



КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

© Э.К. Айламазян, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Н.Д. Цыпурдеева, И.К. Юркова, М.И. Кахиани, И.Ю. Коган, И.М. Кветной

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

■ У пациенток с бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями органов малого таза, на фоне высокой частоты встречаемости хронического эндометрита, хронического сальпингоофарита и сальпингита отмечается нарушение секреторной трансформации эндометрия в период «окна имплантации». Воспалительные изменения в органах малого таза приводят к нарушению морфофункционального состояния эндометрия и рецепторному дисбалансу.

■ **Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза; хронический сальпингоофорит; хронический эндометрит; морфофункциональное состояние эндометрия; экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DETERMINANTS OF INFERTILITY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS

© E.K. Ailamazyan, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, N.D. Tsypurdeeva, I.K. Yurkova, M.I. Kachiani, I.Y. Kogan, I.M. Kvetnoy

D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ There is a violation of the secretory transformation of the endometrium during the implantation window in patients with the infertility associated with inflammatory diseases of the small pelvic organs, against the background of a high incidence of chronic endometritis and salpingitis. The impact of inflammatory changes in the small pelvic organs leads to disruption of morphological and functional state of the endometrium and also to receptor imbalance.

■ **Keywords:** inflammatory diseases of the small pelvic organs; chronic salpingitis; chronic endometritis; morpho-functional state of the endometrium; expression of estrogen and progesterone receptors.

Введение

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), прежде всего сальпингит и сальпингоофарит, прочно занимают лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний и являются у 55–60% пациенток, оставаясь одной из актуальных проблем современной гинекологии и репродуктологии [7, 11, 12, 29, 31, 32].

За последнее десятилетие заболеваемость ВЗОМТ выросла в 1,5 раза, что крайне неблагоприятно сказывается на реализации репродуктивной функции. Последствиями ВЗОМТ являются не только бесплодие и невынашивание беременности, но и высокая частота преждевременных родов [14, 19].

Многие пациентки с ВЗОМТ с целью преодоления бесплодия нуждаются в экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Известно, что эффективность циклов ЭКО зависит от качества эмбриона и функционального состояния эндометрия в период «окна имплантации». Морфофункциональное состояние эндометрия

является одним из основных факторов, детерминирующих имплантацию, развитие хориона и эмбриона. Наличие воспалительных изменений в слизистой оболочке матки негативно влияет на nidацию эмбриона [15, 16, 20, 30].

Основные возбудители ВЗОМТ — *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*. Однако в 30–40% случаев ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию [24]. Немаловажен тот факт, что частота выявления *Chlamydia trachomatis* в эндометрии составляет не более 2,7% [26].

Этиологические факторы хронического эндометрита (ХЭ) изучены многими авторами. Ими являются восходящая бактериальная инфекция, обусловленная условно-патогенными микроорганизмами и бактериально-вирусными ассоциациями, а также их сочетанием.

У больных с привычным невынашиванием и хроническим эндометритом в 3 раза чаще по сравнению с пациентками, имеющими интактный эндометрий, выявляются следующие условно-патогенные микроорганизмы:

E. coli, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Ureaplasma spp.* [9, 13, 18, 27].

Клиническая картина ХЭ неспецифична и характеризуется бессимптомным или малосимптомным течением [2, 3, 4, 5, 10, 21, 23].

По мнению ряда авторов, в патогенезе ХЭ не последнее место занимает вторичная аутоиммунная воспалительная реакция вследствие длительной антигенной стимуляции патогенными и условно-патогенными агентами слизистой оболочки матки [6, 18].

Анализ литературы показал, что частота встречаемости ХЭ в зависимости от нозологии колеблется в широких пределах — от 2 до 73 %. Такую вариабельность данных связывают с определенными трудностями в морфологической диагностике исследуемого материала в связи с разнообразием применяемых методов исследования (выбор специфических антител). Также предпринимаются попытки разделения ХЭ по морфологическому признаку на атрофический, гиперпластический, гипопластический [8].

В настоящее время неизученными остаются вопросы нарушения соотношения экспрессии рецепторов стероидных гормонов при хроническом воспалении и гиперпластических процессах в эндометрии при ВЗОМТ. В то же время рецепторный дисбаланс является главным детерминантом нарушения молекулярных взаимоотношений в эндометрии [1].

Разноречивость и недостаточность данных не позволяет констатировать, имеет ли место универсальный характер повреждения эндометрия вне зависимости от этиологического фактора или изменения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона являются специфическим для различной патологии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 240 пациенток, проходивших обследование и лечение на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта». Были сформированы 3 группы, в I группу вошли 95 женщин с первичным бесплодием, II группа состояла из 95 женщин с вторичным бесплодием и III группа (контрольная) состояла из 60 пациенток с бесплодием, обусловленным мужским фактором.

Биопсия эндометрия осуществлялась во вторую фазу менструального цикла — с 19-го по 22-й день.

Критериями включения в I группу исследования были — пациентки в возрасте от 18 до 40 лет, хронический сальпингоофорит, спаечная болезнь органов малого таза по данным лапароскопического исследования, проведенного не позднее 1 года до включения в настоящее исследование, первич-

ное бесплодие; *во II группу исследования* — пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с хроническим сальпингоофоритом, вторичным бесплодием, спаечной болезнью органов малого таза по данным лапароскопического исследования, неразвивающейся беременностью I триместра с отсутствием хромосомной патологии трофобласта, неудачными попытками ЭКО (2 и более) при переносе морфологически качественного эмбриона.

Критерии исключения из исследования — сахарный диабет, ожирение, гипергонадотропная и гипогонадотропная недостаточность яичников, синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, миома матки, атипическая железистая гиперплазия эндометрия, аномалии развития полового аппарата; уровень антимюллерова гормона — менее 0,5 нг/мл, критические нарушения сперматогенеза: иммунологическое бесплодие — MAR-test $\geq 50\%$ (по ВОЗ, 2010).

Гистологический метод исследования эндометрия проводили по стандартной методике. Для гистологического исследования готовили парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивалось соответствие строения эндометрия дню менструального цикла, состояние желез, стромы и сосудистого компонента эндометрия с наличием или отсутствием гистологических признаков воспалительных и патологических изменений.

Иммуногистохимический метод исследования. Для количественной и качественной оценки содержания рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в исследуемом материале использовали антитела к рецепторам ER α (альфа) [клон 1D5] в стандартном разведении 1:50 и рецепторам PR [клон PgR 636] в стандартном разведении 1:50 производства (Dako) Cytomation. Для диагностики ХЭ использовали антитела CD8+ [клон CD 8/144B] в стандартном разведении 1:50; CD20+ [клон L26] в стандартном разведении 1:40; CD4 [клон 4 B12] в стандартном разведении 1:50 и CD138+ [клон M115] в стандартном разведении 1:50.

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 7.6. Методика для визуализации иммуногистохимической реакции выполнялась по схеме, предложенной С. В. Петровым и Н. Т. Райхиным (2004).

Количественная оценка результатов исследования. Микропрепараты исследовали с помощью микроскопа Nicon (Япония) при увели-

чении $\times 100$ и $\times 400$. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений. Фотосъемку производили при увеличении микроскопа $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$). Из фотосъемки исключались поля зрения, содержащие дефекты ткани, окрашивания и артефакты.

Количество рецепторов ER и PR определяли отдельно в двух гистогенетических структурах эндометрия: в эпителии желез и в строме эндометрия методом Histochemical Score (в модификации McCartey, 1986) с контролем системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия).

Результаты исследования

Средний возраст обследованных пациенток в I группе составил $31,6 \pm 0,4$ года, во II группе $32,7 \pm 0,5$ года, в III группе $30,7 \pm 0,5$ года. Все обследованные пациентки имели регулярный менструальный цикл продолжительностью от 28 до 30 дней. Средний возраст наступления менархе не имел статистически значимых различий в группах и составил $13,1 \pm 0,74$; $12,9 \pm 0,61$; $12,8 \pm 0,58$ года соответственно.

В анамнезе у 37 (39,0%) пациенток II группы с вторичным бесплодием преобладало искусственное прерывание беременности, при этом 2 и более случая прерывания беременности отмечено у 9 (9,5%) пациенток. Родами беременность закончилась только у 13 (13,7%) пациенток. При этом неразвивающаяся беременность после ЭКО отмечена у 5 пациенток (5,3%).

Хронический сальпингоофарит был диагностирован у 44,2% (42) пациенток I группы и у 82,1% (78) пациенток II группы исследования. Следует отметить, что синехии полости матки диагностированы в 2 случаях у пациенток I группы и в 9 случаях во II группе исследования. Кроме того, у пациенток с вторичным бесплодием гидросальпинкс был диагностирован более чем в 2 раза чаще по сравнению с пациентками I группы (24,2 и 10,5% соответственно). Спаечная болезнь органов малого таза как проявление воспалительного процесса наблюдалась в 2 раза чаще у пациенток II группы.

Анализ литературы показал, что частота выявления гидросальпинкса при трубно-перитонеальном факторе бесплодия достигает 30%. Кроме того, при наличии данной патологии имеет место снижение частоты наступления беременности и увеличение риска прерывания беременности в 2 раза, а также снижение частоты имплантации blastocysts в циклах ЭКО в 3–5 раз [26, 28].

Предрасполагающим фактором для воспалительных заболеваний органов малого таза являются цервициты. У пациенток с вторичным бесплодием цервицит встречался в 1,5 раза чаще по сравнению с пациентками I группы (48,4 и 31,5% соответственно). На сегодняшний день полимикробная этиология ВЗОМТ не вызывает сомнений, но особое внимание заслуживают пациентки — носители вирусов папилломы человека и простого герпеса. В обеих группах исследования вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов был диагностирован у 40 (42,1%) пациенток I группы и у 58 (61,0%) пациенток II группы.

Вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33-й типы) был выявлен у 17 (17,9%) пациенток I группы и 28 (29,5%) пациенток II группы исследования. Следует отметить, что половина обследуемых пациенток обеих групп в анамнезе имела вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (45 (47,3%) 53 (55,8%) соответственно).

Учитывая цитопатическое действие вирусов на эндометрий, нами было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия к онкогенному белку p16^{ink4a} — ингибитору циклин-зависимых киназ, играющему важную роль в регуляции клеточного цикла. Результаты исследования выявили положительную экспрессию белка p16^{ink4a} в эндометрии у пациенток I группы в 75,8% и 82,1% у пациенток II группы.

Вероятно, столь высокая частота встречаемости вирусов папилломы человека и вирусов простого герпеса в отделяемом из цервикального канала у пациенток с бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями органов малого таза, имеет важное значение в этиологии хронического эндометрита.

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия на 19–22-й день менструального цикла выявило соответствие структуры эндометрия средней стадии фазы секреции в половине случаев в I и II группах исследования (48,4 и 50,5% соответственно). Данные представлены в таблице 1. У пациенток III (контрольной) группы строение эндометрия соответствовало ранней стадии фазы секреции в 25% случаев (15) и средней стадии фазы секреции — в 75% случаев (45).

Слабовыраженные секреторные изменения эндометрия в обеих группах исследования диагностировались в 10,5 и 8,4% соответственно. Отставание в развитии стромы эндометрия диагностировалось несколько чаще у пациенток I группы исследования. Железистый полип эндометрия выявлялся в биоптатах эндометрия как у пациенток с первичным, так и с вторичным бесплодием менее чем в 10,0% случаев.

Таблица 1

Гистологическая структура эндометрия у пациенток в обследованных группах

Гистологическая характеристика эндометрия	Группы исследования			
	I группа (n=95)		II группа (n=95)	
	n	%	n	%
Ранняя стадия фазы секреции	15	15,8	13	13,7
Средняя стадия фазы секреции	46	48,4	48	50,5
Поздняя стадия фазы секреции	5	5,3	1	1,1
Слабосекреторная трансформация	10	10,5	8	8,4
Гиперплазия эндометрия	19	20,0	25	26,3
Отставание в развитии стромы	18	19,0	15	15,8
Полип эндометрия	8	8,4	9	9,5
Диффузная моноклеарная инфильтрация стромы	9	9,5	14	14,7
Очаговая моноклеарная инфильтрация стромы	13	13,7	27	28,4

Следует отметить высокую частоту встречаемости гиперплазии эндометрия в обеих группах.

В то же время гиперпластические процессы в эндометрии наиболее часто диагностируются у пациенток с относительной и абсолютной гиперэстрогемией на фоне нарушения функции яичников со снижением уровня прогестерона, обладающего антипролиферативным эффектом.

Формирование полипов эндометрия происходит не только при повышении пролиферативной активности эндометрия, но и вследствие нарушения процессов клеточного апоптоза, а также хронического эндометрита [17, 22]

По данным гистологического исследования из группы классических признаков ХЭ была выявлена только диффузная и очаговая моноклеарная инфильтрация в строме эндомет-

рия. У пациенток II группы воспалительная инфильтрация была диагностирована в 2 раза чаще по сравнению с пациентками I группы. Отсутствие классических признаков хронического эндометрита при гистологическом исследовании требует использования дополнительных методов диагностики. Иммуногистохимическое исследование эндометрия является диагностически значимым методом для оценки степени выраженности хронического воспалительного процесса и состояния рецепторного статуса эндометрия. Степень выраженности хронического эндометрита определяли по разработанной нами методике [1].

Хронический эндометрит был выявлен у 71,5% (68) пациенток I группы и 86,3% (82) пациенток II группы исследования. Данные представлены на рисунке 1.

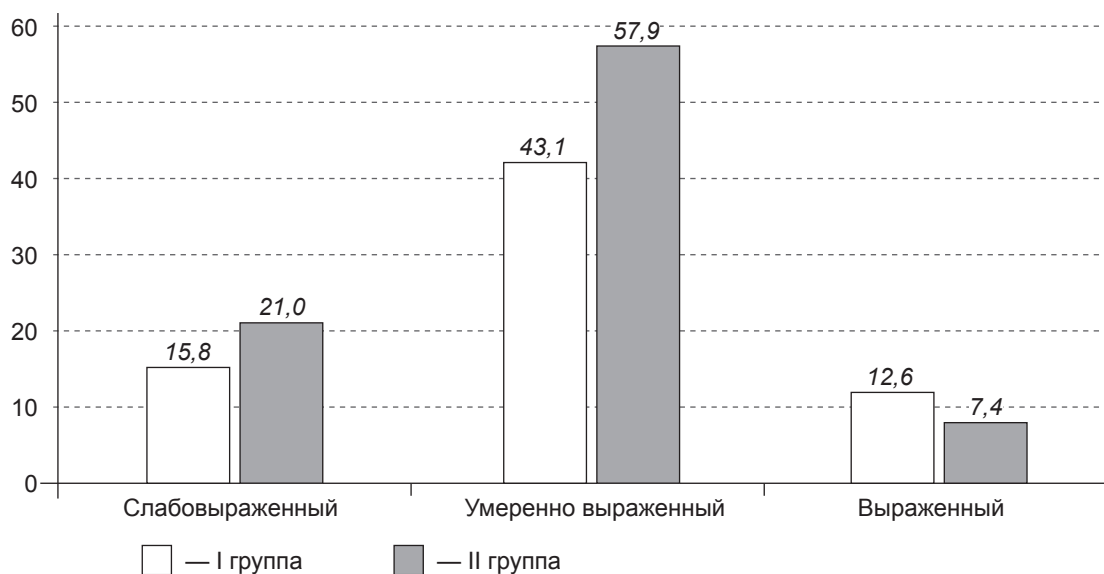


Рис. 1. Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток в исследуемых группах

Как видно из рисунка, в обеих группах преобладал умеренно выраженный хронический эндометрит. Вторым по частоте встречаемости выявлялся слабовыраженный эндометрит. Наиболее редко у пациенток с разными формами бесплодия диагностировался хронический эндометрит выраженной степени.

Кроме этого, оценка маркеров рецептивности эндометрия, таких как молекулы адгезии, хемокины, цитокины (LIF, IL-1, IL-6), факторы роста (GM-CSF, VEGF, TGF, HB-EGF, IGF, TGF β , GM-CSF, TGF β), при наличии хронического эндометрита разной степени выраженности может быть затруднительна и необъективна.

Появление новых методов диагностики и подходов к лечению хронического эндометрита позволяет под другим углом взглянуть на проблему и выделить главенствующие молекулярные механизмы в патогенезе хронического эндометрита при воспалительных заболеваниях органов малого таза. Однако особая роль в патологии репродуктивной функции принадлежит не самому воспалительному процессу в слизистой оболочке тела матки, а его непосредственному или опосредованному патологическому влиянию на рецепторный статус эндометрия. Реализация гормонального влияния на эндометрий происходит опосредованно через рецепторы к половым гормонам. Их концентрация связана с уровнем эстрогена и прогестерона в крови, а также зависит от множества внешних факторов [25].

Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов ER и PR в биоптатах эндометрия у пациенток с гистологически

установленной ранней стадией фазы секреции представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в ранней стадии фазы секреции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями органов малого таза, отмечается достоверное повышение экспрессии рецепторов ER в железах эндометрия по сравнению с контрольной группой (*, $^a p < 0,05$). В то же время в строме эндометрия статистически значимых отличий экспрессии рецепторов ER не наблюдалось. Экспрессия рецепторов PR в железах и строме эндометрия в исследуемых группах была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (*, $^a p < 0,05$). При сравнении между основными группами статистически значимых отличий не выявлено.

Средняя стадия фазы секреции (19–22-й д. ц.) характеризуется максимальной концентрацией прогестерона в крови женщины и равномерным распределением экспрессии рецепторов прогестерона в строме эндометрия (16). Данные иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов ER и PR в среднюю стадию фазы секреции представлены в таблице 3.

Экспрессия рецепторов ER в железах эндометрия в обеих группах была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (*, $^a p < 0,05$). Экспрессия рецепторов ER в строме эндометрия не имела статистически значимых отличий. Экспрессия рецепторов PR в железах была достоверно выше по сравнению с контрольной группой, в отличие от экспрессии данного маркера в строме эндометрия ($^{aaa} p < 0,01$; $^* p < 0,05$).

Одним из проявлений эндометриальной дисфункции является гиперплазия эндометрия, ко-

Таблица 2

Сравнительная оценка экспрессии рецепторов ER и PR в железах и строме эндометрия в раннюю стадию фазы секреции

Маркер H-Score	I группа (n=15)	II группа (n=13)	III группа (n=15)
ER в железах	114,7 \pm 9,2*	131,9 \pm 11,6 ^a	103,0 \pm 5,2
ER в строме	121,0 \pm 10,7	124,2 \pm 14,1	110,8 \pm 7,8
PR в железах	157,3 \pm 16,2*	196,2 \pm 13,7 ^a	257,3 \pm 8,2
PR в строме	170,3 \pm 12,2*	198,5 \pm 7,6 ^a	270,3 \pm 9,3

* — $p < 0,05$, ^a — $p < 0,05$ по сравнению с III группой

Таблица 3

Сравнительная оценка экспрессии рецепторов ER, PR в железах и строме эндометрия в среднюю стадию фазы секреции

Маркер H-score	I группа (n=46)	II группа (n=48)	III группа (n=45)
ER в железах	112,0 \pm 7,4*	104,8 \pm 7,5 ^a	165,6 \pm 9,6
ER в строме	81,9 \pm 7,4	90,2 \pm 7,9	102,9 \pm 10,7
PR в железах	130,5 \pm 8,4***	150,8 \pm 7,4 ^{aaa}	30,0 \pm 4,2
PR в строме	112,0 \pm 7,4*	104,8 \pm 7,5 ^a	285,6 \pm 9,6

* — $p < 0,05$; ^a — $p < 0,05$; ^{aaa} — $p < 0,001$ по сравнению с III группой

Таблица 4

Сравнительная оценка экспрессии рецепторов ER и PR при гиперплазии эндометрия у пациенток в обследованных группах

Маркер H-score	I группа (n=19)	II группа (n=25)
ER в железах	210,0±10,9	207,2±11,6
ER в строме	169,0±11,2	154,0±12,3
PR в железах	192,5±10,8	179,8±11,6
PR в строме	208,0±7,2	184,8±9,7

торая встречалась почти у каждой 4-й и 5-й пациентки основных групп. Оценка экспрессии рецепторов ER и PR у пациенток с гиперплазией эндометрия представлена в таблице 4.

Как видно из данных таблицы 4, экспрессия рецепторов ER и PR в железах и строме эндометрия в обеих группах статистически значимо не отличалась. Известно, что эстрадиол стимулирует синтез не только собственных рецепторов, но и рецепторов прогестерона и андрогенов, влияя как на процессы пролиферации, так и на развитие рецепторного аппарата. Необходимо отметить, что гиперплазия эндометрия без атипии является результатом нарушения функции яичников (ановуляции или недостаточности желтого тела), а также хронического воспаления в эндометрии.

Таким образом, у пациенток с первичным и вторичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, на фоне высокой частоты хронического эндометрита и хронического сальпингоофарита отмечается нарушение секреторной трансформации эндометрия в период «окна имплантации». Рецепторный дисбаланс характеризуется нарушением соотношения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в железах и стромальном компоненте эндометрия. Новые молекулярно-биологические, в частности иммуногистохимические, исследования позволяют диагностировать патологические изменения в эндометрии на клеточном уровне и дать более подробные ответы о морфофункциональном состоянии эндометрия.

Выявленная положительная экспрессия белка p16^{ink4a} в эндометрии у пациенток с бесплодием позволяет предположить высокую вероятность цитопатического действия вируса папилломы человека на эндометрий, что может в свою очередь служить объяснением малосимптомного течения воспалительного процесса и возможной роли вирусов в этиологии идиопатического бесплодия.

Своевременность ранней диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза с учетом результатов объективных данных лабораторных методов исследования позволит прове-

сти адекватную этиопатогенетическую терапию, нацеленную на сохранение и восстановление репродуктивной функции.

Статья представлена М.А. Тарасовой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Петросян М.А., Траль Т.Г., Сердюков С.В. Эндометрий: от ядерных рецепторов до тест-модели новых лекарств. Молекулярная медицина. 2014; 5: 15–8.
2. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием. Архив патологии. 2008; 4: 31–4.
3. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2012; 8, 1: 40–5.
4. Долгушина В.Ф., Колесников О.Л., Эрлихман Н.М. Микробиоценоз влагалища у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с герпетической инфекцией. Вестн. новых мед. технологий. 2008; 3: 165–66.
5. Дубницкая Л.В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения. Consilium medicum. 2007; 6(9): 25–8.
6. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. Архив патологии. 2008; 2: 6–8.
7. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит. Архив патологии. 2000; 3: 48–2.
8. Лысенко О.Н., Ашхаб М.Х., Стрижова Н.В., Бабиченко И.И. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии. Архив патологии. 2004; 2: 7–10.
9. Манухин И.Б., Гогсадзе Л.Г., Пономарева Ю.Н. Диагностическое значение микробиологического исследования у пациенток с хроническим эндометритом. В кн.: Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М.; 2013: 342–3.

10. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
11. Морозов В.Н., Хадарцева К.А., Карасева Ю.В., Дармограй В.Н., Морозова В.И. Способы повышения фертильности женщин с нарушенным менструальным циклом. Вестник новых медицинских технологий. 2007; 2: 78–9.
12. Мюллер В.С., Коган И.Ю., Савичева А.М. Эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и перенесенной хламидийной инфекцией. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; 4: 54–9.
13. Петров Ю.А. Аспекты патогенетического лечения хронического эндометрита. В кн.: Материалы V Российского регионального научного форума «Мать и дитя». М.; 2011: 248–50.
14. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 2012.
15. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия. Акушерство и гинекология. 2000; 3: 5–8.
16. Савичева А.М., Коган И.Ю., Мюллер В.С., Тапильская Н.И., Шипицина Е.В. Хламидийная инфекция: репродуктивные потери, неудачи ЭКО. СПб.; 2015.
17. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения. Лечебное дело. 2011; 3: 4–8.
18. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
19. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблемы и пути решения этиотропной терапии ВЗОМТ. Трудный пациент. 2010; 8 (8): 4–9.
20. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Петросян М.А., Клецев М.А. Молекулярные аспекты эндометриальной дисфункции. В кн.: Молекулярная морфология. Методологические прикладные аспекты нейроиммуноэндокринологии. М.; 2015: 239–52.
21. Хелашвили И.Г. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. Автореф. дис... канд. мед. наук. Челябинск; 2014.
22. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 1: 31–3.
23. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. Гинекология. 2012; 4 (14): 4–6.
24. Bryskier A., ed. Antimicrobial agents. Antibacterial and antifungal. Washington D.S.: A.S.M. Press; 2005.
25. Bullett C., Flamigni C., Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. Human Reproduction Update. 1996; 2 (2): 118–36.
26. Cicinelli E., DeZiegler, D., Nicoletti R., Colafoglio G., Salianni N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil. Steril. 2008; 89 (3): 677–84.
27. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186 (4): 690–95.
28. Edi-Osagie E.C., Seif M.W., Aplin J.D., Jones C.J., Wilson G., Lieberman B.A. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation. Fertil. Steril. 2004; 82 (5): 1379–89.
29. Ge C.X., Zhu X.H., Tang X.Q. Efficacy of conservative laparoscopic surgery combined with goserelin in treatment of 206 patients with severe ovarian endometriosis at short-term and longterm follow-up. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012; 47 (8): 603–07.
30. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 66: 410–15.
31. Miller J.H., Weinberg R.K., Canino N.L., Klein N.A., Soules M.R. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181 (4): 952–57.
32. Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E., Randall H., Peipert J.F., Nelson D.B., Schubeck D., McNeeley S.G., Trout W., Bass D.C., Soper D.E. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. Obstet. Gynecol. 2005; 106 (3): 573–80.

References

1. Aylamazyan E.K., Tolibova G.Kh., Petrosyan M.A., Tral' T.G., Serdyukov S.V. Endometriy: ot yadernykh retseptorov do test-modeli novykh lekarstv [The endometrium from nuclear receptors to test models of new drugs]. Molekulyarnaya meditsina. 2014; 5: 15–8. (in Russian).
2. Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V., Serebrennikova K.G., Babichenko I.I. Morfologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti endometriya u zhenshchin s pervichnym i vtorichnym besplodiem [Morphological and immunohistochemical features of the endometrium in women with primary and secondary infertility]. Arkhiv patologii. 2008; 4: 31–4. (in Russian).
3. Gombolevskaya N.A., Murav'eva V.V., Marchenko L.A., Ankirskaya A.S. Sovremennye vozmozhnosti etiologicheskoy diagnostiki khronicheskogo endometrita [Modern possibilities of etiological diagnosis of chronic endometritis]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 8, pt. 1: 40–5. (in Russian).
4. Dolgushina V.F., Kolesnikov O.L., Erlikhman N.M. Mikrobiotsenoz vlagalishcha u zhenshchin s khronicheskim tservitsitom, assotsirovannym s gerpetsicheskoy infektsiei [Microbiocenosis vagina in women with chronic cervicitis associated with herpes infection]. Vestn. novykh med. tekhnologiy. 2008; 3: 165–66. (in Russian).
5. Dubnitskaya L.V. Khronicheskiy endometrit: vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [Chronic endometritis: diagnostic and treatment]. Consilium medicum. 2007; 6 (9): 25–8. (in Russian).

6. Kovalenko V.L., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Patomorfologiya endometriya pri bakterial'nom vaginoze, assotsirovannym s khronicheskim endometritom [Pathology of the endometrium in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis]. *Arkhiv patologii*. 2008; 2: 6–8. (in Russian).
7. Kuznetsova A.V. Khronicheskiy endometrit [Chronic endometritis]. *Arkhiv patologii*. 2000; 3: 48–2. (in Russian).
8. Lysenko O.N., Ashkhab M.Kh., Strizhova N.V., Babichenko I.I. Immunogistokhimicheskie issledovaniya ekspressii retseptorov k steroidnym gormonom pri giperplasticheskikh protsessakh v endometrii [Immunohistochemical studies of receptor expression when steroid hormone hyperplastic endometrium]. *Arkhiv patologii*. 2004; 2: 7–10. (in Russian).
9. Manukhin I.B., Gogsadze L.G., Ponomareva Yu.N. Diagnosticheskoe znachenie mikrobiologicheskogo issledovaniya u patsientok s khronicheskim endometritom [Diagnostic value of microbiological studies in patients with chronic endometritis]. V kn.: *Materialy XIV Vserossiyskogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya"*. M.; 2013; 342–3. (in Russian).
10. Mikhina E.A. Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti [Morphofunctional state of the endometrium in women with infertility and miscarriage]. *Atoref. dis... d-ra med. nauk. SPb.*; 2009. (in Russian).
11. Morozov V.N., Khadartseva K.A., Karaseva Yu.V., Darmogray V.N., Morozova V.I. Sposoby povysheniya fertilit'nosti zhenshchin s narushennym menstrual'nym tsiklom [Ways to improve fertility for women with menstrual disorders]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2007; 2: 78–9. (in Russian).
12. Myuller V.S., Kogan I.Yu., Savicheva A.M. Effektivnost' tsiklov ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u patsientok s trubno-peritoneal'nym faktorom besplodiya i perenesennoy khlamidiynoy infektsiy [The effectiveness of IVF cycles in women with tubal-peritoneal infertility factor and transferred chlamydial infection]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2014; 4: 54–9. (in Russian).
13. Petrov Yu.A. Aspekty patogeneticheskogo lecheniya khronicheskogo endometrita [Aspects of the pathogenetic treatment of chronic endometritis]. V kn.: *Materialy V Rossiyskogo regional'nogo nauchnogo foruma "Mat' i ditya"*. M.; 2011: 248–50. (in Russian).
14. Petrov Y.A. Khronicheskiy endometrit v reproduktivnom vozraste: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika [Chronic endometritis in the reproductive age: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention]. *Avtoref. dis... d-ra med. nauk. M.*; 2012.
15. Pobedinskiy N.M., Baltutskaya O.I., Omel'yanenko A.I. Steroidnye retseptory normal'nogo endometriya [Steroid receptors are normal endometrium]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2000; 3: 5–8. (in Russian).
16. Savicheva A.M., Kogan I.Yu., Myuller V.S., Tapil'skaya N.I., Shipitsina E.V. Khlamidiynaya infektsiya: reproduktivnye poteri, neudachi EKO [Chlamydia infection: reproductive loss, IVF failure]. *SPb.*; 2015. (in Russian).
17. Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Litvinova N.A. Giperplasticheskie protsessy endometriya: voprosy etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki, lecheniy [Endometrial hyperplastic processes: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment]. *Lechebnoe delo*. 2011; 3: 4–8. (in Russian).
18. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Khronicheskiy endometrit: rukovodstvo [Chronic endometritis: A guide]. M.: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian).
19. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. [Problemy i puti resheniya etiotropnoy terapii VZOMT [Problems and solutions of causal treatment of PID]. *Trudnyy patsient*. 2010; 8 (8): 4–9. (in Russian).
20. Tolibova G.Kh., Tral' T.G., Kogan I.Yu., Petrosyan M.A., Kleshchev M.A. Molekulyarnye aspekty endometrial'noy disfunktsii [Molecular aspects of endometrial dysfunction]. V kn.: *Molekulyarnaya morfologiya. Metodologicheskie prikladnye aspekty neyroimmunoendokrinologii*. M.; 2015: 239–52. (in Russian).
21. Khelashvili I.G. Khronicheskiy endometrit: kliniko-morfologicheskaya kharakteristika i osobennosti retseptivnosti endometriya [Chronic endometritis: clinical and morphological characteristics and features of endometrial receptivity]. *Avtoref. dis. kand. med. nauk. Chelyabinsk.*; 2014. (in Russian).
22. Fen I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V., Unanyan A.L., Kudrina E.A. Sochetanie giperplasticheskikh protsessov endometriya s khronicheskim endometritom [The combination of endometrial hyperplasia with chronic endometritis]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2012; 1: 31–33. (in Russian).
23. Shurshalina A.V. Khronicheskiy endometrit kak prichina narusheniy reproduktivnoy funktsii [Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders]. *Ginekologiya*; 2012; 4 (14): 4–6. (in Russian).
24. Bryskier A., ed. Antimicrobial agents. Antibacterial and antifungal. Washington D.S.: A. S. M. Press; 2005.
25. Bulletti C., Flamigni C., Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*. 1996; 2 (2): 118–36.
26. Cicinelli E., DeZiegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril*. 2008; 89 (3): 677–84.
27. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002; 186 (4): 690–95.
28. Edi-Osagie E.C., Seif M.W., Aplin J.D., Jones C.J., Wilson G., Lieberman B.A. Characterizing the endometrium in unexplained and tubal factor infertility: a multiparametric investigation. *Fertil Steril*. 2004; 82 (5): 1379–89.
29. Ge C.X., Zhu X.H., Tang X.Q. Efficacy of conservative laparoscopic surgery combined with goserelin in treatment of 206 patients with severe ovarian endometriosis at short-term and longterm follow-up. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012; 47 (8): 603–07.
30. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinico-pathological characterization of chronic endometritis. *American journal of reprod. Immunology*. 2011; 66: 410–15.

31. Miller J.H., Weinberg R.K., Canino N.L., Klein N.A., Soules M.R. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(4): 952–57.
32. Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E., Randall H., Pei-

pert J.F., Nelson D.B., Schubeck D., McNeeley S.G., Trout W., Bass D.C., Soper D.E. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (3): 573–80.

■ Адреса авторов для переписки

Айламазян Эдуард Карпович — директор, академик РАН, з.д.н., профессор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отделения патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Траль Татьяна Георгиевна — врач отделения патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Цыпурдеева Анна Алексеевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.

Юркова Инна Казимировна — врач поликлинического отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Кахиани Мака Инвирьевна — к.м.н., врач отд. оперативной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** kakhiani74@mail.ru.

Коган Игорь Юрьевич — ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — з.д.н., профессор, д.м.н., руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Aylamazyan Edvard Karpovich — the chief, academician, professor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Tolibova Gulruhsor Haybulloyevna — MD. Laboratory of Cell ZBiology, Pathlogy Branch. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Tral Tatiana Georgievna — MD. Department of pathology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Tsipurdeeva Anna Alekseevna — researcher. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** tsypurdeeva@mail.ru.

Jurkova Inna Kazimirovna — doctor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Kakhiani Maka Invirievna — D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** kakhiani74@mail.ru.

Kogan Igor Yuryevich — D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Kvetnoy Igor Moiseevich — MD, professor. The head of a Department patomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.