

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.145-002.2-06:618.177]-085

Унанян А.Л., Коссович Ю.М., Демура Т.А., Бабури Д.В., Сидорова И.С., Ищенко А.И.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для корреспонденции: Унанян Ара Леонидович, д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: 9603526@mail.ru

Морфофункциональное состояние эндометрия — один из ключевых факторов, определяющих успешную имплантацию и полноценное развитие эмбриона, в том числе и в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Наиболее частой причиной нарушения структуры и функции эндометрия является хронический эндометрит (ХЭ), частота выявления которого у пациенток с бесплодием колеблется в пределах 13—68%, достигая своего максимума у женщин с трубно-перитонеальным фактором и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Широкому распространению и неуклонному росту в настоящее время частоты встречаемости ХЭ при бесплодии способствует увеличение роли внутриматочной контрацепции и внутриматочных вмешательств, в том числе искусственных абортов. С другой стороны, произошедшая за последние десятилетия эволюция этиологического фактора ХЭ в сторону преобладания в эндометрии ассоциаций факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов зачастую приводит к развитию стёртых, вялотекущих и атипичных форм заболевания, значительно затрудняющих диагностику ХЭ и существенно снижающих эффективность традиционных схем его лечения. Хронический эндометрит — клинически значимая нозологическая форма, требующая своевременного выявления и лечения. Комплексная поэтапная и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита в большинстве случаев приводит к восстановлению морфофункционального потенциала эндометрия и, как следствие, способствует успешной реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: гинекология; бесплодие; воспалительные заболевания органов малого таза; гиперплазия соединительной ткани; невынашивание беременности; репродуктивный возраст; синдром Ашермана; хронический эндометрит.

Для цитирования: Унанян А.Л., Коссович Ю.М., Демура Т.А., Бабури Д.В., Сидорова И.С., Ищенко А.И. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2017; 4(4): 208—213. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213>

Unanyan A.L., Kossovich Yu.M., Demura T.A., Baburin D.V., Sidorova I.S., Ishchenko A.I.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN INFERTILE WOMEN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Morphofunctional state of the endometrium is one of the key factors determining both the successful implantation and full development of the embryo, including in cycles of «in vitro fertilization» (IVF). The most common cause of the impairment of the structure and function of the endometrium being chronic endometritis (CE), the frequency of its detection in infertile patients varies between 13 and 68%, reaching its maximum in women with tubal peritoneal factor and unsuccessful attempts of IVF in the anamnesis. The increasing prevalence and steady growth of the currently occurrence rate of CE cases in infertility is promoted by an increase in the role of intrauterine contraception and intrauterine interventions, including artificial abortions. On the other hand, happened in the last decades the evolution of the etiologic factor of CE towards the predominance of associations of facultative and obligate anaerobic microorganisms and viruses in the endometrium often leads to the development of erased, sluggish and atypical forms of the disease, which significantly hamper the diagnosis of CE and significantly reduce the effectiveness of traditional schemes of its treatment. CE is a clinically significant nosological form requiring the timely detection and treatment. The complex phased and pathogenetically substantiated therapy of CE in most cases leads to the restoration of the morphofunctional potential of the endometrium and, as a consequence, promotes the successful realization of the reproductive function.

Keywords: gynecology; infertility; inflammatory diseases of the pelvic organs; connective tissue hyperplasia; miscarriage of pregnancy; reproductive age; Asherman's syndrome; chronic endometritis.

For citation: Unanyan A.L., Kossovich Yu.M., Demura T.A., Baburin D.V., Sidorova I.S., Ishchenko A.I. Clinical and morphological features of chronic endometritis in infertile women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(4): 208—213. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-208-213>

For correspondence: Ara L. Unanyan, MD, PhD, DSci., professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: 9603526@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 17.09.2017

Accepted 18.10.2017

Одним из центральных звеньев сложившегося в настоящее время в России демографического кризиса является проблема бесплодного брака, частота которого составляет 15—17,5% и не имеет тенденции к сниже-

нию [1—3]. Усугубляет ситуацию низкая эффективность применяемых у бесплодных супружеских пар методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), как правило, не превышающая 25—30%

на одну попытку [1, 4—8]. К ключевым факторам, определяющим успешную имплантацию и полноценное развитие эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), относится морфофункциональное состояние эндометрия [9—12]. Центральное место в структуре патологических изменений эндометрия, существенно снижающих эффективность программ ВРТ, занимает хронический эндометрит (ХЭ) [13—15]. Частота выявления ХЭ у пациенток с бесплодием колеблется в пределах 13—68%, достигая своего максимума у женщин с трубно-перитонеальным фактором и неудачными попытками ЭКО в анамнезе [16, 17]. В качестве единственной причины бесплодия ХЭ выявляют в 20—25% случаев [18—20]. Широкому распространению и неуклонному росту частоты встречаемости ХЭ при бесплодии способствует возрастание в настоящее время роли внутриматочной контрацепции и внутриматочных вмешательств, в том числе искусственных абортов [1, 3, 15]. С другой стороны, произошедшая за последние десятилетия эволюция этиологического фактора ХЭ в сторону преобладания в эндометрии ассоциаций факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов и вирусов зачастую приводит к развитию стёртых, вялотекущих и атипичных форм заболевания, значительно затрудняющих диагностику ХЭ и существенно снижающих эффективность традиционных схем его лечения [16—24]. Несмотря на огромный багаж накопленных в настоящее время знаний о развитии различных патологических процессов в эндометрии, до сих пор не создана единая концепция патогенеза ХЭ, объясняющая поэтапное формирование данной патологии и раскрывающая патогенетические основы нарушения имплантационной способности эндометрия у женщин с ХЭ. В современной литературе также отсутствуют чёткие рекомендации по ведению и подготовке пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, к программам ЭКО. Перечисленные факты явились основанием для проведения данной работы.

Материал и методы

Нами обследовано 120 женщин репродуктивного возраста с морфологически установленным ХЭ, обратившихся для планирования беременности в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Отбор пациенток для исследования осуществляли в соответствии с критериями включения и исключения. Критерии включения: репродуктивный возраст; морфологически верифицированный ХЭ; отсутствие гинекологических заболеваний невоспалительного генеза. Критерии исключения: морфологически подтверждённые злокачественные заболевания любой локализации; соматические заболевания, осложнённые развитием органной недостаточности. В зависимости от возможности реализации генеративной функции все пациентки были разделены на две группы: 1-я группа, основная

($n = 64$) — женщины с нарушением репродуктивной функции в виде бесплодия и неудачных попыток ЭКО; и 2-я группа, группа сравнения ($n = 58$) — женщины без нарушения репродуктивной функции; 2-я группа формировалась ретроспективно с учётом факта наступления беременности в течение года с момента окончания комплексной терапии ХЭ. В группу морфологического контроля вошли образцы эндометрия 30 женщин репродуктивного возраста, которым проводилась аспирационная биопсия при подозрении на наличие гиперпластических процессов эндометрия, не подтвердившемся по результатам гистологического исследования.

Помимо общих клинических и лабораторных методов обследования, у всех пациенток с ХЭ были проведены инфекционный скрининг отделяемого из половых путей, иммунологическое исследование крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), гистероскопия и лапароскопия, а также морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Забор эндометрия осуществляли посредством его аспирационной биопсии с использованием канюли Pipelle de Cornier («Laboratoire C.S.D.», Франция) по стандартной методике.

Проведён детальный сравнительный анализ клинико-анамнестических и диагностических показателей в исследуемых группах больных. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и соматическому статусу. Средний возраст женщин соответствовал среднему репродуктивному периоду и составил в 1-й группе $31,90 \pm 0,71$ года, а во 2-й группе — $30,20 \pm 0,88$ года ($p > 0,05$). Средняя продолжительность ХЭ с момента его морфологической верификации достоверно преобладала у пациенток основной группы: $5,50 \pm 0,06$ года, тогда как в группе сравнения ХЭ протекал в среднем $2,40 \pm 0,07$ года ($p < 0,001$). Полученные данные подчёркивают важное прогностическое значение длительности течения ХЭ в отношении объёма повреждения эндометрия, приводящего к критическому снижению его рецептивности и развитию бесплодия. В доступной нам современной литературе мы не встретили чётких данных относительно временных критериев развития бесплодия у пациенток детородного возраста на фоне длительно текущего ХЭ. Среди жалоб при ХЭ преобладали нарушения менструальной функции, зафиксированные у 45 (70,3%) пациенток с бесплодием и 43 (76,8%) фертильных женщин и проявлявшиеся в 1/3 случаев в форме перименструальных кровянистых выделений. При этом достоверные различия между группами выявлены только относительно частоты дисменореи, отмеченной у 42 (65,6%) пациенток основной группы и 17 (30,4%) женщин из группы сравнения.

Результаты

Полученные данные подчёркивают иницирующую роль воспаления и обусловленного им дисбаланса провоспалительных цитокинов и простагландинов в эндометрии в генезе маточных кровотечений и дисменореи [25, 26] и согласуются с данными литературы

относительно типичных клинических проявлений ХЭ [14, 27, 28]. Важно подчеркнуть, что бессимптомное течение ХЭ достоверно преобладало в 1-й группе, превышая аналогичный показатель во 2-й группе в 1,94 раза — 20(31,3%) и 9(16,1%) случаев соответственно ($p = 0,0479$; 95% ДИ 1,02—3,92). Полученные результаты согласуются с мировыми данными о преобладании в современной клинической картине ХЭ стёртых и атипичных форм заболевания, зачастую приводящих к тому, что единственным проявлением ХЭ становится репродуктивная дисфункция в виде невынашивания беременности или бесплодия с многократными неэффективными циклами ЭКО [29—31].

При анализе перенесённых оперативных вмешательств у пациенток с ХЭ выявлено превалирование в 1-й группе выскабливаний полости матки, отмеченных у 49 (76,6%) женщин, причём в 19 (38,8%) случаях в форме их многократного выполнения, тогда как у 12 (85,7%) из 13 (23,3%) женщин 2-й группы с внутриматочными вмешательствами они были зафиксированы однократно ($p < 0,001$). Оценка менструальной функции у пациенток с ХЭ показала достоверные различия между группами по частоте развития дисменореи и скудных менструальных выделений, зафиксированных у 47 (73,4%) и 17 (26,6%) пациенток в основной группе и у 19 (33,9%) и 2 (3,6%) женщин в группе сравнения соответственно ($p < 0,001$). По нашему мнению, в основе превалирования гипоменструального синдрома у пациенток с бесплодием лежит развитие гипоплазии эндометрия, формирующейся вследствие нарушения его секреторной трансформации с гиповаскуляризацией и фиброзированием стромы на фоне длительно текущего ХЭ. Описанная картина «тонкого эндометрия» соответствует понятию «остаточных явлений ХЭ», механизм развития которых подробно описан в работах современных авторов [32, 33]. Анализ репродуктивной функции у женщин с ХЭ показал достоверное преобладание среднего количества беременностей на одну женщину во 2-й группе по сравнению с 1-й — соответственно $5,9 \pm 0,26$ и $4,5 \pm 0,15$ беременностей ($p < 0,001$). Достоверные различия между обследованными группами установлены и в структуре исходов наступивших в анамнезе беременностей: в основной группе родами завершились 87 (29,9%) беременностей, самопроизвольно прервались 84 (28,9%), а искусственному аборту подвергнуто 111 (38,1%) из них, тогда как в группе сравнения данные показатели составили 263 (79,5%), 23 (6,9%) и 39 (11,8%) беременностей соответственно ($p < 0,001$). В пересчёте на число женщин с ХЭ искусственные и самопроизвольные прерывания беременности также превалировали в 1-й группе, встречаясь у 62 (86,9%) и 47 (73,4%) пациенток, причём преимущественно в форме двух- и трёхкратных выкидышей, зарегистрированных в 1/2 и 1/6 случаев соответственно ($p < 0,01$). Во 2-й группе аборты и выкидыши отмечены в среднем в 1,9 раза реже с преобладанием однократного их выполнения у 78,9% женщин ($p < 0,001$). Преждевременные роды зарегистрированы в 3 раза чаще в 1-й группе по сравнению со 2-й — у 27 (31,0%) и 29 (12,5%) жен-

щин соответственно ($p < 0,01$). Развитие острого эндометрита после искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша и в послеродовом периоде достоверно чаще отмечено в основной группе — у 103 (92,8%), 52 (61,9%) и 29 (33,3%) пациенток, тогда как в группе сравнения воспалительные осложнения выявляли в среднем в 2,5 раза реже — в 15 (38,5%), 10 (37,0%) и 27 (10,3%) случаях соответственно ($p < 0,01$). Полученные нами сведения о репродуктивной функции у пациенток с ХЭ свидетельствуют о преимущественно вторичном характере ассоциированного с ним бесплодия и указывают на значимую роль постабортных и послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений в генезе этого заболевания. Сходные результаты изложены в работах Е.Б. Рудаковой (2006) и В.С. Бессмертной (2009). Неудачные попытки ЭКО были зарегистрированы у всех пациенток 1-й группы, причём среднее количество неудач на одну женщину составило $1,6 \pm 0,09$ цикла. При анализе применяемых пациентками с ХЭ средств контрацепции установлено достоверно более частое использование внутриматочной спирали (ВМС) в основной группе, отмеченное в 22 (34,4%) случаях, причём в 19 (86,4%) из них — в течение более 5 лет, тогда как в группе сравнения ВМС применяли всего 5 (8,9%) женщин, и только 1 из них — на протяжении более 5 лет ($p < 0,01$). Инфекции, передающиеся половым путём (ИППП), были выявлены в анамнезе почти у каждой второй пациентки с ХЭ с достоверным преобладанием их сочетанных форм в 1-й группе по сравнению со 2-й, в которых они встречались в 25 (73,5%) и 10 (43,5%) случаях соответственно ($p < 0,05$). В структуре ИППП преобладали хламидиоз, кандидоз, уреаплазмоз и генитальный герпес, отмеченные в 1/6—1/3 случаев без значимых различий между группами ($p > 0,05$). Гинекологические заболевания встречались в анамнезе у 1/2 больных с ХЭ, причём у 26 (40,6%) пациенток 1-й группы и у 11(19,6%) женщин 2-й группы имело место сочетание 2 и более патологических состояний ($p < 0,05$). Лидирующее место в структуре перенесённой гинекологической патологии при ХЭ занимали воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), отмеченные в 1/3—1/2 случаев. Среди ВЗОМТ в основной группе достоверно превалировали острый эндометрит, осложнивший течение постабортного, послеродового и послеоперационного периодов после внутриматочных вмешательств, хронический сальпингоофорит, вагинит, цервицит и бартолинит, зарегистрированные в 20 (31,3%), 17 (26,6%), 14 (21,9%), 11 (17,2%) и 7 (10,9%) случаях соответственно, тогда как в группе сравнения данные заболевания были отмечены в 5 (8,9%), 7 (12,5%), 4 (7,1%), 3 (5,4%) и 2 (3,6%) случаях соответственно ($p < 0,01$). Изучение состава микрофлоры полости матки при ХЭ выявило достоверное преобладание частоты «стерильных» посевов эндометрия в группе с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами, отмеченное в 58 (90,6%) и 3 (5,4%) случаях соответственно ($p < 0,001$). В остальных образцах эндометрия регистрировались как представители условно-патогенной флоры — *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium* и *Ureaplasma*

urealyticum, так и специфические возбудители — *Herpes simplex virus II*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* и *Cytomegalovirus*, причём последние встречались во 2-й группе в 10 раз чаще, чем в 1-й — в 22 (39,3%) и 2 (3,1%) случаях соответственно ($p < 0,01$). По данным литературы, стерильные посевы эндометрия определяются примерно у 1/3 пациенток с верифицированным ХЭ [15, 34, 35]. Установленное нами трёхкратное превышение частоты выявления стерильных посевов эндометрия у пациенток 1-й группы по сравнению с литературными данными, по всей вероятности, обусловлено чётким соблюдением критериев отбора женщин для данного исследования и длительным (более 5 лет) течением ХЭ у пациенток в этой группе. Определение содержания в крови антиэндотелиальных антител (АЭАТ) при ХЭ выявило их наличие у всех пациенток с бесплодием, тогда как у 51 (91,1%) фертильной женщины они полностью отсутствовали ($p < 0,001$). При этом у 43 (67,2%) пациенток 1-й группы уровень АЭАТ превышал 265 Ед/мл, что свидетельствовало о наличии у них аутоиммунного компонента ХЭ, а у остальных 17 (26,6%) женщин — находился в интервале 210—265 Ед/мл, что указывало на высокую вероятность аутоиммунного синдрома, и для уточнения его наличия требовалось проведение иммуногистохимического исследования эндометрия. В современной литературе содержится ограниченная информация относительно АЭАТ, касающаяся в основном их выявления при эндометриозе [36—38]. Сообщения об определении АЭАТ у женщин с ХЭ встречаются в единичных отечественных публикациях [39], тогда как рандомизированные зарубежные исследования по данной тематике отсутствуют. Однако полученные японскими учеными в 2014 г. данные о наличии высокой ассоциативной связи между развитием эндометриоза и ХЭ подтверждают предположение о существовании общих патогенетических механизмов формирования этих заболеваний и объясняют возможность обнаружения АЭАТ у женщин с аутоиммунным компонентом ХЭ [40]. По данным УЗ-исследования органов малого таза, признаки ХЭ визуализировались у 58 (90,6%) пациенток с бесплодием и 37 (66,1%) фертильных женщин, без значимых различий по фазам цикла ($p < 0,01$). При этом в основной группе достоверно чаще встречались: в I фазе цикла — волнистость центрального М-эхо, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия и разрывы в линейной его структуре, а во II фазе — истончения эндометрия менее 8 мм и несоответствие его эхоструктуры дню цикла, отмеченные в 1/5—4/5 случаев, тогда как в группе сравнения эти признаки определялись менее чем в 1/3 случаев ($p < 0,05$). Проведение цветового доплеровского картирования (ЦДК) сосудов матки во II фазу цикла выявило достоверно значимое нарушение равномерности маточной перфузии с выраженным снижением кровотока в базальных и спиральных артериях эндометрия у 53 (82,8%) пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й группе оно было зарегистрировано только у 8 (14,3%) женщин ($p < 0,05$). Расчёт скоростных показателей кровотока и угонезависимых индексов в сосудах матки при ХЭ показал досто-

верное трёхкратное снижение средней конечной диастолической скорости кровотока V_{\min} в маточных артериях ($p < 0,05$) на фоне одновременного повышения в 1,3 раза индексов кривых скоростей кровотока (пульсационного индекса — PI, индекса резистентности — RI, систолодиастолического соотношения — S/D) на уровне радиальных, базальных и спиральных артерий во II фазу цикла у пациенток с бесплодием по сравнению с аналогичными показателями у фертильных женщин ($p < 0,01$). При визуальной оценке полости матки в период «окна имплантации» гистероскопические критерии ХЭ были отмечены у 49 (76,6%) пациенток основной группы и 17 (30,4%) женщин группы сравнения ($p < 0,001$). При этом в 1-й группе достоверно преобладали неравномерные толщина и окраска эндометрия, его истончение, полиповидные разрастания и точечные кровоизлияния в эндометрий, выявленные в 1/3—2/3 случаев, тогда как аналогичные признаки ХЭ во 2-й группе были отмечены менее чем в 1/3 случаев ($p < 0,05$). Внутриматочные синехии как исход длительно текущего ХЭ регистрировались только у 10 (15,6%) пациенток 1-й группы ($p < 0,001$). По результатам морфологического исследования эндометрия, проведённого на 7—10-й день цикла, ХЭ был верифицирован у всех женщин. Гистологическая картина в обеих группах соответствовала полному симптомокомплексу ХЭ с рядом отличительных особенностей у пациенток 1-й группы. К последним относились не очаговая (выявленная во 2-й группе), а диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация эндометрия с перигландулярным и периваскулярным скоплением лимфоидных фолликулов, окружённых фибробластами; очаговый склероз стромы и периваскулярный фиброз спиральных артерий. Морфологическое исследование эндометрия при ХЭ на 18—24-й день цикла выявило выраженное снижение его рецептивности у пациенток в группе с бесплодием. Так, гистологическое строение эндометрия у женщин основной группы существенно отставало от дня цикла и соответствовало в 32 (50,0%) случаях ранней секреторной и в 19 (29,7%) случаях — поздней пролиферативной фазе, тогда как в 31 (55,4%) случае в группе сравнения и во всех образцах группы контроля выявлялся среднесекреторный эндометрий. Количество зрелых пиноподий в апикальной части поверхностных эпителиоцитов эндометрия было достоверно резко снижено в 1-й группе, умеренно снижено во 2-й группе и соответствовало физиологической норме в группе контроля, о чём свидетельствовало их обнаружение в 8 (12,5%), 16 (28,6%) и 13 (43,3%) случаях соответственно ($p < 0,05$).

По результатам проведённого корреляционного анализа по методу Спирмена были установлены достоверные связи сильной и умеренной интенсивности между клинико-anamnestическими, иммунологическими и морфологическими особенностями ХЭ у пациенток с бесплодием и неэффективными программами ЭКО: 1) прямая зависимость между длительностью течения ХЭ и клинико-anamnestическими особенностями у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ: само-

произвольными выкидышами, многократными искусственными абортами, преждевременными родами, послеродовыми и постабортными осложнениями воспалительной природы, ранним началом половой жизни, длительным (более 5 лет) использованием ВМС, многократными внутриматочными вмешательствами, сочетанием двух и более ИППП, ВЗОМТ — вагинитом, цервицитом, сальпингоофоритом и острым эндометритом ($r > 0,5; p < 0,01$); 2) прямые связи между сывороточным уровнем АЭАТ и вышеперечисленными клинико-анамнестическими особенностями, включая длительность заболевания, у пациенток бесплодием на фоне ХЭ ($r > 0,3; p < 0,001$); 3) зависимость между морфологическими критериями нарушения рецептивности эндометрия (неполноценной секреторной трансформацией, степенью выраженности лимфоплазмозитарной инфильтрации и фиброза стромы, количеством зрелых пиноподий в апикальной части поверхностных эпителиоцитов) и перечисленными выше клинико-анамнестическими особенностями, в том числе и длительностью заболевания, у пациенток с бесплодием на фоне ХЭ ($r > 0,4; p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать ряд выводов.

Наиболее клинически значимыми анамнестическими факторами, предрасполагающими к формированию бесплодия у пациенток с ХЭ, являются самопроизвольные прерывания беременности, многократные искусственные прерывания беременности в сроки до 22 нед, преждевременные роды, послеродовые и постабортные воспалительные осложнения, раннее начало половой жизни, длительное (более 5 лет) использование ВМС, высокая частота внутриматочных вмешательств, наличие 2 и более сочетанных ИППП, ВЗОМТ (вагинит, цервицит, сальпингоофорит и острый эндометрит).

Длительность течения ХЭ коррелирует с высокой частотой развития бесплодия, что находит своё отражение в достоверной разнице в продолжительности течения заболевания с момента его морфологической верификации у пациенток с бесплодием и у женщин с сохранённой фертильностью, составляющей в среднем $5,50 \pm 0,06$ и $2,40 \pm 0,07$ года соответственно.

У 82,8% пациенток с бесплодием, ассоциированным с ХЭ, отмечается неравномерная маточная перфузия с выраженным снижением кровотока в базальных артериях субэндометриального слоя и спиральных артериях эндометрия, в отличие от фертильных женщин с ХЭ, у которых указанные нарушения встречаются в 14,3% случаев, что обуславливает важность проведения доплерометрического исследования у женщин с бесплодием на фоне ХЭ, с последующей коррекцией выявленных гемодинамических нарушений ещё на этапе проведения прегравидарной подготовки перед планированием программы ЭКО.

Бесплодие у женщин с ХЭ обусловлено нарушением рецептивности эндометрия, характеризующимся следующими морфологическими критериями в пери-

од «окна имплантации»: неполноценной секреторной трансформацией эндометрия с несоответствием его структуры фазе менструального цикла, уменьшением количества зрелых пиноподий на апикальной поверхности эпителиоцитов, а также изменениями соединительной ткани в виде очаговой лимфоплазмозитарной инфильтрации и фиброза стромы эндометрия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 18, 19, 23—25, 28, 31, 33, 36—38, 40 см. REFERENCES)

- Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б., ред. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Бесплодный брак: алгоритмы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 22: 24—7.
- Леваков С.А., Павлова С.А., Бугрова Т.И., Кедрова А.Г. Современный взгляд на бесплодный брак. *Клиническая практика*. 2010; 3: 92—7.
- Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека*. СПб.; 2011.
- Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Маслова Д.В., Мыльникова Ю.В., Болдонова Н.А., Одареева Е.В., Машакевич Л.И. Анализ эффективности различных методов оплодотворения (икси, пикси) в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(3): 15—9.
- Попенко А.Н. Анализ эффективности вспомогательных репродуктивных технологий методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. *Вестник ЧелГУ*. 2013; 7: 142—4.
- Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки (обзор литературы). *Гинекология*. 2015; 17(2): 60—4.
- Татарова Н.А., Пустынная Е.А., Жигалова Е.В. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с инфекционно-воспалительными и диспластическими заболеваниями шейки матки. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 103—8.
- Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурькина П.Н., Демура Т.А., Файзулина Н.М., Караваев Ю.Е. и др. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2013; (8): 46—51.
- Коган Е.А., Аскольская С.И., Бурькина П.Н., Файзулина Н.М. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки. *Акушерство и гинекология*. 2012; 8-2: 42—8.
- Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25(4-2): 110—2.
- Михнина Е.А. *Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности*. Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
- Хашукоева А.З., Водяник Н.Д., Хлынова С.А., Цомаева Е.А. Хронический эндометрит — проблема и решения. *Лечащий врач*. 2012; 3: 42.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит: Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21—4.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 4(5): 26—9.
- Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2004; 6: 54—6.
- Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции*. Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
- Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. *Гинекология*. 2005; 11(5): 18—20.
- Демидов В.Н., Гус А.И. *Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Практическое пособие*. М.; 2001: 16—21.

26. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамян Л.В., Павлович С.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2015; (8): 39—46.
27. Рудакова Е.Б., Лихачёв А.В., Богданова О.Н. К вопросу диагностики хронического эндометрита. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2006; 2: 11—4.
29. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М.: Триада-Х; 2002.
30. Корнеева И.Е., Шуршаллина А.В., О-Жи-Хо Е.А. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции. *Проблемы репродукции*. 2010; 2: 16—20.
32. Волкова Е.Ю. *Прегавитарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием*. Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
34. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2007; 9(6): 25—8.
35. Краснополянский В.И., ред. *Лечение хронического эндометрита в прегавитарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей*. М.; 2007.
39. Михнина Е.А., Комаров Е.К., Хохлов П.П. *Способ количественного определения концентрации антител, специфичных к антигену стромальных клеток эндометриальной ткани человека, в биологических жидкостях человека, содержащих специфические антитела*: Патент РФ на изобретение № 2303267 (приоритет от 08.06.2005).
- lecture). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2010; (3): 21—4. (in Russian)
16. Krasnopol'skiy V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. et al. Influence of infections on the reproductive system of women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004; (4—5): 26—9. (in Russian)
17. Shurshalina A.V., Yezhova L.S., Silant'yeva Ye.S. Pathogenetic approaches to the therapy of chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004; (6): 54—6. (in Russian)
18. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology*. 2003; 17(2): 289—307.
19. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(4): 690—5.
20. Shurshalina A.V. *Chronic endometritis in women with pathology of reproductive function*: Diss. Moscow; 2007. (in Russian)
21. Kulakov V.I., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. *Ginekologiya*. 2005; 11(5): 18—20. (in Russian)
22. Demidov V.N., Gus A.I. *Pathology of the uterine cavity and endometrium. IUD. Practical manual. [Patologiya polosti matki i endometriya. VMK. Prakticheskoye posobiye]*. Moscow; 2001: 16—21. (in Russian)
23. Mount S., Mead P., Cooper K. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cell. *Adv. Anat. Pathol.* 2001; 8(6): 327—9.
24. Ingerslev H.J., Meller B.R. Chlamydia trachomatis in acute and chronic endometritis. *Scand. J. Inf. Dis.* 1982; 32: 59—63.
25. Berbic M., Ng C.H., Fraser I.S. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric*. 2014; 17(Suppl. 2): S47—53.
26. Chernukha G.Ye., Il'ina L.M., Adamyan L.V., Pavlovich S.V. Deep infiltrative endometriosis: postoperative relapse and possible ways of their prevention. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015; (8): 39—46. (in Russian)
27. Rudačkova Ye.B., Likhachev A.V., Bogdanova O.N. On the diagnosis of chronic endometritis. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2006; 25(2): 11—4. (in Russian)
28. Salamonsen L.A., Zhang J., Brasted M. Leukocyte networks and human endometrial remodeling. *J. Reprod. Immunol.* 2002; 57(2): 95—108.
29. Sidel'nikova V.M. *Habitual loss of pregnancy. [Privychnaya poterya beremennosti]*. Moscow: Triada-X; 2002. (in Russian)
30. Korneyeva I.Ye., Shurshalina A.V., O-Zhi-Kho Ye.A. The role of the endometrium in the failure of the realization of the reproductive function. *Problemy reproduksii*. 2010; (2): 16—20. (in Russian)
31. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology*. 2003; 17(2): 289—307.
32. Volkova E.Yu. *Pregravidary preparation of women with reproductive and reproductive functions and «thin» endometrium*. Diss. Moscow; 2014. (in Russian)
33. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. and Steril.* 2011; 96 (6): 1451—6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
34. Dubnitskaya L.V. Chronic endometritis: the possibilities of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2007; 9(6): 25—8. (in Russian)
35. Krasnopol'skiy V.I. (ed.). *Treatment of chronic endometritis in pregravid preparation of women with miscarriage: a manual for doctors. [Lecheniye khronicheskogo endometrita v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin s nevnashivaniyem beremennosti: Posobiye dlya vrachey]*. Moscow; 2007. (in Russian)
36. Randall G.W., Bush S., Gantt P.A. Serum and peritoneal fluid antiendometrial antibodies in assisted reproduction. *J. Reprod. Med.* 2009; 54(6): 353—60.
37. Subit M., Gantt P., Broce M., Seybold D.J., Randall G. Endometriosis-associated infertility: double intrauterine insemination improves fecundity in patients positive for antiendometrial antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66(2):100—7.
38. Haller-Kikkatalo K., Altmäe S., Tagoma A., Uibo R., Salumets A. Autoimmune activation toward embryo implantation is rare in immune-privileged human endometrium. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(5): 376—84.
39. Mikhniina E.A., Komarov E.K., Khokhlov P.P. *Method for quantitative determination of the concentration of antibodies specific for the antigen of stromal cells of human endometrial tissue in human biological fluids containing specific antibodies*. The patent of the Russian Federation for the invention № 2303267 (priority from 08.06.2005). (in Russian)
40. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y., Ishida M., Takahashi A., Yamanaka A. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *Plos. One*. 2014; 9(2): e88354. doi: 10.1371/journal.pone.0088354.