / В. Л. Коваленко, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, Вып. 5. – С. 40-43.

46. Коган, Е. А. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. А. Коган, Т. А. Демура, В. Я. Водяной [и др.] // Архив патологии. - 2012. - Т. 74, Вып. 3. - С. 15-17.

47. Коган, Е. А. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки / Е. А. Коган, С. И. Аскольская, П. Н. Бурыкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 8/2. - С. 42-48.

48. Коган, Е. А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружным генитальным эндометриозом 1-2-й стадии / Е. А. Коган, А. В. Колотовкина, Н. М. Файзуллина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 9. – С. 35-40.

49. Кожин, А. А. Немедикаментозная терапия нарушений функции яичников / А. А. Кожин, М. В. Царегородцева, Е. И. Волошина // Гинекология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – Москва: Литтерра, 2008. - С. 793-809.

50. Кондриков, Н. И. Патология матки. / Н. И. Кондриков. – Москва, 2008. – 334 с.

51. Корнеева, И. Е. Другие патологический изменения матки и эндометрия, как причина бесплодия / И. Е. Корнеева, А. В. Шуршалина, А. А. Феоктистов // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 616.

52. Корнеева, И. Е. Другие патологические изменения матки и эндометрия как причина бесплодия (классификация, клиника, диагностика, лечение) / И. Е. Корнеева, А. В. Шуршалина // Бесплодный брак / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А Назаренко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 464-495.

53. Корсак, В. С. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на подготовке к ЭКО / В. С. Корсак, О. А. Забелкина, А. А. Исакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. - № 2. – С. 39-42.

54. Котиков, А. Р. Хронический эндометрит и нарушение репродукции: обзор литературы / А. Р. Котиков, В. А. Хоржевский // Сибирское мед. обозрение. – 2005. – № 4. – С. 9-12.

55. Котиков, А. Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием беременности при хроническом эндометрите: дис. … канд. мед. наук / А. Р. Котиков. – Красноярск. 2007. – 182 с.

56. Кравчук, Я. Н. Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркёров / Я. Н. Кравчук, А. С. Калугина // Журн. акушерства и женскихъ болезней. - 2012. - Т. LXI, Вып. 6. - С. 61-67.

57. Краснопольский, В. И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. - № 5. – С. 26-29.

58. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журн. акушерства и женскихъ болезней. - 2013. - Т. LXII, Вып. 2. - С. 63-73.

59. Кузнецова, А. В. Хронический эндометрит / А. В. Кузнецова // Архив патологии. – 2000. – № 3. – С. 48-52.

60. Кузнецова, А. В. Морфологические особенности хронического эндометрита / А. В. Кузнецова, В. С. Пауков, И. Н. Волощук [и др.] // Архив патологии. – 2001. – № 5. – С. 8-13.

61. Кузнецова, И. В. Гиперпластические процессы в эндометрии / И. В. Кузнецова. – Москва, 2009. – 48 с.

62. Кулаков, В. И. Хронический эндометрит / В. И. Кулаков, А. В. Шуршалина // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 302-304.

63. Кулаков, В. И. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции / В. И. Кулаков, А. В. Шуршалина // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума. – Москва: МЕДИ Экспо, 2005. – С. 425.

64. Кулешов, В. М. Особенности иммуновоспалительных процессов и состояние рецепторов эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности / В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова, А. Н. Трунов [и др.] // Материалы Международной научно-практической конференции “Иммунологические аспекты репродукции человека”. – Новосибирск, 2008. – С. 77-78.

65. Левиашвили, М. М. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М. М. Левиашвили, Т. А. Демура, Н. Г. Мишиева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4/1. - С. 65-69.

66. Лили, Р. Д. Патогистологическая техника и практ. гистохимия / Р. Д. Лили. – Москва, 1969. – 645 с.

67. Логинова, Н. Е. Диагностика и лечение хронического неспецифического эндометрита: дис. … канд. мед. наук / Н. Е. Логинова. – Москва, 1975. – 178 с.

68. Лысенко, О. Н. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О. Н. Лысенко, М. Х. Ашхаб, Н. В. Стрижова [и др.] // Архив патологии. – 2004. - № 2. – С. 7-10.

69. Манухин, И. Б. Комплексное лечение хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности / И. Б. Манухин, Т. П. Захарова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 54-55.

70. Манухин, И. Б. Диагностическое значение микробиологического исследования у пациенток с хроническим эндометритом / И. Б. Манухин, Л. Г. Гогсадзе, Ю. Н. Пономарева // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2013. – С. 342-343.

71. Маринкин, И. О. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности / И. О. Маринкин, В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова [и др.] // Вестн. РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». - 2012. - № 5. – С. 223-230.

72. Мартынов, С. А. Возможности электротерапии в подготовке пациенток с хроническим эндометритом к программам ВРТ: автореф. дис…. канд. мед. наук / С. А. Мартынов. - Москва, 2005. – 23 с.

73. Медведев, Б. И. Диагностика и лечение хронического эндомиометрита: метод. рекомендации / Б. И. Медведев, В. Л. Коваленко, К. Р. Малышева [и др.]. – Челябинск, 1986. – 16 с.

74. Меркулов, Г. А. Курс патологоанатомической техники / Г. А. Меркулов. – Ленинград, 1961. – 340 с.

75. Михнина, Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Е. А. Михнина. – Санкт-Петербург, 2009. – 40 с.

76. Ольховская, М. А. Биомаркеры имплантационного окна (обзор литературы) / М. А. Ольховская // Проблемы репродукции. – 2007. - № 1. – С. 72-77.

77. Ольховская, М. А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе ЭКО: автореф. дис. … канд. мед. наук / М. А. Ольховская. – Москва, 2007. – 27 с.

78. Пальцев. М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев. И. М. Кветной. - 2-е изд. – Москва: Медицина, 2008. – 512 с.

79. Петров, Ю. А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Ю. А. Петров. – Москва, 2012. – 47 с.

80. Петров, Ю. А. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита / Ю. А. Петров, Е. П. Евдокимов // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2013. – С. 367-368.

81. Пирс, Э. Гистохимия. Теоретическая и прикладная: пер. с англ. / Э. Пирс. – Мосвка: Иностран. лит-ры, 1962. – 962 с.

82. Плужникова, Т. А. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров // Журн. акушерства и женскихъ болезней. – 2012. - Т. LXI, Вып. 2. – С. 52-55.

83. Побединский, Н. М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н. М. Побединский, О. И. Балтуцкая, А. И. Омельяненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 5-8.

84. Пономаренко, Г. Н. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии / Г. Н. Пономаренко, Е. С. Силантьева, Е. Ф. Кондрина; под ред. Э. К. Айламазяна, В. Н. Серова. – Санкт-Петербург: ИИЦВМА, 2008. – 192 с.

85. Радзинский, В. Е. Аборт – проблема национальной безопасности страны. Охрана репродуктивного здоровья – будущее России / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. Г. Лебедева [и др.] // Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященные 10-летию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. – Белгород, 2010 – С. 165-167.

86. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 196 с.

87. Разумов, А. Н. Применение природных преформированных факторов для восстановления здоровья / А. Н. Разумов, О. Н. Данилов // Материалы Всероссийского научного форума по восстановительной медицине и физиотерапии. – Москва, 2008. – С. 222-223.

88. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, П. Р. Абакарова; под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – Москва: Литтера, 2007. – 994 с.

89. Рудакова, Е. Б. Факторы риска неудач и эмбрионических потерь при экстракорпоральном оплодотворении / Е. Б. Рудакова // Сибирский мед. журн. – 2008. – Т. 23, № 4. – С. 14-17.

90. Самойлов, М. В. Эндометриальное «окно имплантации» при бесплодии / М. В. Самойлов, В. С. Бессмертная, К. Г. Серебренникова [и др.] // Архив патологии. - 2011. - Т. 73, Вып. 3. - С. 13-18.

91. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петров. – Москва, 1996. – 554 с.

92. Серова, О. Ф. Роль хронического эндометрита в ранних репродуктивных потерях / О. Ф. Серова, Т. Б. Добровольская, Н. В. Зароченгдева // Материалы XV Международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Чебоксары, 2005. – С. 86-87.

93. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – Москва: Триада-Х, 2005. – 304 с.

94. Сидорова, И. С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Р. С. Власов // Гинекология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 24-26.

95. Силантьева, Е. С. Восстановительная электротерапия при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Е. С. Силантьева // Комплекс КАП "Андро-Гин" в урологической и гинекологической практике. - Москва, 2004. - С. 210-213.

96. Силантьева, Е. С. Предгравидарная подготовка эндометрия с использованием преформированных физических факторов / Е. С. Силантьева // Гинекология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Серова, Е. Ф. Кира. – Москва: Литтерра, 2008. - С. 810-825.

97. Силантьева, Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Е. С. Силантьева. – Москва, 2008. – 48 с.

98. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – Москва: Мед. информ. агенство, 2005. – 591 с.

99. Соколова, Т. В. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушением репродуктивной функции при хроническом эндометрите / Т. В. Соколова, В. Н. Эллиниди, Е. А. Михнина // Клинико-лабораторный консилиум. – 2004. – № 5. – С. 23-26.

100. Стругацкий, В. М. Ранняя восстановительная физиотерапия в гинекологии / В. М. Стругацкий, К. Н. Арсланян // Вопросы курортологии. - 2000. - № 2. - С. 42-45.

101. Стругацкий, В. М. Роль современных физических факторов в восстановительной терапии репродуктивной функции женщин / В. М. Стругацкий, Е. С. Силантьева // Комплекс КАП " Андро-Гин" в урологической и гинекологической практике. - Москва, 2004. - С. 238-242.

102. Сухих, Г. Т. Внедрение достижений современной науки в акушерско-гинекологическую практику / Г. Т. Сухих // Материалы XI Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2010. – С. 3-4.

103. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.

104. Таболова, В. К. Профиль локальной экспрессии генов в эндометрии периода “имплантационного окна” при хроническом эндометрите / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева, А. Е. Донников [и др.] // Материалы XIV Всероссийского научного форума “Мать и дитя”. – Москва, 2013. – С. 552.

105. Татарчук, Т. Ф. Эндокринная гинекология: клинические лекции / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – Киев, 2003. – Ч. 1. – 300 с.

106. Ташкэ, К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию / К. Ташкэ. – Бухарест, 1980. – 192 с.

107. Тихомиров, А. Л. Современное лечение воспалительных заболеваний / А. Л. Тихомиров // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 1-4.

108. Топчиева, О. И. Биопсия эндометрия / О. И. Топчиева, В. А. Прянишников, З. П. Жемкова. – Москва: Медицина, 1978. – 232 с.

109. Хмельницкий, О. К. Прижизненная морфологическая диагностика гинекологических заболеваний: сб. науч. тр. / О. К. Хмельницкий, А. А. Черемных. – Ленинград, 1984. – 92 с.

110. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницкий. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 158-161.

111. Чернуха, Г. Е. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, Е. А. Коган [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2013. - № 10. – С. 51-58.

112. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис…. д-ра мед. наук / А. В. Шуршалина. – Москва, 2007. – 37 с.

113. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит: эффективность комплексной терапии / А. В. Шуршалина, Л. В. Дубницкая, Г. Т. Сухих // Клиническая гинекология: избр. лекции / под ред. В. Н. Прилепской. - Москва: МЕДпрессинформ, 2007. - С. 58-65.

114. Шуршалина, А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в “ окно имплантации”/ А. В. Шуршалина, Т. А. Демура // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 7/2. - С. 9-13.

115. Шуршалина, А. В. Возможности трофотропных воздействий на эндометрий: обзор литературы / А. В. Шуршалина, Е. С. Силантьева // Гинекология. - 2012. - Т. 14, № 3. - С. 50-52.

116. Эллиниди, В. Н. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / В. Н. Эллиниди, Н. И. Давыдова, Н. М. Калинина [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, Вып. 3. – С. 64-68.

117. Acache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H. Acache, A. Revel // Hum. Reprod. Update. - 2006. - Vol. 12. - P. 731-746.

118. Aghajanova, L. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its reseptor, in human endometrium / L. Aghajanova, A. Stavreus-Evers, Y. Nikas [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79. – P. 808-814. - Suppl. 1.

119. Andrews, W. W. Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial / W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, J. C. Hauth [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 3. – P. 617-623.

120. Bagot, C. N. Alteration of maternal HOX 10 expression by in vitro gene transfection affects implantation / C. N. Bagot, P. J. Troy, H. S. Taylor // Gene Ther. – 2000. – Vol. 7. – P. 1378-1384.

121. Bercovici, J. P. Receptiveness to sexual steroids / J. P. Bercovici // Phys. Ascts Rev. Med. Int. - 1983. - Vol. 4, № 4. - P. 335-342.

122. Caygill, H. A. Kant dictionary / H. A. Caygill. – London: Blackwell Reference, 1995. - 350 p.

123. Cheng, L. Essentials of Anatomic Pathology / L. Cheng, D. G. Bostwick. - 3rd ed. - Springer, 2011. - 1896 p.

124. Cheng, L. Molecular Surgical Pathology / L. Cheng, J. N. Eble. – Springer-Verlag, 2013. - 436 p.

125. Creus, M. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study / M. Creus, J. Ordi // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 683-693.

126. Crum, Ch. P. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology / Ch. P. Crum, M. R. Nucci, K. R. Lee. – 2 nd ed. - Philadelphia, 2011. - 1214 p.

127. Dallenbach-Hellweg, G. Atlas of Endometrial Histopathology: / G. Dallenbach-Hellweg, D. Schmidt, F. Dallenbach. - 3rd ed. – Berlin; Heidelberg: Springer Verlag, 2010. - 248 p.

128. Diedrich, K. The role of endometrium and embryo in human implantation / K. Diedrich, B. C. J. M. Fauser, P. Devroey [et al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 13. – P. 365-377.

129. Donaghay, M. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease / M. Donaghay, B. A. Lessey // Semin. Reprod. Med. - 2007. - Vol. 25. - P. 461-475.

130. 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.

131. European guideline for the management of sexually transmitted infection // Int. J. of STD and AIDS. – 2001. – № 12. – P. 107. – Suppl. 3.

132. Garrido-Gomez, Y. Proteomics of embryonic implantation / Y. Garrido-Gomez, F. Dominquiez, C. Simon // Handb. Exp. Pharmacol. - 2010. - Vol. 198. - P. 67-78.

133. Gautray, J. P. Uterine diseases of receptivity of central origin / J. P. Gautray // Rev. Fr. Gynecol. - 1959. - Vol. 29, № 1. - P. 46-53.

134. Haouzi, D. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle / D. Haouzi, K. Mahmoud, M. Fourar // Hum. Reprod. - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 198-205.

135. Hendrickson, M. R. The differential diagnosis of endometrial adenocarcinoma. Some viewpoints concerning a common diagnostic problem / M. R. Hendrickson, R. L. Kempson // Pathology. - 1980. - Vol. 12, № 1. – P. 35-61.

136. Horton, L. Letter: Chronic non-specific endometritis / L. Horton, J. Wilkes // Lancet. - 1976. - Vol. 2. – P. 366.

137. Ingman, W. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology / W. Ingman, R. Jones // Hum. Reprod. Update. - 2008. - Vol. 14, № 2. - P. 179-192.

138. Kadaman, P. H. Hormonal regulation of implantation / P. H. Kadaman, H. S. Taylor // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. - 2004. - Vol. 31. - P. 745-766.

139. Knöppel, G. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwanderschaft und Kindererkrankungen / G. Knöppel, H. H. Kreipe, W. Remmele. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2013. - 813 s.

140. Koehler, K. F. Reflections on the discovery and significance of estrogen reseptor beta / K. F. Koehler, L. A. Helguero, L. A. Haldosen [et al.] // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 465-478.

141. Kumar, V. Robbins Basic Pathology / V. Kumar, A. K. Abbas, J. S. Aster. - 9 th ed. - Philadelphia, 2013. - 870 p.

142. Leonard, D. G. B. Molecular Pathology in Clinical Practice / D. G. B. Leonard. - New York: Springer, 2007. - 589 p.

143. Levin, E. R. Membrane ERα signaling to cell functions [Electronic resource] / E. R. Levin // J. Physiol. – 2009. - Mode of access: ellis. levin@med. va. gov.

144. Mazur, M. T. Diagnostic of endometrial biopsies and curreting: A clinical approach: / M. T. Mazur, R. J. Kurman. - 2nd ed. - Springer, 2005. - 286 p.

145. Mercader, A. Clinical experience and perinatal outcome of blastocyst transfer after coculture of human embryos with human endometrial epithelial cells: a 5-year follow-up study / A. Mercader, J. A. Garcia-Velasco, E. Escudero // Fertil. and Steril. - 2003. - Vol. 80, № 5. - P. 1162-1168.

146. Mertens, H. J. M. M. Androgen, Estrogen and Progesterone receptor expression in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. M. M. Mertens, M. J. Heineman, P. H. M. H. Theunissen [et al.] // Eur. J. Obst. Gynec. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 98. – P. 58-65.

147. Mikolajszyk, M. No correlation between pinopode formation and LIF and MMP2 expression in endometrium during implantation window / M. Mikolajszyk, J. Skrzypczak, P. Wirstlein // Folia Histochem. Cytobiol. - 2011. - Vol. 49, № 4. - P. 615-621.

148. Mohan, H. Textbook of Pathology / H. Mohan. – 6 th ed. - New Delhi, 2010. - 949 p.

149. Ness, R. B. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: Results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial / R. B. Ness, D. E. Soper, R. L. Holley // Am. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, № 5. – P. 929-937.

150. Nikas, G. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation / G. Nikas, L. Aghalanova // Reprod. Biomed. Online. - 2002. - Vol. 4, № 3. - P. 18-23.

151. Nucci, M. R. Gynecologic Pathology / M. R. Nucci, E. Oliva. - Elsevier Inc., 2011. - 709 p.

152. Psychoyos, A. Study of the surface of the uterine epithelium by scanning electron microscope. Observation in the rat at the 4th and 5th day of pregnancy / A. Psychoyos, P. Mandon // C. R. Acad. Sci. (Paris). - 1971. - Vol. 272. - P. 2723-2725.

153. Quinn, C. The presence of pinipodes in the human endometrium does not delineate the implantation window / C. Quinn // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87, № 5. – P. 1015-1021.

154. Ross, J. D. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease / J. D. Ross, P. Judlin, L. Nilas // Int. J. of STD and AIDS, 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 662-666.

155. Roy, S. Chronic Inflammation: Molecular Pathophysiology Nutritional and Therapeutic Interventions / S. Roy, D. Bagchi, S. P. Raychaundhuri. - CRC Press Taylor Fracis Group, 2013. - 460 p.

156. Rubin, E. Essentials of Rubin's Pathology: / E. Rubin, H. M. Reisner. - 6th ed. - Baltimore, 2014. - 840 p.

157. Schneider, A. S. Pathology: / A. S. Schneider, Ph. A. Szanto. - 5th ed. - Baltimore, 2014. - 474 p.

158. Schuring, A. N. mRNA-Expression of ERα, ERβ, and PR in clonal stem cell cultures obtained from human endometrial biopsies / A. N. Schuring, J. Braun, S. Wullner // Scientific World J. – 2011. – Vol. 11. – P. 1762-1769.

159. Seli, E. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) expression at the implantation window / E. Seli, A. Kayisli, H. Cakmak [et al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 3012-3017.

160. Serhan, Ch. N. Fundamentals of inflammation / Ch. N. Serhan, P. A. Ward, D. W. Gilroy. - Cambridg, 2010. - 489 p.

161. Simon, C. Cytokines and embrio implantation / C. Simon, C. Moreno, J. Remohi [et al.] // J. Reprod. Immunol. - 1998. - Vol. 39. - P. 117-131.

162. Steck, T. Leukemia inhibitor factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer / T. Steck, R. Giess // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 112. – P. 69-73.

163. Talbi, S. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normoovulatory women / S. Talbi, A. E. Hamilton, K. C. Vo // Endocrinology. - 2006. - Vol. 147. - P. 1097-1121.

164. Tang, A. W. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review / A. W. Tang, Z. Alfirevic, S. Quenby // Hum. Reprod. - 2011. - Vol. 26, № 8. - P. 1971-1980.

165. Tang, J. H. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger [Electronic resource] / J. H. Tang, L. M. Lopez, S. Mody [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 11. - (CD-ROM 009805).

166. Taylor, A. H. Effectiveness of a primary care exercise referral intervention for changing physical self-perceptions over 9 months / A. H. Taylor, K. R. Fox // Health Psychol. – 2005. – Vol. 24. – P. 11-21.

167. Wang, X. W. Effect of actovegin on intestinal mucosa and expression of bcl-2/bax genes in rats with acute radiation enteritis / X. W. Wang, X. Y. Lin, Y. H. Bi [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2009. – Vol. 31, № 10. – P. 742-745.

168. Weidner, N. Modern Surgical Pathology / N. Weidner, R. J. Cote, S. Suster [et al.]. - 2nd ed. - Saunders, 2009. - 2233 p.

169. Yorukoglu, K. Chronic nonspecific endometritis / K. Yorukoglu, F. Kuyucouglu // Gen. Diagn. Pathol. – 1998. – Vol. 143, № 5-6. – P. 287-290.

170. Yoshinaga, K. Uterine receptivity for blastocyst implantation / K. Yoshinaga // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1988. – Vol. 541. – P. 424-431.

171. Zhang, S. Y. Gene expression profiles of peri-implantation endometrium in natural and superovulation cycles / S. Y. Zhang, X. N. Lin, T. Song [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2008. - Vol. 88, № 33. - P. 2343-2346.